



SIMPOSIO: FERTILIDAD ASISTIDA EN MAYORES DE 38 AÑOS SYMPOSIUM: ASSISTED REPRODUCTION IN WOMEN OLDER THAN 38 YEARS

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA EN MAYORES DE 38 AÑOS, ¿VALE LA PENA?

Resumen

Objetivos: Realizar un análisis costo-eficiencia de los resultados obtenidos con inseminación intrauterina homóloga (IIU) en parejas infértiles cuyas mujeres fueran 38 años o mayores, en una unidad de reproducción humana, y comparar dicho rendimiento con lo publicado para el mismo grupo etario con técnicas de alta complejidad, en el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RedLARA). **Diseño:** Estudio retrospectivo, comparativo. **Institución:** Unidad de Reproducción Humana, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Participantes: Mujeres mayores de 38 años tratadas con inseminación intrauterina homóloga.

Intervenciones: Se revisó los resultados obtenidos en 5 421 ciclos de inseminación intrauterina homóloga (IIU) realizados entre enero 2000 y septiembre de 2011. Con el fin de analizar el impacto de la avanzada edad reproductiva, se comparó los resultados obtenidos en mujeres menores de 38 años (4 000 ciclos) y en aquellas de 38 años y más (1 421 ciclos). Se describe las tasas de embarazo clínico obtenidas con los distintos protocolos de estimulación ovárica. El análisis costo-eficiencia al intentar tres ciclos de IIU previo a optar por fertilización in vitro (FIV) en mujeres mayores de 38 años, en lugar de ir directamente a FIV, fue comparado con los datos publicados en la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida 2009 para ciclos de FIV/ICSI en mujeres de edad reproductiva avanzada. **Principales medidas de resultados:** Análisis costo-eficiencia de intentar tres ciclos de IIU previo a optar por FIV, en mujeres mayores de 38 años. **Resultados:** Se incluyó 600 embarazos clínicos en toda la serie, lo que correspondió a una tasa de embarazo clínico de 11,1%, con multigestación de 5,3%. En mujeres de 38 años y más hubo significativo descenso de las mismas tasas (7,5% y 2,8%, respectivamente). Resultó evidente el aporte que implican los esquemas con gonadotropinas en las tasas de embarazo clínico obtenidas con los distintos protocolos de estimulación ovárica. El análisis costo-eficiencia demostró un beneficio en intentar 3 ciclos de IIU, cuando se reúne los criterios de inclusión, previo a optar por fertilización in vitro (FIV), en lugar de ir directamente a FIV. **Conclusiones:** En mujeres de 38 años y más disminuyeron las tasas de embarazo clínico y multigestación. El análisis costo-eficiencia demostró un beneficio en intentar tres ciclos de IIU, cuando se reúne los criterios de inclusión, previo a optar por fertilización in vitro (FIV), en lugar de ir directamente a FIV.

Palabras clave: Inseminación intrauterina, edad reproductiva materna avanzada, multigestación, aborto espontáneo, inducción de ovulación, fertilización in vitro.

ALEJANDRO MANZUR ^{1,A,B}, RODRIGO MACAYA ¹, GLORIA GAJARDO ¹

¹ Unidad de Reproducción Humana, Pontificia Universidad Católica de Chile

² Jefe Unidad de Reproducción Humana, División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile

³ Secretario General, Asociación Latinoamericana de Medicina Reproductiva (ALMER) y Endocrinología Ginecológica (ALEG)

Correspondencia:

Dr. Alejandro Manzur Yanine

Dirección postal: Cruz del Sur 177, Las Condes, Santiago, Chile

Dirección electrónica:

amanzur@med.puc.cl

Rev Per Ginecol Obstet. 2012; 58: 11-16

Intrauterine insemination in women older than 38 years, is it worth while?

