



Análisis de los resultados de la inseminación artificial realizada en una o dos ocasiones por ciclo estimulado

Julián Ruiz Anguas,* Everardo Anta Jaen,* Leonor Durán Monterrosas,* Alberto Kably Ambe*

RESUMEN

Objetivo: comparar la inseminación artificial con doble día contra un solo día por ciclo estimulado.

Pacientes y método: estudio prospectivo y comparativo al que se incluyeron 138 pacientes susceptibles de inseminación artificial homóloga. Los criterios de no inclusión fueron la mala respuesta ovular o el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Las pacientes se distribuyeron al azar a dos grupos: grupo 1 (n = 69) con inseminación única a las 36 horas después de la aplicación de gonadotropina coriónica humana (hCG) y grupo 2 (n = 69) con doble inseminación a las 24 y 48 horas. La capacitación espermática se realizó con las técnicas de isolate, lavado y resuspendido o swim-up y la estimulación ovárica con FSH recombinante, menotropinas o citrato de clomifeno. El análisis estadístico se efectuó con la prueba de la T de Student y de la ji al cuadrado.

Resultados: la tasa global de embarazo fue del 13.04% por ciclo, las características seminales postcapitación fueron similares en ambos grupos en cuanto a movilidad, densidad y morfología. Las tasas de embarazo en el grupo 1 fueron del 10.1% y en el grupo 2 del 15.9% sin observarse diferencia estadística. En el análisis de los resultados en función del factor alterado se observaron mejores tasas de embarazo en factor endocrino-ovárico y endometriosis (14.9 y 18.2%, respectivamente). No se encontraron diferencias en función de embarazo de acuerdo con la técnica de preparación seminal.

Conclusiones: la doble inseminación a las 24 y 48 horas después de la aplicación de hCG tiene los mismos resultados en función de embarazo, que si se realiza una inseminación correctamente indicada a las 36 horas post hCG, sin el inconveniente que representa el costo de la doble inseminación.

Palabras clave: inseminación artificial, tasa de embarazo, infertilidad.

ABSTRACT

Objective: To compare double homologous *versus* only one intrauterine insemination (IUI) by stimulated cycle.

Patients and method: In a prospective, comparative study 138 patients were included, who underwent to intrauterine insemination; not inclusion parameters were: patients with cancelled cycles by poor response or by ovarian hyperstimulation syndrome risk. Patients were divided in two groups: Group 1 (N = 69) one insemination at 36 hours after human gonadotrophin chorionic hormone (hCG) and group 2 (N = 69) two inseminations 24 and 48 hours after hCG. Sperm separation was done with swim up, wash and resuspended or isolate techniques, and ovarian stimulation was done with recombinant FSH, menotrophins or clomiphene citrate. Statistical analysis was made by T Student and χ^2 tests.

Results: The overall pregnancy rate was 13.04% per cycle; and seminal characteristics after seminal preparation were similar. We observed better pregnancy rates in the patients with ovulatory dysfunction and endometriosis (14.9% and 18.2%). No differences were established in pregnancy rates when patients were compared in function to seminal preparation.

Conclusions: Double IUI at 24 and 48 hours after hCG has the same results in pregnancy rates than only one IUI correctly indicated 36 hours after hCG, but the costs increases in double insemination.

Key words: intrauterine insemination, pregnancy rates, infertility.

RÉSUMÉ

Objectif : comparer l'insémination artificielle de double jour avec un seul jour par cycle stimulé.

Patients et méthode : étude prospective et comparative dans laquelle ont été incluses 138 patientes susceptibles d'insémination artificielle homologue. Les critères de non inclusion ont été la mauvaise réponse ovulaire ou le risque de syndrome d'hyper stimulation ovarienne. Les patientes se sont distribuées au hasard dans deux groupes : Groupe 1 (n = 69) avec insémination unique dans les 36 heures après l'application de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et Groupe 2 (n = 69) avec double insémination dans les 24 et 48 heures. La capacitation spermatique a été réalisée à l'aide des techniques d'isolation, lavage et resuspension ou swim-up et la stimulation ovarienne avec FSH recombinante, ménotropines ou citrate de clomifène. L'analyse statistique s'est effectuée avec le test T de Student et celui du chi carré.



