

Factores predictores de gestación en Inseminación Intrauterina Homóloga (IUI-H) y de Donante (IUI-D)

Pregnancy predictor factors in Intrauterine Insemination with Couple sperm (IUI-C) and with Donor sperm (IUI-D)

Inmaculada Molina.¹, Cristina Duque.¹, Javier Alfonso.², Juan V. Martínez¹, Vivente Montañana^{1,2}, Alberto Romeu¹.

¹Unidad de Reproducción Humana Asistida (Servicio de Ginecología y Obstetricia) Hospital Universitario La Fe, Valencia.²Instituto de Medicina Reproductiva (IMER), Valencia.

Resumen

La inseminación intrauterina, siempre que esté indicada, es el paso previo a otras Técnicas de Reproducción Asistida más complejas. La tasa de gestación de esta técnica depende de numerosos factores pero, posiblemente, la muestra seminal y la edad de las pacientes sean los más importantes. La introducción de muestras de semen de donante permite duplicar las tasas de gestación. El objetivo del presente trabajo es determinar los factores predictores de gestación de forma independiente para las muestras con semen homólogo y con semen de donante. Para evaluar estos factores se realizó un estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron 1900 ciclos de inseminación intrauterina; 1340 con semen homólogo y 560 con semen de donante, realizados en nuestro centro desde Enero de 2000 hasta Septiembre de 2006. En ambos casos, se incluyeron variables de la pareja como duración de la esterilidad, edad de la mujer y del varón (solo en IAH), índice de masa corporal, número y diámetro folicular el día de la hCG, niveles de FSH el día 3 del ciclo, unidades de FSH administradas, duración del estímulo y niveles de estradiol y grosor endometrial el día de la hCG. También se incluyeron variables seminales como concentración y motilidad de los espermatozoides antes y después de la capacitación, así como recuento de espermatozoides móviles por mililitro de la muestra capacitada. La tasa de gestación fue del 10.9% para las muestras homólogas y del 23.9% para las de donante. La incidencia de gestación múltiple fue similar en pacientes tratadas con IAC y con IAD. En las muestras de semen homólogo, la concentración, la motilidad de la muestra en fresco y la duración de la estimulación fueron las únicas variables que presentaron diferencias significativas entre las muje-

Correspondencia: Dra. Inmaculada Molina, PhD.
Hospital Universitario la Fe (Unidad de Reproducción Humana Asistida),
Av/ Campanar, 21
46009, Valencia. España.
e-mail: mimimaculala58@hotmail.com

res que gestaron y las que no. En las muestras de donante no se observaron efectos de las variables seminales. Las variables asociadas a la gestación en este último grupo fueron la duración de la esterilidad, la edad de la mujer y los niveles de estradiol el día de la hCG.

Palabras clave: Factores pronósticos. Semen de donante. Inseminación intrauterina.

Summary

Intrauterine insemination, as long as it is indicated, is the first step before the introduction of more complicated assisted reproductive technologies. The pregnancy rate is associated with various predictor factors, but probably, the most important one is the utilization of donor semen samples, which allows to double the pregnancy rate. The aim of this study was to assess the pregnancy predictor factors, regardless of sperm origin (homologous or donor). A retrospective study of 1900 IUI cycles, 1340 with homologous and 560 with donor semen samples performed in our Unit from January 2000 to September 2006, was reviewed. In both groups couple variables such as sterility duration, female and male age (only in IUI group), body mass index, follicular number and diameter on the hCG day, levels of FSH in day 3 of cycle, IU of FSH administered, stimulation duration and estradiol levels and endometrial thickness on the hCG day were included. Seminal variables such as number and motility of sperm before and after sperm preparation and number of motile spermatozoa by milliliter after preparation were also considered. The pregnancy rate was 10.9 for homologous and 23.9% for donor semen samples. No differences were observed in double and triple pregnancy. For homologous samples the pregnancy predictor factors were sperm number and motility before preparation and days of stimulation. However, these variables did not affect the pregnancy rate in the donor semen samples. The pregnancy predictor factors for donor samples were sterility duration, female age and estradiol levels on the hCG day.

Key words: Prognostic factors. Donor sperm. Intrauterine insemination.