ABSTRACT

Objectives: To determine cost-effectiveness in homologous intrauterine insemination (IUI) outcomes in women 38 years or older in a human reproduction unit and

compare results with those of women of similar age treated with complex assisted reproduction technology as published by the Latin American Assisted Reproductive Registry (RedLara) 2009. **Design:** Retrospective, comparative study. **Setting:** Uni-

dad de Reproducción Humana, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. **Participants:** Women treated with homologous intrauterine insemination. **Interventions:** Review of results obtained in 5 421 homologous intrauterine insemina-



tion cycles (IUI) performed between January 2000 and September 2011. In order to analyze the impact of advanced maternal age, we compared rates obtained in women younger than 38 years old (4 000 cycles) with those of women 38 years and older (1 421 cycles). We describe clinical pregnancy rates with the different ovarian stimulation protocols. Cost-efficiency analysis with three IUI cycles before opting for in vitro fertilization (IVF) in women older than 38 years instead of directly doing IVF was compared with performance of IVF/ICSI cycles with own oocytes in women 38 years and older obtained from the Latin American Assisted Reproductive Registry (RedLara) 2009. **Main outcome measures:** Cost-efficiency analysis when trying three IUI cycles before opting for IVF in women older than 38 years. **Results:** A total of 600 clinical pregnancies were included in the series, with 11.1% clinical pregnancies rate per IUI cycle and 5.3% multiple pregnancy rate. In women 38 years and older, there was a significant decline in those rates (7.5% and 2.8%, respectively). Clinical pregnancy rates with different ovarian stimulation protocols showed benefit of gonadotropin schemes. Cost-effective analysis demonstrated benefit in prescribing three IUI cycles when inclusion criteria were met before going through IVF, compared to performing IVF from the start. **Conclusions:** Both clinical pregnancy and multiple pregnancy rates declined in women 38 year-old or more. Cost-efficiency analysis showed benefit in trying three IUI cycles in women satisfying inclusion criteria before opting for in vitro fertilization (IVF) instead of performing IVF from the start.

Key words: intrauterine insemination, advanced maternal age, multiple pregnancy, spontaneous abortion, ovulation induction, in vitro fertilization.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hemos ido observando un aumento progresivo de parejas que consultan por deseo de fertilidad. El gran responsable de dicho fenómeno es la postergación sistemática de la maternidad, lo que trae como consecuencias que la mujer consulta,

muchas veces, a una avanzada edad reproductiva. De hecho, es la edad materna la variable de mayor peso que condiciona los resultados en tratamientos de fertilidad, cualquiera sea la técnica que analicemos. Lo que hay detrás de una avanzada edad reproductiva, definida para muchos como una mujer de 38 años o más, es una disminución de la reserva ovárica, pero también un deterioro en la calidad ovocitaria. A modo de ejemplo, los embarazos logrados en mujeres de 40 años y más tienen un riesgo inherente de aborto espontáneo que bordea el 50%, explicado principalmente por aneuploidías embrionarias como consecuencia de gametos anormales, provenientes, la mayoría de las veces, de la madre⁽¹⁾.

La obligación del especialista en medicina reproductiva es, como en todo el quehacer médico, procurar tratar a las parejas infértiles sin dañar. Esto significa, evaluar cuidadosamente cada caso, recopilando los antecedentes de la historia, examen físico y exámenes de laboratorio complementarios, que permitan hacer un diagnóstico del o los factores involucrados en la infertilidad, así como decidir en conjunto con la pareja, la técnica más adecuada para ellos. La técnica seleccionada debiera ser proporcional al problema que presentan, con un claro conocimiento de los beneficios versus los riesgos de la misma, así como las expectativas reales de éxito de dicha terapia según las características de cada pareja. El objetivo es uno solo: obtener la mayor cantidad de embarazos únicos en el menor número posible de intentos, esto es, la tasa de embarazo único por ciclo, que será nuestro mejor indicador de lo bien o mal que nos va

con cada técnica en los respectivos centros de medicina reproductiva. Es impresentable en estos días exhibir tasas altas de embarazo clínico a expensas de multigestación, fenómeno que observamos tanto en baja como en alta complejidad, y que se debe principalmente a una vigilancia insuficiente de la respuesta ovárica a la inducción de ovulación, con excesivo número de folículos ovulatorios en el caso de baja complejidad, y de embriones transferidos en alta complejidad.

¿Cómo seleccionar entonces la técnica adecuada para cada pareja? Para esto es imprescindible analizar adecuadamente, considerando no solo que reúnan los criterios de inclusión de cada técnica, sino también la eficiencia, el costo beneficio y las preferencias de la pareja con la terapia propuesta. En forma muy resumida podríamos esquematizar que existen tres tipos de tratamientos posibles en parejas que consultan por deseo de fertilidad y en las cuales ya se ha descartado o corregido un factor anatómico:

- Inducción de ovulación con actividad sexual dirigida: para parejas con menos de 5 años de exposición a embarazo, sin factor masculino ni cervical y con reserva ovárica conservada. Por este último aspecto, no es recomendable en mujeres mayores de 38 años.
- Inseminación intrauterina: para parejas con cavidad endometrial indemne y al menos una trompa funcional, que pudieran tener un factor coital, cervical, masculino leve o moderado, infertilidad inexplicada y endometriosis con respeto anatómico (fondo de saco de Douglas libre



y al menos un anexo funcional). Requiere, por supuesto, disponibilidad de ovocitos; sin embargo, no existe una edad femenina límite que contraindique su utilización en la medida que se obtenga una respuesta adecuada a la inducción de ovulación.

- Fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI): reservada para mujeres de cualquier edad reproductiva que presenten un factor tubárico bilateral no corregible, endometriosis severa con alteración anatómica, ausencia de embarazo luego de tres a seis ciclos de baja complejidad o un factor masculino severo no modificable. Algunos incluyen la baja reserva ovárica; sin embargo, los resultados con ovocitos propios en este grupo particular son desalentadores, por lo que se recomienda considerar fuertemente la ovodonación como una alternativa más eficiente, en lugar de seguir insistiendo en más ciclos con gametos propios.

Los objetivos del presente estudio fueron realizar un análisis costo/eficiencia de los resultados obtenidos en la Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile con inseminación intrauterina homóloga (IIU) en parejas infértiles cuyas mujeres fueran mayores de 38 años, y comparar dicho rendimiento con el publicado para el mismo grupo etario con técnicas de alta complejidad en el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RedLARA). A su vez, se desglosa los resultados de IIU según los distintos protocolos de inducción de ovulación empleados, para orientar nuevamente so-

bre el costo/eficiencia de los mismos.

MÉTODOS

Presentamos un análisis retrospectivo, comparativo, de los ciclos de IIU homóloga realizados desde el 1 de enero de 2000 al 30 de septiembre de 2011 en la Unidad de Reproducción Humana de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los criterios de inclusión para esta técnica en nuestra unidad incluyen: ovulación inducida, al menos una trompa permeable, una separación espermática diagnóstica con más de 1 millón de espermatozoides móviles recuperados, seguimiento ecográfico transvaginal e inseminación intrauterina única efectuada 36 horas post administración de hCG 5 000 U.I. en casos de determinación (-) de LH urinaria (*Ovukit*, Princeton, VA) y 24 horas post hCG en los casos de LH urinaria (+). La estimulación ovárica fue realizada con inductores orales, preferentemente del tercer al séptimo día de ciclo (citrato de clomifeno 50 a 100 mg/día, tamoxifeno 20 a 40 mg/día, letrozol 2,5 a 5 mg/día), con gonadotropinas inyectables en dosis diarias variables (hMG y/o FSH recombinante), o con la combinación de drogas orales e inyectables. La decisión de cuál protocolo elegir estuvo basada en criterios clínicos que incluyeron edad, índice de masa corporal, factores de infertilidad presentes y respuesta a ciclos anteriores de estimulación, pero también consideró la factibilidad económica de utilizar un determinado producto. La separación espermática fue efectuada mediante *swim-up* o técnica de gradiente con *Isolate* (Irvine Scientific), reservando esta última principalmente a pacientes con factor masculino leve a moderado (oligospermia,

teratospermia, astenospermia, combinación de las alteraciones mencionadas o viscosidad aumentada). La transferencia intrauterina fue realizada utilizando una cánula flexible de Makler (Sefi Medical Instruments, Israel), considerando un volumen máximo a inyectar de 0,4 mL. Si la paciente inseminada no hubiera presentado flujo menstrual 14 días después de constatada la ovulación, se determinó una β -hCG plasmática. En los casos que resultaba positivo, se citaba a la paciente una semana más tarde para su primer control ecográfico transvaginal. Se consideró embarazo clínico la detección de uno o más sacos gestacionales en cualquier ecografía realizada a partir del día 21 post ovulación.

Se presenta los resultados globales, en términos de tasa de embarazo clínico y de aborto por ciclo estimulado, así como también los obtenidos con los distintos protocolos de estimulación, para mujeres mayores y menores de 38 años, empleando para análisis estadístico la prueba de χ^2 y definiendo significancia con valores de $p < 0,05$. Los resultados publicados en el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2009 para IVF e ICSI con ovocitos propios en mujeres mayores de 38 años, serán considerados para comparar la eficiencia de IIU homóloga en este mismo grupo etario.

