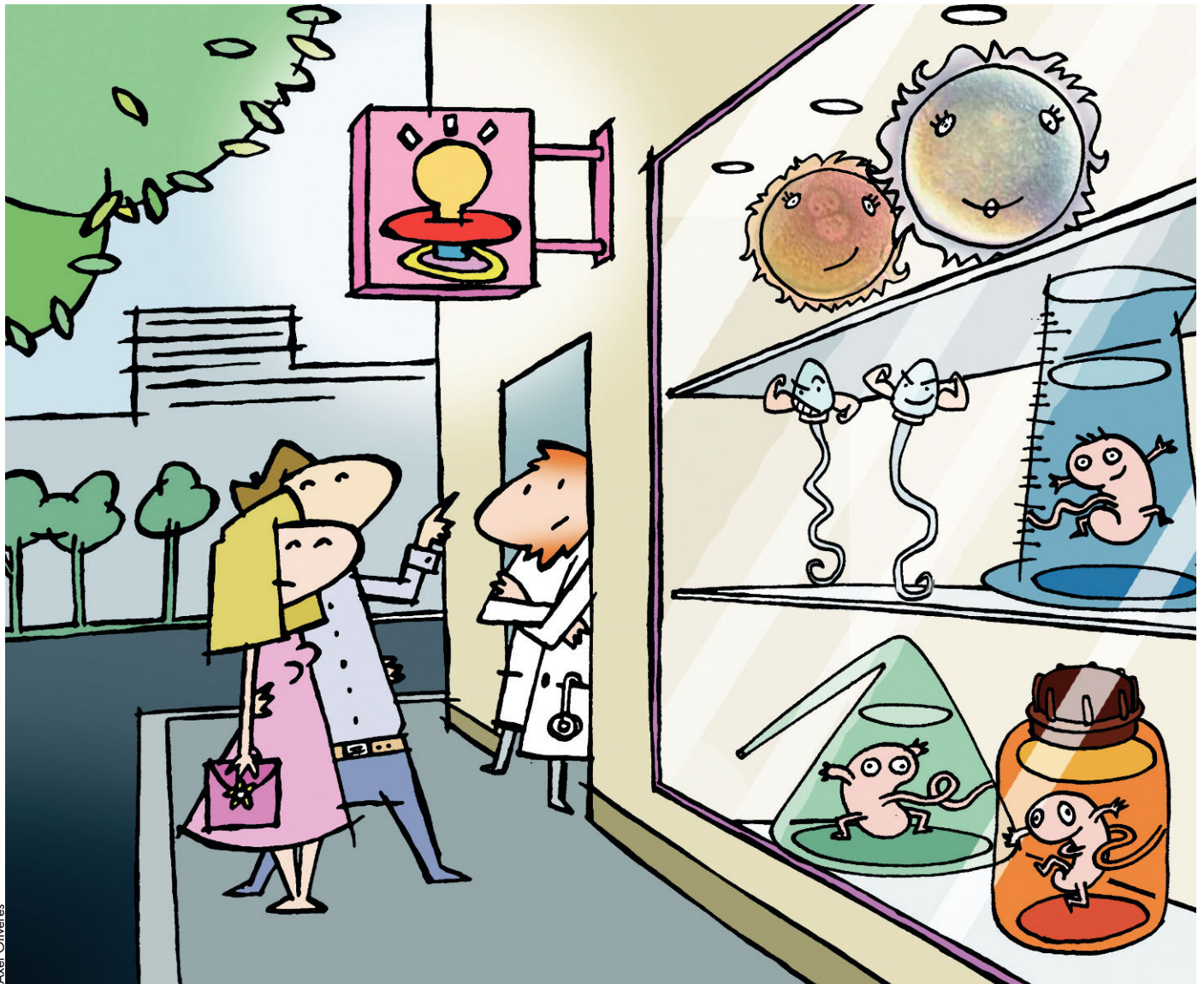


# Hablemos de...

## Técnicas de reproducción asistida

AMPARO VILLASANTE, LUIS DUQUE Y JUAN A. GARCÍA-VELASCO

Instituto Valenciano de Infertilidad IVI-Madrid. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.  
avillasante@ivi.es; faduquelugo@hotmail.com; jgvelasco@ivi.es