Résultats : le taux global de grossesse a été du 13.04% par cycle, les caractéristiques séminales post-capacitation ont été similaires pour les deux groupes quant à la mobilité, densité et morphologie. Les taux de grossesse dans le Groupe 1 ont été du 10.1% et dans le Groupe 2 du 15.9% sans s'observer de différence statistique. Dans l'analyse des résultats en fonction du facteur altéré on a observé de meilleurs taux de grossesse en facteur endocrine-ovarien et endométriose. (14.9 et 18.2%). On n'a pas trouvé de différences en fonction de grossesse selon la technique de préparation séminale.

Conclusions : la double insémination dans les 24 et 48 heures après l'application de hCG a les mêmes résultats, en fonction de grossesse, que si l'on réalise une insémination correctement indiquée dans les 36 heures post hCG, sans l'inconvenance que représente le coût de la double insémination.

Mots-clé : insémination artificielle, taux de grossesse, infertilité.

RESUMO

Objetivo: comparar a inseminação artificial com dia duplo contra um dia só por ciclo estimulado.

Pacientes e método: estudo prospectivo e comparativo no qual incluíram-se 138 pacientes susceptíveis à inseminação artificial homóloga. Os critérios da não inclusão foram a má resposta ovular e o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica. As pacientes distribuíram-se em dois grupos de maneira aleatória: Grupo 1 (n = 69) com inseminação única 36 horas após da aplicação de gonadotropina coriônica humana (hCG) e Grupo 2 (n = 69) com dupla inseminação 24 e 48 horas. A capacitação espermática realizou-se com as técnicas de isolante, lavagem e resuspendido ou swim-up, e a estimulação ovárica com FSH recombinante, menotropinas ou citrato de clomifeno. O análise estatístico se fez com a prova do T de Student e da ji ao quadrado.

Resultados: a taxa global de gravidez foi do 13,04% por ciclo; quanto à mobilidade, densidade e morfologia, as características seminais pós - capacitação foram semelhantes nos dois grupos. As taxas de gravidez no Grupo 1 foram do 10,1% e no Grupo 2 do 15% sem ter diferença estatística. No análise dos resultados em função do fator alterado observaram-se melhores taxas de gravidez em fator endócrino - ovário e endometriose (14,9 e 18,2%) Não houve diferenças em função de gravidez segundo a técnica de preparação seminal.

Conclusões: a dupla inseminação 24 e 48 horas após a aplicação de hCG tem os mesmos resultados, em função da gravidez, do que realiza-se numa inseminação corretamente indicada às 36 horas pós hCG, sem a desvantagem que representa o custo da dupla inseminação.

Palavras chave: inseminação artificial, taxa de gravidez, infertilidade.

La inseminación artificial homóloga es uno de los procedimientos básicos en reproducción asistida que se ha utilizado durante más de un siglo como tratamiento en parejas con infertilidad. Actualmente sigue siendo una de las opciones terapéuticas más utilizadas. Las primeras inseminaciones artificiales se atribuyen a John Hunter, en Londres, y a Girault, en Francia, en 1838.¹

Al principio la indicación fundamental era en pacientes con factor cervical alterado o con factor masculino. Sin embargo, en la actualidad éstas se han extendido y se considera la primera opción en el tratamiento de la infertilidad de causa no determinada,

endometriosis, o factor masculino leve o moderadamente alterado.²

En sus inicios la inseminación artificial se realizaba con todo el eyaculado; sin embargo, esta técnica se abandonó debido al riesgo de infección o de contracciones uterinas. Actualmente, gracias al progreso en las técnicas de laboratorio, las muestras son preparadas o “capacitadas” separando los espermatozoides móviles del plasma seminal, células inmaduras y detritus.³