RESULTADOS

Durante el período descrito se realizaron 5 421 ciclos de IIU homóloga, de los cuales 1 421 correspondieron a mujeres de 38 años o más (26,2%) y 4 000 a mujeres menores de 38 años (73,8%). Se obtuvo 600 embarazos clínicos, lo que corresponde a una tasa global de embara-



zo clínico de 11,1%, con una diferencia estadísticamente significativa entre 7,5% logrado en mujeres mayores de 38 años y 12,3% de las menores de 38 años ($p < 0,0001$). La tasa global de aborto para el grupo analizado fue 29%, encontrándose nuevamente una diferencia significativa entre el 44,9% obtenido en mujeres > 38 años y el 25,6% de las menores de dicha edad ($p < 0,0001$). La tasa global de multigestación con IIU homóloga en el período analizado fue 5,3%, no alcanzando diferencia estadísticamente significativa entre las > 38 años (2,8%) y las menores de 38 (5,9%) $p = 0,243$. Ver tabla 1.

La tasa de embarazo clínico obtenida mediante IIU con los distintos esquemas de inducción de ovulación aparece representada en la tabla 2. En los protocolos con fármacos orales solo hubo diferencia es-

tadísticamente significativa en las tasas de embarazo clínico obtenidas con tamoxifeno, resultando 9,7% para las menores de 38 años y 6,0% para las mayores de 38 ($p < 0,0001$). En los protocolos combinados se alcanzó diferencia estadísticamente significativa en los subgrupos clomifeno/gonadotropinas y tamoxifeno/gonadotropinas, obteniéndose una tasa de embarazo clínico de 15,9 y 13%, respectivamente, para las menores de 38, y 8,0 y 3,6% para las mayores de 38 ($p < 0,0002$ y $< 0,0001$, respectivamente). Finalmente, hubo una tendencia que no alcanzó significancia estadística entre el 16,7% obtenido con protocolos de gonadotropinas puras en las menores de 38 años y el 10,4% logrado en las mayores de 38 años ($p = 0,06$). En el gráfico de la figura 1 se compara las tasas de embarazo clínico obtenidas en < 38 años y > 38 años, considerando la

sumatoria de todos los esquemas inductores orales, de los protocolos combinados y de los ciclos con gonadotropinas puras en los dos grupos etarios incluidos en este estudio. No hubo diferencia significativa entre el 9,9% de embarazo clínico por ciclo obtenido con fármacos orales en menores de 38 años y el 7,5% de las $>$ de 38. En los esquemas combinados se alcanzó una diferencia muy significativa entre el 14,1% de las menores de 38 años y el 6,9% de las > 38 ($p < 0,0001$).

Los reportes del Registro Latinoamericano de Medicina Reproductiva 2009 para fertilización in vitro (FIV) e ICSI aparecen resumidos en la figura 2, según los rangos etarios contemplados en dicho registro: menores o iguales a 34 años, 35 a 39 años y 40 años y más. Se observa una disminución progresiva en las tasas

Tabla 1. Influencia de la edad materna en la tasa de embarazo clínico, tasa de aborto y de multigestación, obtenida con inseminación intrauterina homóloga (IIU).

Edad materna	n	Embarazos clínicos	Tasa embarazo clínico (%)	Abortos	Tasa de aborto (%)	Tasa de multigestación	
						n	%
< 38	4 000	493	12,3	126	25,6	29	5,9
>38	1 421	107	7,5	48	44,9	3	2,8
Total	5 421	600	11,1	174	29,0	32	5,3

Tabla 2. Tasa de embarazo clínico (Tec) en IIU según distintos protocolos de inducción de ovulación en mujeres menores y mayores de 38 años.

Protocolo	Menores de 38 años		Menores de 38 años		Grupo combinado	
	Nº ciclos	Tec (%)	Nº ciclos	Tec (%)	Nº ciclos	Tec (%)
CC	1 513	152 (10,0)	449	36 (8,0)	1 962	188 (9,6)
TX	341	33 (9,7)	50	3 (6,0)	391	36 (9,2)
LZ	167	15 (9,0)	47	2 (4,3)	214	17 (7,9)
CC + G	653	105 (15,9)	362	29 (8,0)	1 015	134 (13,2)
TX + G	501	65 (13,0)	195	7 (3,6)	696	72 (10,3)
LZ + G	305	36 (11,8)	155	13 (8,4)	460	49 (10,7)
G	520	87 (16,7)	163	17 (10,4)	683	104 (15,2)
TOTAL	4 000	493 (12,3)	1 421	107 (7,5)	5 421	600 (11,1)

CC: citrato de clomifeno; Tx: tamoxifeno; LZ: letrozol; G: gonadotropinas (hMG y/o FSH recombinante)



Figura 1. Tipo de estimulación ovárica versus tasa de embarazo clínico obtenida con IIU homóloga en mujeres mayores y menores de 38 años.