Áxel Oliveres

### Puntos clave

- La dificultad para tener hijos afecta al 15% de las parejas en edad fértil.
- La inseminación artificial consigue resultados satisfactorios en la mitad de las parejas que consultan.
- La fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) pueden resolver problemas muy graves de fertilidad, sin aumentar el número de anomalías congénitas en los recién nacidos, aunque los hijos pueden heredar la anomalía del padre que le producía la infertilidad.
- La donación de óvulos es una opción atractiva cuando no se producen ovocitos o éstos son de mala calidad, y es exitosa en más del 95% de las parejas en 3 o 4 ciclos.
- El diagnóstico preimplantatorio permite la selección de embriones para evitar la transmisión de enfermedades genéticas o cromosómicas.

En la actualidad se estima que un 15% de las parejas en edad fértil tendrán algún problema para conseguir un embarazo de forma espontánea. Lógicamente, este porcentaje aumenta de forma significativa con la edad de la mujer, sobre todo a partir de los 37 años, de modo que se observa hasta un 50% de parejas con problemas de infertilidad a estas edades.

Podemos ver que cada vez acuden más parejas con problemas para tener un hijo de forma espontánea. Sin embargo, el aumento del número de parejas infértiles o estériles no es debido a un incremento de su prevalencia, sino más bien a un aumento de la demanda de los servicios asistenciales en reproducción. Esto es una consecuencia directa del cambio biopsicosocial que ha experimentado la población joven en las últimas 2 décadas, al posponer el deseo genésico hasta lograr las metas propuestas en cuanto a lo profesional o social.

## Estudio de la pareja estéril

La primera cuestión que se plantea es en qué momento una pareja debe someterse a un estudio de fertilidad. Se puede afirmar que la imposibilidad de concebir tras un año de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas debe ser motivo para iniciar un estudio de la pareja. La posibilidad de embarazo de las parejas fértiles es un 20% mensual, llegando a un 93% de tasa acumulada de embarazo a lo largo de un año<sup>1</sup>.

En cuanto al estudio de la mujer, se debe iniciar con una anamnesis completa, que haga hincapié en los antecedentes familiares y personales, sus hábitos sexuales y los factores tóxicos, además de una exploración adecuada. Cuando se aborda de forma aislada a la mujer, debemos tener en cuenta los aspectos siguientes:

- Certeza de que existe ovulación y conocer su reserva ovárica mediante la determinación de la FSH y estradiol basales.
- Certeza de que existe una integridad anatómica y funcional uterina y tubárica mediante una histerosalpingografía y una ecografía transvaginal.
- Certeza de que se produce una normal penetración del óvulo por el espermatozoide –fecundación– y demostración de que el semen es normal mediante un seminograma.

La infertilidad es un problema que afecta al 15% de las parejas en edad fértil.

El hecho de que cada vez se tengan los hijos a una edad más avanzada por diversos motivos hace que este porcentaje vaya en aumento y que la edad materna sea uno de los factores pronósticos más importantes.

Hay varias técnicas de reproducción asistida, de mayor o menor complejidad, que ofrecen actualmente unos resultados muy esperanzadores.

Si se agotan todas las posibilidades que en la actualidad tenemos para tratar de lograr un embarazo de forma espontánea, o si de entrada la afección existente así lo requiere, indicaremos una de las técnicas de reproducción asistida.

Los tratamientos se resumen en inseminación artificial y fecundación *in vitro* (FIV). Este enfoque podría parecer simplista y excesivamente agresivo, pero obedece a la capacidad diagnóstica de los métodos de que disponemos y a la eficacia terapéutica de nuestro arsenal.

## Inseminación artificial

La inseminación artificial se define como el depósito de forma no natural de espermatozoides en el tracto reproductor de la mujer, con el objetivo de conseguir una gestación. Cuando el semen procede de la pareja se denomina inseminación artificial conyugal o inseminación artificial homóloga, y cuando el semen es de un donante se conoce como inseminación artificial de donante. Habitualmente se recomienda combinar la estimulación ovárica controlada con la inseminación artificial, ya que se produce un incremento de la tasa de embarazos<sup>2,3</sup>.