Existen diversas técnicas para la capacitación espermática; sin embargo, no hay aún el medio óptimo para la preparación seminal, por lo que éstas se utilizan de acuerdo con las características de la muestra seminal inicial. Entre las más utilizadas están: la separación por gradientes, que puede ser Percoll o Isolate, que permiten una adecuada recuperación de espermatozoides, incluso en muestras con oligoastenozoospermia, o la técnica de Swim up, en la que se recupera buena cantidad de espermatozoides móviles en muestras normales; sin embargo, si existe oligospermia o astenozoospermia, el índice de recuperación es bajo.²

* Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas.

Correspondencia: Dr. Julián Ruiz Anguas. Coordinador clínico de la Unidad de Reproducción Asistida, Centro Especializado para la Atención de la Mujer, Hospital Ángeles de las Lomas. Vialidad de la Barranca s/n-240. Col. Valle de las Palmas, Estado de México, CP 52763. E-mail: drjruiz@prodigy.net.mx

Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Existen múltiples variables paralelas a la técnica que pueden influir en el resultado. Entre las más trascendentales están: realizar o no hiperestimulación ovárica controlada en la paciente, el tiempo en el que se efectúa la inseminación después de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, practicar inseminación única o doble, o el número de ciclos de inseminación propuestos.

En la mayor parte de los estudios se reportan mejores tasas de embarazo cuando se combina la hiperestimulación ovárica controlada con la inseminación intrauterina, en comparación con las pacientes a las que se les realizó inseminación intrauterina con ciclo espontáneo.⁴ Hughes y su grupo, en un metanálisis reportaron incremento incluso de cinco veces la posibilidad de embarazo al combinar la estimulación ovárica con la inseminación intrauterina.⁵

En cuanto al momento en que debe realizarse la inseminación también existen diferencias. Los reportes de la literatura determinan que la ovulación ocurre entre 24 y 56 horas después del inicio del pico de LH, con una media de 32 horas.⁶ Aproximadamente 20% de las pacientes que ingresan a hiperestimulación ovárica controlada tienen un pico prematuro de LH antes de la aplicación de la hCG exógena.³

Por lo anterior, en términos generales, la literatura concuerda en que el procedimiento debe realizarse 36 horas después del disparo de hCG exógena.³ Además, algunos autores han demostrado que determinar el pico de LH para practicar la inseminación no afecta en función de embarazo en ciclos espontáneos; sin embargo, sí se debe programar en función de la aplicación de la hCG exógena.⁷

Las tasas de embarazo varían ampliamente; la literatura reporta valores desde 8 hasta 26% por ciclo.⁸ Estos resultados pueden modificarse en función de la indicación del procedimiento. En términos generales, se ha mencionado que las tasas de embarazo por ciclo, en pacientes a quienes se efectúa inseminación intrauterina, son del 15%, alcanzando una tasa acumulativa, incluso del 30 al 35% en cuatro ciclos.³

Con la finalidad de mejorar los resultados se ha propuesto realizar la inseminación a las 24 horas postaplicación de hCG, o con doble eyaculado, sin encontrar mejoría en las tasas de embarazo.

Otra opción terapéutica es la de la inseminación en dos ocasiones en un ciclo, en días consecutivos. Existe controversia en cuanto a resultados; Huang y su grupo⁹ o Remohi y col.³ han reportado tasas de embarazo incluso del 42% por ciclo cuando se realiza inseminación intrauterina a las 12 y 36 horas después de la aplicación de la hCG. Ragni y col., en la Universidad de Milán, al analizar 273 pacientes, observaron una tasa de embarazo por ciclo del 19.4% con inseminación doble a las 12 y 34 h, en comparación con pacientes con inseminación única a las 34 h, con una tasa del 8.3% o doble a las 34 y 60 h con 6.7% de embarazo por ciclo.¹⁰

Sin embargo, otros autores¹¹ no han reportado diferencias significativas al comparar inseminación única contra doble, en función de tasas de embarazo (7.9 vs 9.4%).