INTRODUCCIÓN

La Inseminación Intrauterina Artificial tanto con semen Homólogo (IUI-H), como con semen de Donante (IUI-D), se utiliza frecuentemente como tratamiento en parejas con distintas causas de esterilidad: factor cervical, disfunción ovulatoria, factor masculino leve o moderado, esterilidad de causa desconocida y ocasionalmente, endometriosis y factor inmunológico. Esta técnica se considera como el paso previo a otras Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) más complejas e invasivas, como la Fecundación In Vitro convencional (FIV) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Además, se estima que 4 ciclos de IUI-H presentan una relación efectividad-coste similar a un ciclo de FIV-ICSI (1); aunque Pashayan y cols. (2), consideran más efectivo y menos costoso ofrecer primero un ciclo de FIV, que serviría de test FIV, en lugar de 4 ciclos iniciales de inseminación en el caso de esterilidad de causa masculina y/o desconocida.

La tasa de éxito de esta técnica sigue siendo un tema muy controvertido y que depende de muchos factores, con resultados de tasas de gestación publicadas

que varían considerablemente entre las distintas pacientes (1). Sin embargo, una tasa de gestación del 10-20% por ciclo se podría considerar como un rango aceptable cuando se consideran los valores medios de todas las etiologías (3).

En casos de parejas con varón azoospermico sin posibilidad de recuperación espermática y con mujeres sin contraindicación para la inseminación artificial, la introducción de semen de donante (IUI-D) permite duplicar la tasa de gestación. Además, cuando se comparan los resultados de IUI-H en parejas normozoospermicas con los obtenidos en IUI-D, las tasas de gestación son también superiores en el caso de la utilización de semen de donante. La tasa de gestación para IUI-H es aproximadamente del 9-10% y del 25-30% para IUI-D, y en este último caso, ligeramente inferior a la tasa de gestación media obtenida con los ciclos de FIV-ICSI con semen homólogo (1, 2, 4).

Puesto que se trata de tratamientos cuya técnica es muy similar, pero que difieren mucho en indicaciones y resultados, el presente estudio analizará por separado los datos correspondientes a cada uno de ellos para determinar los factores predictivos que se asocian a la probabilidad de gestación.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron 1900 ciclos de inseminación intrauterina realizados en el Hospital Universitario la Fe de Valencia desde Enero de 2000 hasta Septiembre de 2006. De todos los ciclos realizados, en 1340 (70.5%) se utilizó semen de la pareja (IUI-H) y en los 560 (29.5%) restantes semen de donante (IUI-D).

Hiperestimulación Ovárica Controlada

A todas las mujeres se les aplicó un protocolo de estimulación ovárica que incluía FSH recombinante (Gonal-F((®)), Serono Laboratorios, Madrid y/o Puregon((®)), Organon Laboratorios, Barcelona) a dosis de 50-75 UI hasta conseguir 1-3 folículos de 16-20 milímetros de diámetro. Las mujeres que presentaron más de 3 folículos preovulatorios el día de la administración de la hCG fueron canceladas por riesgo de gestación múltiple. La monitorización del crecimiento folicular se realizó mediante determinación de los niveles séricos de estradiol y ecografía transvaginal. La inseminación intrauterina se realizó 36-38 horas tras la administración de la hCG. La preparación de las muestras de semen se realizó mediante la técnica de swim-up convencional siguiendo los protocolos estándar descritos en el manual de las OMS 1999 (5). Se utilizaron los medios de cultivo comerciales Flushing Medium((®)) (MediCult, Denmark) y Universal IVF Medium((®)) (MediCult, Denmark). Se consideraron gestantes aquellas mujeres con saco gestacional y latido cardíaco positivo. La tasa de gestaciones dobles se definió como el número de gestaciones dobles por gestación obtenida.

Para los dos grupos considerados (IUI-H e IUI-D) se estudiaron las siguientes variables:

Variables de la pareja:

Las variables de la pareja incluyen: duración de la esterilidad, edad de la mujer, Índice de Masa Corporal (IMC), edad del varón, número de folículos, diámetro folicular (mm), niveles de estradiol (picogramos/ml) y grosor endometrial (mm) el día de la hCG. También se consideraron la duración del estímulo y las unidades de FSH administradas por folículo preovulatorio (U.I.FSH/folículo) como indicadores de la sensibilidad ovárica a la estimulación ovárica controlada, además de los niveles de FSH en el día 3 de ciclo (FSH3).

Variables seminales:

Las variables seminales incluyen: concentración

(millones/ml) y motilidad (tipo a de la OMS) de la muestra en fresco y tras capacitar y el recuento de espermatozoides móviles por mililitro de la muestra capacitada (REM = Concentración en capacitados x Motilidad en capacitado/ 100).