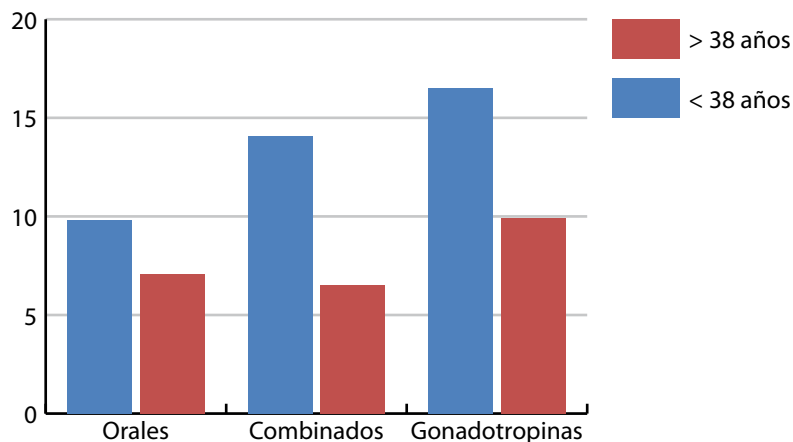


Figura 2. Tasa de embarazo clínico, de multigestación y de aborto obtenida en FIV/ICSI según rangos de edad materna publicados por el Registro Latinoamericano de Medicina Reproductiva 2009 (2).

Edad (años)	Tasa de embarazo clínico (%)	Tasa de multigestación (%)	Tasa de aborto (%)
< 34	40	25	?
35 a 39	30	19	?
> 40	15	10	?
Total	31,5	20	20%

de embarazo clínico obtenidas con estas técnicas, conforme aumenta la edad de la mujer, así como una disminución sistemática en las tasas de multigestación a mayor edad reproductiva femenina. La tasa de aborto de 20% publicada con FIV/ICSI representa el global obtenido para estas técnicas, pero no especifica el valor alcanzado en los distintos rangos etarios.

DISCUSIÓN

El alto porcentaje de mujeres mayores de 38 años que acude a nuestra Unidad en busca de embarazo es reflejo de la modernidad y de la postergación de la maternidad implícita. En ese sentido, consideramos que 26,2% de ciclos de IIU en mujeres de 38 años y más incluidos en este estudio es representativo de nuestra realidad y

comparable al 18% de transfereencias embrionarias en mujeres de > 40 años y al 40% de ciclos de FIV/ICSI en mujeres de 35 a 39 años publicados en RedLara 2009.

La tasa global de embarazo clínico reportada por nuestra Unidad con IIU homóloga es comparable a la publicada por otros autores, observándose un claro efecto del impacto negativo que tiene la mayor edad de la mujer en el proceso reproductivo⁽³⁻⁵⁾. A su vez, el tipo de inducción de ovulación tiene una clara correlación con los resultados, obteniéndose las tasas más altas de embarazo clínico en esquemas con gonadotropinas puras, tanto en mujeres menores como > 38 años. Los esquemas orales puros se asocian a las tasas más bajas de embarazo clínico por ciclo en cualquier grupo etario analizado; sin embargo, por ser

a su vez los más sencillos y de menor costo, suelen emplearse como opción inicial en la mayoría de las parejas atendidas en nuestro centro. De hecho, representaron el 50,5% de todos los esquemas en mujeres menores de 38 años (2 021/4 000) y el 38,4% en las mayores de 38 (546/1 421). La combinación de esquema oral con gonadotropina resultó beneficiosa solo para el grupo menor de 38 años, que elevó su tasa global de embarazo clínico por ciclo de 9,9% con esquema oral a 14,1% con combinados ($p < 0,001$). Las > 38 años obtuvieron tasas muy similares con ambos esquemas (7,5% y 6,9%, respectivamente).