Con base en las discrepancias en técnicas y resultados reportados en la literatura internacional y en función de que no existe ningún reporte en nuestro medio de esta controversia, se decidió evaluar en un grupo de pacientes los resultados obtenidos al practicar comparativamente y al azar una o dos inseminaciones mensuales por paciente.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron las pacientes con infertilidad, susceptibles de inseminación artificial en un periodo de seis meses comprendido entre el 1 de enero y 1 de junio del 2004. A todas se les realizó el mismo protocolo de estudio, se evaluó el factor cervical por medio de cultivo vaginal con búsqueda de *Chlamydia* y *Mycoplasma*, el factor tubo-peritoneal, a través de histerosalpingografía o laparoscopia diagnóstica, el factor uterino con histerosalpingografía o histeroscopia, dependiendo del caso, el factor endocrino-ovárico mediante determinación de FSH, LH y estradiol basales, así como determinación de progesterona y prolactina en el día 21 del ciclo. El factor masculino se evaluó a través de espermátobioscopía directa basándose en criterios de la OMS, excepto la morfología espermática que se evaluó con el criterio estricto de Kruger, teniendo en cuenta la posibilidad de establecer un pronóstico o el camino hacia técnicas de reproducción más complejas.

Las pacientes clasificadas con infertilidad de causa no determinada fueron quienes en todos los estudios se encontraron dentro de límites normales.

Los criterios de no inclusión comprendieron a las pacientes que se excluyeron durante el esquema de estimulación ovárica por mala respuesta o por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (más de siete folículos mayores a 18 mm el día de aplicación de hCG).

Ingresaron al estudio 138 pacientes que se distribuyeron al azar al inicio de la estimulación ovárica en dos grupos: el primero en el que se realizó inseminación única a las 36 horas después de la aplicación de hCG (69 pacientes) y el segundo en el que se realizó doble inseminación a las 24 y 48 horas (69 pacientes).

La hiperestimulación ovárica se individualizó de acuerdo con las características de cada paciente, con FSH recombinante (Gonal F®, Serono), o bien con menotropinas altamente purificadas (Merapur® HP, Ferring), o la combinación de citrato de clomifeno (Serono) y menotropinas.

Cuando se observaron uno o más folículos de 18 mm de diámetro durante el segundo ultrasonido, se indicó la aplicación de 250 mg de hCG recombinante 250 mcg (Serono) para simular el pico de LH e inducir la ovulación.

La capacitación espermática se realizó de acuerdo con las características seminales con técnicas de Isolate, lavado y resuspendido y swim up.

Las muestras de semen, después de un periodo de abstinencia de 3 a 7 días, se recolectaron por masturbación y se dejaron incubar durante 15 a 30 minutos para su licuefacción; posteriormente se valoraron los parámetros seminales previamente descritos. Para la capacitación con Isolate se utilizaron gradientes de alta y baja densidad, en donde se colocó 1 mL de cada uno de éstos, posteriormente se colocó 1 mL de semen, se centrifugaron las muestras a 400 G durante 10 minutos, posteriormente se realizó lavado del botón celular con medio HTF y suero sustituto sintético (SSS) al 7.5% (Irving Scientific, Santa Ana Ca. 92705) y se centrifugaron a 300 g durante cinco minutos, el botón celular fue resuspendido en 0.5 mL de medio HTF y SSS al 7.5% para su inseminación.

Con la técnica de swim up el semen se lava con el mismo volumen de HTF+SSS al 7.5%, se centrifuga a

400 G durante 10 minutos, el botón celular resultante se incuba en posición inclinada 45° a 37° C durante 30-60 minutos, y el sobrante de 0.3-0.5 mL son los que se utilizan para la inseminación.