Análisis estadístico:

Los datos fueron recogidos con el programa informático PIERA (Esterilidad y Reproducción Asistida Programa Interactivo, Hospital Universitario la fe, Valencia).

Para evaluar las variables de la pareja y las variables seminales en función del tipo de semen utilizado (homólogo o donante) y en función de la obtención o no de gestación se utilizó el test estadístico de Anova. Los valores se presentan como medias (desviación estándar) y porcentajes. Para las variables porcentuales se utilizó el test estadístico de Chi cuadrado. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se obtuvieron unas tasas de gestación (TG) del 10.9% para IUI-H y 23.9% para IUI-D; con unas tasas de dobles (TD) de 11.5% y 12.6% y unas tasas de triples del 0% y 0.7% respectivamente (IUI-H vs IUI-D).

En el grupo de IUI-H sólo se observan diferencias significativas para la variable duración de la estimulación, que fue significativamente superior para el grupo que presentó gestación. Los niveles de estradiol el día de la hCG fueron superiores en el grupo que gestó, sin embargo, la edad de la mujer, los niveles de FSH₃ y la FSH/folículo fueron inferiores para este grupo, aunque no alcanzaron significación estadística (Tabla 1).

En cuanto a parámetros seminales, sólo se observaron diferencias significativas para la concentración y la motilidad en fresco, que fueron superiores en el grupo que obtuvo gestación. El número total de espermatozoides tras la capacitación (REM) y la motilidad en capacitado fueron muy similares entre ambos grupos (Tabla 2).

En el grupo IUI-D se observaron diferencias significativas para la duración de la esterilidad y la edad de la mujer, que fueron significativamente inferiores en el grupo que obtuvo gestación, así como para los niveles de estradiol el día de la hCG, que fueron significativamente superiores para este mismo grupo (Tabla 3).

Tabla 1

Medias (desvío estándar) de las variables establecidas para IUI-H en función de la obtención de gestación.

	IUI-H No gestación	IUI-H Gestación	p
Total (N= 1340)	1193	147	
Años esterilidad	4.4 ±0.07	4.3 ±0.2	0.6261
Edad Mujer	32.8 ±0.09	32.4 ±0.2	0.1790
Edad Varón	34.4 ±0.1	34.3 ±0.3	0.6392
IMC Mujer	23.1 ±0.1	23.5 ±0.3	0.3224
Nº folículos día hCG	1.4 ±0.01	1.4 ±0.04	0.5716
Diámetro folicular día hCG	19.5 ±0.04	19.7 ±0.1	0.2109
FSH ₃	7.1 ±0.1	6.8 ±0.3	0.3969
FSH/folículo	396.3 ±7.4	354.0 ±21.0	0.2290
Días estimulo	7.7 ±0.08	8.7 ±0.2	0.0003**
E2 día hCG	353.2 ±5.0	371.5 ±14.2	0.2252
Endometrio día hCG	10.0 ±0.05	9.9 ±0.1	0.3618

** p < 0.01

Tabla 2

Medias (desvío estándar) de las variables seminales para IUI-H en función de la obtención de gestación.

	IUI-H No gestación	IUI-H Gestación	p
Concentración en fresco	47.5 ±0.8	54.3 ±2.3	0.0061**
Motilidad en fresco	17.2 ±0.2	19.0 ±0.5	0.0192*
Concentración en capacitado	47.1 ±0.8	46.7 ±2.4	0.8981
Motilidad en capacitado	80.5 ±0.2	80.6 ±0.7	0.8783
REM	38.4 ±0.7	37.8 ±2.0	0.7627

*p < 0.05
** p < 0.01

No se observan diferencias significativas para ninguna de las variables seminales consideradas entre el grupo que gestó y el grupo que no gestó en el caso de la IUI-D (Tabla 4).

Cuando se comparan las variables anteriores entre los grupos IUI-H e IUI-D se observa que la duración de la esterilidad, la edad de la mujer, el IMC y la duración del estímulo fueron significativamente inferiores en el grupo IUI-H. El nivel de estradiol el día de la hCG fue significativamente superior en el grupo de IUI-H (Tabla 5).