Considerando que el factor económico sigue siendo una de las principales limitantes al momento de elegir una técnica de reproducción asistida en nuestra región, es de vital importancia que balanceemos las expectativas de éxito con cada terapia versus el tiempo invertido en lograr una gestación exitosa, así como el gasto involucrado en dicho proceso. En ese sentido, presentamos el siguiente ejercicio matemático que pretende demostrar el beneficio obtenido por parejas con mujeres > 38 años que, cumpliendo requisitos para realizarse una IIU homóloga, optan por 3 ciclos de IIU antes de recurrir a la fertilización in vitro (FIV):

- Un ciclo promedio de IIU en nuestra Unidad cuesta aproximadamente US\$ 300, dependiendo del tipo de estimulación empleada, mientras que un ciclo promedio de FIV cuesta cerca de US\$ 6,000 en nuestro medio. La diferencia es aproximadamente 20 veces.
- La probabilidad de lograr un embarazo clínico por ciclo de IIU en mujeres de 38 años y



más es de 7,5%, mientras que la misma probabilidad de lograrlo con FIV es de 20%, es decir, un aumento de solo 2,7 veces para una diferencia en costos de 20 veces.

- Si 100 parejas infértiles con mujeres > 38 años decidirán optar por FIV de entrada, le costaría a la entidad financiera US\$ 600,000, aunque solo 20 de ellas lograrán un embarazo en su primer intento.
- Si por el contrario, las mismas 100 parejas optan por 3 intentos de IIU previo a FIV, aproximadamente 20 de ellas también lograrán un embarazo, ya sea en el primer, segundo o tercer intento, lo que sumará un total para ellas de US\$12,300 (US\$ 2,250 al 1°+ 4,200 al 2°+ 5,850 al 3°). Las otras 80 que no lograron embarazo y que deben ir a FIV gastarán US\$72,000 en los 3 intentos frustró de IIU + US\$ 480,000 en los 80 ciclos de FIV, sumando en total US\$ 552,000. El costo para el grupo completo de 100 mujeres que opta por 3 intentos de IIU previo a FIV será: US\$ 12,300 + 72,000 + 480,000 = US\$ 564,300. Esto representa un ahorro para la entidad financiera de US\$ 35,700 (US\$ 600,000 – 564,300), pero más importante aún, un ahorro individual de US\$ 5,700 para cada pareja que se embaraza al primer intento de IIU, de US\$ 5,400 para aquella que lo hace al segundo y de US\$

5,100 para la que requiere 3 ciclos de IIU. Siguiendo la línea de la proporcionalidad en los tratamientos ofrecidos a parejas infértiles, resulta evidente el sobretreatmento que representaría para este grupo que logra embarazarse con IIU, la indicación de FIV/ICSI.

Es cierto que también debe valorarse el tiempo invertido en lograr las gestaciones, dada la disminución de la reserva ovárica conforme avanza la edad materna. En ese sentido, recomendamos hacer los máximos esfuerzos para realizar los tres intentos de IIU en el período más breve de tiempo posible, idealmente inferior a 6 meses, de tal forma de no perjudicar los resultados de un ciclo de FIV, en comparación a la probabilidad de éxito inicial que habría tenido la pareja con la misma técnica.

Por otro lado, cabe destacar cómo una adecuada supervisión de la respuesta a inducción de ovulación permite bajar considerablemente las tasas de multigestación obtenidas mediante IIU. El 5,3% global obtenido en esta serie, así como el 2,8% de embarazos múltiples en el grupo específico de > 38 años, están muy por debajo de lo publicado para técnicas de fertilización in vitro en nuestra región, según Redlara 2009 (19% para mujeres de 35 a 39 años y 10% para > 40 años); otra ventaja para optar primero por ciclos de IIU cuando sea factible.

Finalmente, un hecho ineludible es que los embarazos logrados en mujeres > 38 años se asocian a una alta tasa de aborto espontáneo, como lo refleja el 44,9% de nuestra serie. Esta condición se observa tanto en ciclos de IIU como de FIV/ICSI, obedeciendo principalmente a un deterioro en la calidad ovocitaria, que debe ser ampliamente discutida con las parejas previo a ofrecer cualquier técnica de reproducción asistida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320:1708-12.
2. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2009. Disponible en: www.redlara.com
3. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod*. 1994;9(11):2014-21.
4. Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril*. 2002;78(1):29-33.
5. Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. *Fertil Steril*. 2010;94(1):144-8.