La técnica de lavado y resuspendido se realiza colocando el mismo volumen de semen y de HTF + SSS al 7.5%, se centrifuga a 400 G durante 10 minutos y el botón celular se resuspende en 0.5 mL de HTF + SSS al 7.5%.

El análisis de los resultados se realizó con programas estadísticos STATA y SPSS (Microsoft) mediante la prueba de la T de Student y de la ji al cuadrado.

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes de 138 pacientes que ingresaron al estudio, 69 por cada grupo. El grupo 1 se integró con las pacientes a quienes se realizó inseminación única a las 36 horas post hCG y el 2, con las que se les practicó doble inseminación a las 24 y 48 horas.

En el análisis descriptivo se observó que la principal indicación para realizar la inseminación fue la infertilidad de causa no determinada (38.4%), seguida de factor endocrino-ovárico (34.1), y el factor masculino (18.1%) (figura 1).

En cuanto al protocolo de estimulación ovárica, las gonadotropinas recombinantes (Gonal F®) fueron las más utilizadas en 62.3% de las pacientes, y en segundo lugar las menotropinas altamente purificadas (Merapur® HP), y sólo en 4.4% de los casos se utilizó la combinación del citrato de clomifeno y menotropinas (figura 2).

Al analizar el tipo de capacitación espermática, la técnica de isolate fue la que más se realizó con 79.7%, seguido de lavado y resuspendido en 14.5% de los casos y en ocho casos (5.8%) se aplicó la técnica de swim up.

Cuando se compararon ambos grupos en cuanto a las características de las pacientes y los patrones seminales, se observó mayor índice de movilidad (56.94 vs 51.23%) en el grupo con una sola inseminación. Lo mismo sucedió cuando se evaluó la movilidad total (65.89 vs 60.65%), en donde se observa depresión estadística; sin embargo, las características seminales postcapitación fueron similares en ambos grupos (cuadro 1).

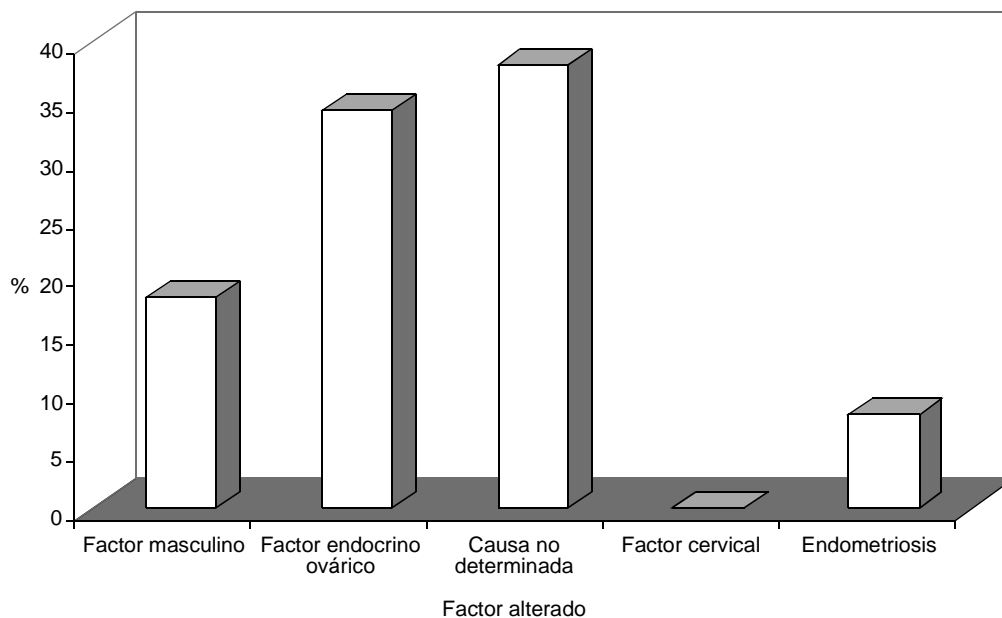


Figura 1. Indicaciones para inseminación.