Se observan unos valores significativamente superiores para la concentración y la motilidad en fresco así como para la concentración y REM en capacitado

Tabla 3

Medias (desvío estándar) de las variables establecidas para IUI-D en función de la obtención de gestación

	UI-D No gestación	IUI-D Gestación	p
Total (N= 560)	426	134	
Años esterilidad	6.3 ±0.1	5.5 ±0.3	0.0433*
Edad Mujer	33.5 ±0.1	32.5 ±0.3	0.0051**
IMC Mujer	24.3 ±0.2	24.6 ±0.3	0.4114
Nº folículos día hCG	1.3 ±0.02	1.4 ±0.04	0.4588
Diámetro folicular día hCG	19.4 ±0.07	19.5 ±0.1	0.6885
FSH ₃	7.1 ±0.1	7.1 ±0.2	0.8335
FSH/folículo	386.7 ±10.4	392.3 ±18.7	0.7948
Días estimulo	7.6 ±0.1	7.7 ±0.2	0.7137
E2 día hCG	320.0 ±1.9	279.4 ±13.5	0.0002**
Endometrio día hCG	10.1 ±0.09	10.1 ±0.1	0.7470

*p < 0.05
** p < 0.01

Tabla 4

Medias (desvío estándar) de las variables seminales para IUI-D en función de la obtención de gestación.

	IUI-D No gestación	IUI-D Gestación	p
Concentración en fresco	47.6 ±0.9	47.8 ±1.6	0.9417
Motilidad en fresco	15.3 ±0.3	16.2 ±0.5	0.1636
Concentración en capacitado	24.2 ±0.7	22.7 ±1.3	0.3167
Motilidad en capacitado	84 ±0.4	83.3 ±0.7	0.7782
REM	20.4 ±0.6	18.9 ±1.1	0.2775

Tabla 5

Comparación de las variables establecidas en función del tipo de inseminación realizada (IUI-H/IUI-D)

	IUI-H	IUI-D	p
Total (N= 1900)	1340/1900 (70.5)	560/1900 (29.4)	
Años esterilidad	4.4 ±0.08	6.1 ±0.12	0.0000**
Edad Mujer	32.7 ±0.09	33.2 ±0.14	0.0029**
IMC Mujer	23.2 ±0.1	24.4 ±0.1	0.0000**
Nº folículos día hCG	1.4 ±0.01	1.3 ±0.02	0.0595
Diámetro folicular día hCG	19.6 ±0.04	19.4 ±0.06	0.1378
FSH ₃	7.0 ±0.1	7.1 ±0.1	0.7435
FSH/folículo	402.6 ±6.7	388.0 ±10.4	0.2433
Días estimulo	7.7 ±0.07	8.2 ±0.1	0.0067**
E2 día hCG	355.2 ±4.6	335.2 ±7.2	0.0206
Endometrio día hCG	10.0 ±0.05	10.1 ±0.08	0.2958

** p < 0.01

en el grupo de IUI-H. Sin embargo, la motilidad en capacitado fue significativamente superior en el grupo de IUI-D (Tabla 6).

La tasa de gestación en IUI-D (23.9%) fue el doble de la obtenida en el caso de las IUI-H (10.9%). Las gestaciones dobles y triples fueron similares en ambos grupos (Tabla 7).

Tabla 6

Comparación de las variables seminales en función del tipo de inseminación realizada (IUI-H/IUI-D).

	IUI-H	IUI-D	p
Concentración en fresco	48.2 ±0.7	47.7 ±1.1	0.6631
Motilidad en fresco	17.4 ±0.1	15.5 ±0.2	0.0000**
Concentración en capacitado	47.0 ±0.2	23.9 ±1.1	0.0000**
Motilidad en capacitado	80.1 ±0.2	84.0 ±0.3	0.0000**
REM	38.3 ±0.6	20.1 ±0.9	0.0000**
** p <0.01			

Tabla 7

Tasa de gestación, tasa de gestación simple, doble y triple en función del tipo de inseminación realizada (IUI-H/IUI-D).

N= 1900	IUI-H (N= 1340)	IUI-D (N= 560)	p
Tasa de gestación	147/1340 (10.9%)	134/560 (23.9%)	0.0000**
TG Simple	130/147 (88.4%)	116/134 (86.5%)	0.6382
TG Doble	17/147 (11.5%)	17/134 (12.6%)	0.3669
TG Triple	0	1/134 (0.7%)	0.2252
** p <0.01			

DISCUSIÓN

Se han realizado numerosos estudios sobre factores predictores de gestación en inseminación. Generalmente, se utilizan análisis de regresión logística en estudios retrospectivos, considerándose los factores de pareja, los femeninos, los masculinos y los relacionados con el procesado de las muestras seminales (1).