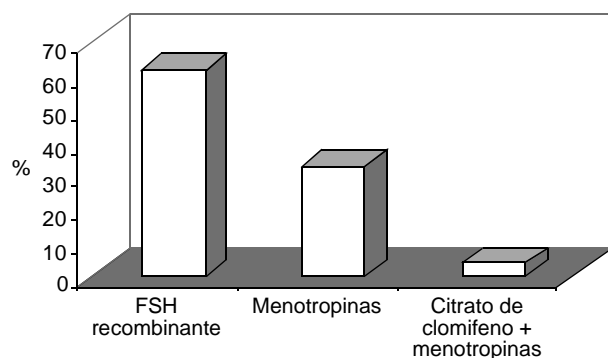


Figura 2. Protocolos de estimulación ovárica.

La tasa de embarazo global fue de 13.04% por ciclo. Al comparar ambos grupos se apreció discreto incremento en el porcentaje de embarazo al realizar doble inseminación: en el grupo 1 se observó 10.1% por ciclo y en el grupo 2, 15.9%, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.312$) (figura 3).

Cuando se analizaron las tasas de embarazo en función del factor alterado condicionante de la esterilidad a través de la prueba de la ji al cuadrado, se observó que ésta fue mayor en los grupos de factor endocrino ovárico, inexplicable y endometriosis (14.9,

Cuadro 1. Características seminales pre y postcapacitación

	Grupo 1 (inseminación única)	Grupo 2 (doble inseminación)	Valor p
Edad de la paciente (años)	33.55 ± 4.49	32.08 ± 4.59	0.97
Edad de la pareja (años)	36.23 ± 6.42	35.43 ± 5.65	0.44
Densidad inicial (millones)	68.79 ± 30.68	75.11 ± 41.01	0.28
Densidad postcapacitación (millones)	58.42 ± 26.39	64.50 ± 53.77	0.32
Índice de movilidad inicial (%)	56.94 ± 10.25	51.23 ± 12.45	0.0039 *
Índice de movilidad postcapacitación (%)	86.92 ± 10.26	83.00 ± 19.48	0.14
Movilidad total inicial (%)	65.89 ± 7.57	60.65 ± 11.72	0.0020 *
Movilidad total postcapacitación (%)	90.82 ± 7.47	88.17 ± 17.91	0.25
Morfología (%)	6.20 ± 4.06	6.66 ± 4.13	0.65

* estadísticamente significativos.

13.2 y 18.2%), mientras que en el masculino y cervical fueron del 8 y 0%, respectivamente; no obstante, no se observaron diferencias estadísticas al realizar doble inseminación y comparar cada uno de los grupos (figura 4).

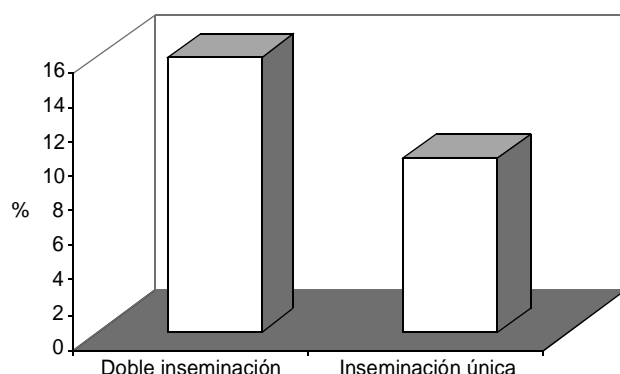


Figura 3. Tasas de embarazo con inseminación única vs inseminación doble.

Cuando se evaluaron los resultados en función de embarazo, de acuerdo con el tipo de protocolo de estimulación, se observó un porcentaje mayor al utilizar los protocolos con FSH recombinante y el de citrato de clomifeno más menotropinas (17.4 y 16.7%), en comparación con el grupo que utilizó sólo menotropinas (4.3%) (figura 5). Al analizar los resultados de embarazo en función de la técnica de preparación

seminal no se observaron diferencias significativas (figura 6).

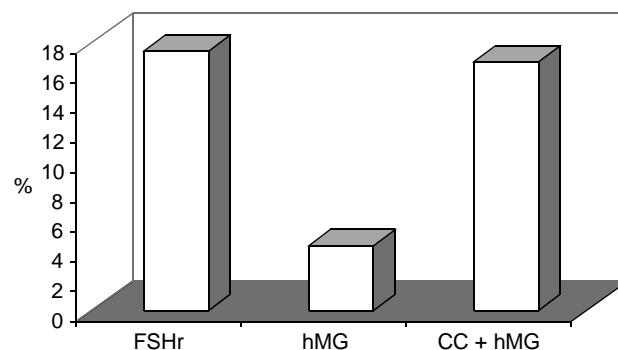


Figura 5. Tasas de embarazo según el protocolo de estimulación. CC: citrato de clomifeno.

CONCLUSIONES

Entre las técnicas básicas de reproducción asistida, la inseminación artificial ha jugado un papel histórico y actual en cuanto a la consecución de embarazos. Si bien su utilidad no ha sobrepasado el porcentaje de éxito del 15 al 30% por ciclo o 30 al 40% acumulados, el hecho es que, por un lado, algunas parejas se verán beneficiadas en su ejecución y, por otro, en los centros en donde no se efectúa reproducción asistida de alta

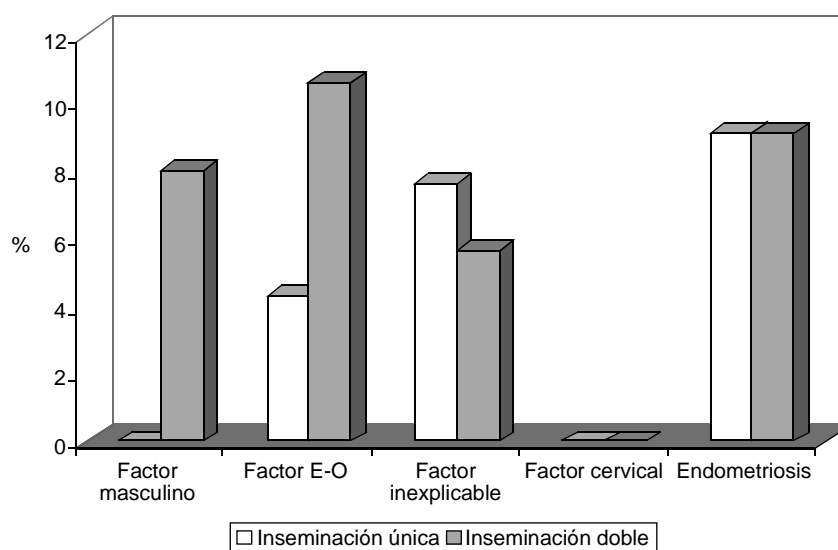


Figura 4. Resultados de embarazo por tipo de inseminación y factor afectado. Factor E-O: factor endocrino ovárico.

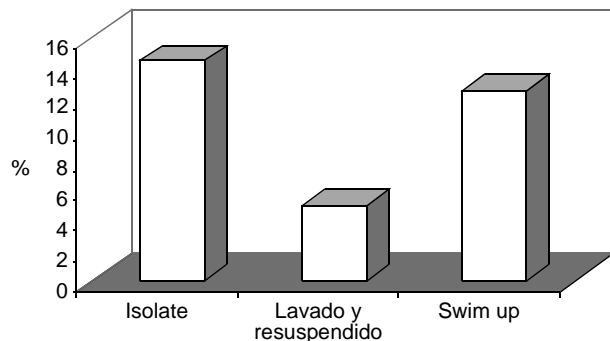


Figura 6. Tasas de embarazo según la técnica de capacitación seminal.

complejidad, la inseminación intrauterina sigue siendo un método alternativo relativamente eficaz.