El porcentaje de éxito de esta técnica es bajo cuando se utiliza semen de la pareja (tasa de gestación 10.9%) y elevado cuando se utiliza semen de donante (tasa de gestación 23.9%). Sin embargo, una vez obtenida la gestación, la tasa de múltiples es si-

milar en ambos grupos (IUI-H 11.5% vs IUI-D 13.3%). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Dickey y cols. (6) y Duran y cols. (1), que observan una tasa de gestación múltiple en IUI-H que oscila entre el 14 y el 39% y con los de Ferrara y cols. (4), que en IUI-D con hiperestimulación ovárica controlada obtienen una tasa de gestación múltiple del 7,4%.

Las grandes diferencias obtenidas en la tasa de gestación en función del tipo de semen utilizado (homólogo y/o donante) recomiendan evaluar de forma independiente los factores predictores de gestación en IUI-H y en IUI-D.

Dentro de los factores de pareja, Tomlinson y cols. (7) consideran la duración de la esterilidad el factor más importante, que afectaría negativamente a la tasa de gestación. Sin embargo, Goverde y cols. (8) no consiguieron demostrar esta asociación. En el presente trabajo, la duración de la esterilidad fue significativamente inferior en el grupo de IUI-D que logró gestación, no observándose diferencias significativas para esta variable en el grupo de IUI-H. En el caso de la IUI-D, se asume que no existe esterilidad de causa femenina, o ésta está presente en un porcentaje mínimo, con lo que las distintas etiologías de la esterilidad de causa femenina en el grupo de IUI-H y el efecto de la edad podrían enmascarar el papel predictor de esta variable en este último grupo.

Entre los factores femeninos se incluyen la etiología de la esterilidad femenina, los niveles de estradiol, el número de folículos y el grosor endometrial el día de la hCG (9). En el presente trabajo las únicas variables que presentaron diferencias significativas fueron los niveles de estradiol el día de la hCG y la edad, pero solo en el grupo de IUI-D. La edad se incluye como un indicador indirecto de calidad ovocitaria (2, 10, 11, 12). Aunque la edad fue significativamente inferior en el grupo de IUI-D que obtuvo gestación, esta variable no alcanzó significación estadística en el grupo de IUI-H, a pesar de que la edad fue significativamente inferior en este grupo. La patología de base tanto masculina como femenina asociada a la IUI-H no permite establecer los factores predictores de gestación en inseminación intrauterina homóloga.

En relación con la causa de la esterilidad, se consideran como factores favorables la esterilidad de causa desconocida y la anovulación y como factores desfavorables la endometriosis y el factor tubárico (10, 11, 12). La sensibilidad ovárica al tratamiento de estimulación ovárica controlada, estimada como total de unidades internacionales de FSH administradas por folículo ovulatorio obtenido, también aparecen

como factor predictor de gestación (13). En el presente trabajo, las unidades de FSH/folículo fueron muy similares en ambos grupos, probablemente debido a que los niveles de FSH₃ y la edad también lo fueron.

Los factores masculinos son difíciles de determinar por la falta de estandarización de los análisis seminales. Según Duran y cols. (1), la mejor estandarización se consigue siguiendo las recomendaciones de la OMS de 1999 (WHO 1999). El factor varón severo (<15% motilidad tipo a y REM < 10x10⁶ espermatozoides/ml) no es indicación de inseminación y debe tratarse con FIV-ICSI (8); aunque en algunos casos se siguen realizando inseminaciones con resultados muy pobres. En cuanto al factor varón moderado, sí es una indicación de IUI-H siempre que no exista un factor tubárico asociado, aunque los resultados sean mas bajos que los obtenidos con las muestras normozoospermicas (1). A pesar de ello, en ausencia de factor masculino, es decir, en inseminaciones indicadas por factor femenino, la importancia de la calidad seminal es menor que la de la edad y el diagnóstico de la paciente (12). En el presente trabajo la concentración y la motilidad en fresco fueron las únicas variables que se manifestaron significativamente superiores en el grupo que obtuvo gestación, ya que tanto la concentración como la motilidad y el REM en capacitado fueron muy similares tanto en el grupo que gestó como en el que no gestó. Además, en el grupo de IUI-D no se observó ninguna diferencia en las variables seminales estudiadas en función de la obtención o no de gestación.