En la literatura internacional mucho se ha debatido acerca de la necesidad de practicar una o más inseminaciones en un ciclo dado. La experiencia en nuestro medio es nula por lo que se decidió realizar un análisis prospectivo y comparativo de los resultados expuestos para comparar dos grupos de pacientes con características similares en función de: edad, tiempo y tipo de esterilidad, los cuales requirieron como opción terapéutica inseminación artificial homóloga.

En los reportes publicados en la literatura por Ragni,¹⁰ Zeyneloglu,¹² o Bisonnette¹³ se observa incremento en las tasas de embarazo cuando se realiza doble inseminación, se reportan de 20 a 30% por ciclo, en comparación con 10 al 15% en los casos en los que se efectuó inseminación única.

En los resultados observados en este trabajo se observó aumento discreto en cuanto a las tasas de embarazo con la doble inseminación, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (10.1 vs 15.9%), que concuerdan con los estudios realizados por Alborzi y col.¹⁴ o Calderón.¹¹

Con base en los datos obtenidos, el ligero incremento en las tasas de embarazo no justifica, en función del costo-beneficio, realizar doble inseminación a todas las pacientes; sin embargo, pueden existir casos en los que el factor masculino esté alterado y puede llegar a ser útil realizar doble inseminación.

Como corolario del presente estudio baste decir que realizar doble inseminación a las 24 y 48 horas después de la aplicación de hCG tiene los mismos resultados en función de embarazo, que si se realiza inseminación

única correctamente indicada a las 36 horas post hCG, sin el inconveniente que representa el costo de la doble inseminación.

REFERENCIAS

1. Requena A, Martínez J, Párraga M, Isaza V, Landazábal A, Villasanté Ay col. Inseminación artificial. En: Remohi J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, editores. Reproducción Humana. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 2002;pp:263-72.
2. Zayed F, Lenton EA, Cooke ID. Comparison between stimulated *in vitro* fertilization and stimulated insemination for the treatment of unexplained and mild factor infertility. Hum Reprod 1997;12:2408-13.
3. Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. In: Keyes WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR, editors. Infertility evaluation and treatment. 1ª ed. Atlanta: WB Saunders Co., 1995;pp:745-58.
4. Guzik DS, Carson SA, Coutfics C. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of Infertility National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999;340:177-83.
5. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a metaanalysis. Hum Reprod 1997;12:1865-72.
6. OWH. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentrations of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. Am J Obstet Gynecol 1980;45:383-40.
7. Fuh K, Wang X, Tai A, et al. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotropin administration and insemination on pregnancy rates. Hum Reprod 1997;45:2162-66.
8. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, et al. Analysis of factor influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. Fertil Steril 2004;81:1308-13.
9. Huang F, Chang S, Lu Y, et al. Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility. J Assist Reprod Genet 2000;39:213-17.
10. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baron E, Colomb M, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril 1999;72:619-22.
11. Calderon E, Rotschild E, Gilald M, Dirnfeld M, Ishai H. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in cycles of controlled ovarian hyperstimulation + IUI for female factor infertility. Fertil Steril 2002;78(Suppl 2):123.
12. Zeyneloglu HB, Arici A. A meta-analysis of double versus single intrauterine insemination (IUI) in homologous and donor insemination cycles. Fertil Steril 2001; 76(Suppl 1):116.
13. Bisonette F, Sergiere M, Hamel A, Lapensee L, Benoit J, Belisle S. Pregnancy rates after double versus single insemination: a randomized crossover study. Fertil Steril 2001;76(Suppl 1):192.
14. Alborzi S, Shahdolikh M, Mohamad E, Parsanezhad E, Jammati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) vs double IUI per cycle in infertile patients. Fertil Steril 2003;80:595-99.