Aunque el recuento de espermatozoides móviles de la muestra capacitada (REM) debería ser el factor predictor de gestación más importante (9), también se han propuesto otras variables como el número total de espermatozoides móviles por inseminación (11, 16, 17), la motilidad en fresco (18) y la motilidad en capacitado (10). De hecho, en el presente trabajo la única variable seminal que presentó diferencias significativas entre IUI-H/IUI-D fue la motilidad tipo a en capacitado. A pesar de todos estos estudios parece sensato suponer que el número total de espermatozoides móviles tras la capacitación o bien la motilidad en capacitado deberían ser los mejores predictores, aunque cada laboratorio debería evaluar sus resultados y definir los factores predictores para su población y su laboratorio.

En cualquier caso, en el presente trabajo no se manifestaron efectos del REM ni de la motilidad en capacitado sobre la obtención de gestación. Sin embargo, la concentración y la motilidad en fresco fueron significativamente superiores en el grupo que gestó,

indicando que la patología seminal responsable del fallo de fecundación y/o de gestación en IUI-H se manifestaría en la muestra en fresco con independencia del REM y de la motilidad en capacitado conseguida tras la mejora in vitro del semen.

Los factores predictores de gestación en IUI-H serían la concentración y la motilidad en fresco, aunque, la patología de base, tanto masculina como femenina, no permite determinar con suficiente fiabilidad los factores asociados a la gestación.

En el caso de la IUI-D, en la que se utilizan muestras seminales procedentes de varones seleccionados, que se suponen de fertilidad probada, los factores asociados a la gestación serían la duración de la esterilidad, la edad de la mujer y los niveles de estradiol el día de la hCG. En este caso, no se observan efectos de las variables seminales sobre la gestación.

En futuros trabajos se debería considerar que el modelo más adecuado para determinar los factores femeninos asociados a la gestación en inseminación intrauterina sería comparar un grupo control de IUI-D sin esterilidad de causa femenina con los distintos grupos de IUI-D en los que se asocia una azoospermia a otras causas de esterilidad femenina. En el caso de los factores masculinos asociados a la gestación, el modelo más adecuado requeriría un análisis comparativo entre un grupo IUI-H sin factor varón ni factor femenino (esterilidad de causa desconocida) y un grupo de IUI-D sin factor femenino.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S.:** Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Human Reproduction Update*. 2002; 8 (4): 373-84.
2. **Pashayan N, Lyratzopoulos G, Mathur R.:** Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res*. 2006; 6: 80.
3. **Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E.:** Intrauterine insemination: a first step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Human Reproduction*. 1995; 10 (Suppl.1): 90-102.
4. **Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG.:** Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Human Reproduction*. 2002; 17 (9): 2320-4.
5. **World Health Organization.:** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4ªed. Cambridge University Press; 1999.

6. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R.:** Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3.608 intrauterine insemination cycles. *Fertility and Sterility*. 2001; 75 (1): 69-78.
7. **Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B.:** Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Human Reproduction*. 1996; 11 (9): 1892-6.
8. **Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J.:** Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000; 355 (9197): 13-8.
9. **Oehninger S.:** Clinical and laboratory management of male infertility: an opinion on its current status. *J. Androl*. 2000; 21 (6): 814-21.
10. **Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, et al.:** The effect of patient and semen characteristics on live birth rate following intrauterine insemination: a retrospective study. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2000; 17 (5): 245-52.
11. **Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG.:** Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2001; 80 (1): 74-81.
12. **Montanaro Gauci M, Kruger TF, Cohetes K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ.:** Stepwise regression análisis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia*. 2001; 33 (3): 135-41.
13. **Thurín A, Hardarson T, Hausken J, Jablonowska B, Lundin K, Pinborg A, et al.:** Predictors of ongoing implantation in IVF in a good prognosis group of patients. *Human Reproduction*. 2005; 20 (7): 1876-80.
14. **Holte J, Bergh T, Tilly J, Pettersson H, Berglund L.:** The construction and application of a prediction model to minimize twin implantation rate at a preserved high pregnancy rate. *ESHRE*. Berlin, 2004; 394.
15. **Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casmitjana R, et al.:** Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Human Reproduction*. 2000; 15 (11): 2341-6.
16. **Campana A, Sacas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al.:** Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Human Reproduction*. 1996; 11 (4): 732-6.
17. **Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM.:** Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age and sperm parameters. *J. Assist. Reprod. Genet*. 1998; 15 (6): 359-64.
18. **Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP.:** Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcome of 9963 consecutive cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180 (6 Pt 1): 1522-34.