El método más habitual para realizar la inseminación es el depósito intrauterino, mediante cánulas transcervicales flexibles. Cada vez se indican menos la inseminación intracervical, intratubárica, intraperitoneal o DIPI (*direct intraperitoneal insemination*) e intrafolicular. Se aconseja realizar siempre la capacitación espermática de la muestra en fresco para seleccionar los espermatozoides con mejor movilidad y eliminar el plasma seminal junto con los espermatozoides inmóviles, las células inmaduras y detritos que pudiera haber en la muestra. Esta capacitación se realiza empleando los gradientes de Percoll o bien la técnica de *Swim-up*.

En los casos de inseminación artificial de donante, el principal objetivo de la selección de donantes de semen es asegurar el buen estado de salud de éstos y la calidad de la muestra, con el fin de que resista la congelación durante períodos prolongados. Se realizará una entrevista personal al candidato a donante en la que se recogerán sus datos personales, antecedentes médicos, sus hábitos y si ha sido donante previamente. Es norma en nuestro centro no aceptar como donante a quien ya lo ha sido en otra clínica. Las pruebas que se realizan son: seminograma, prueba de congelación, cultivo de semen y serologías –hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VDRL (*venereal disease research laboratory*)–, junto a una bioquímica, grupo sanguíneo y Rh, hemograma y cariotipo.

Los resultados son variables, posiblemente por la heterogeneidad de los grupos estudiados<sup>4</sup>. En la tabla 1 se recogen las estadísticas de los ciclos de inseminación artificial homóloga realizados en nuestro centro durante el año 2003.

La inseminación artificial consigue resultados satisfactorios en más de la mitad de las parejas que consultan tras 3 o 4 ciclos y es una técnica sencilla.

Se ha descrito un aumento de la incidencia de preeclampsia en las mujeres que consiguen un embarazo con inseminación intrauterina con semen de donante<sup>5</sup>. La aparición de este cuadro estaría relacionada con una base inmunológica en la fisiopatología de la preeclampsia. No obstante, la mayoría de los estudios realizados no encuentra un incremento de las enfermedades obstétricas en los embarazos conseguidos mediante esta técnica, excepto la asociación con el embarazo múltiple, que es más frecuente cuando se utiliza la estimulación ovárica<sup>6</sup>.

## Fecundación *in vitro*

En los casos en que se demuestra una obstrucción tubárica o bien bajo recuento espermático se indicará la FIV. Actualmente existen otras indicaciones para esta técnica, como el fracaso de la inseminación artificial homóloga o bien la realización de un diagnóstico preimplantacional en parejas con aborto habitual o que se sabe son portadoras de alguna cromosomopatía o enfermedad genética.

Disponemos de un gran número de fármacos que se emplean en la estimulación ovárica y que ofrecen 2 grandes ventajas: a) el reclutamiento y la estimulación simultánea de varios ovocitos, que aumenta el número de embriones conseguidos y, por tanto, la posibilidad de embarazo tras un ciclo de FIV, y b) podemos controlar, de forma bastante fiable, el momento en que los ovocitos pueden ser captados del folículo ovárico.

Tras la estimulación ovárica se realiza la aspiración folicular guiada por ultrasonografía transvaginal. Hoy día se considera la técnica de elección debido a su simplicidad y efectividad, además de ser infrecuentes las complicaciones (0,4-1%). No requiere hospitalización y el aprendizaje es rápido y relativamente sencillo. El dolor probablemente sea el principal temor de nuestras pacientes frente a la técnica de recuperación ovocitaria. Utilizamos de forma sistemática anestesia general, que consiste en una sedación. Los tubos de aspiración con líquido folicular se mantienen a una temperatura de 37 °C hasta que pasan al laboratorio, que se encuentra contiguo al quirófano, y el equipo de biólogos procede a la recuperación de los ovoci-

**Tabla 1.** Resultados globales de la inseminación artificial homóloga en el Instituto Valenciano de Infertilidad-Madrid (2003)

N.º de pacientes	220
N.º de ciclos	452
Gestaciones	109
Tasa de gestación por ciclo (%)	24,1
Tasa de gestación por paciente (%)	49,5
Abortos	20,0 (18,3%)
Embarazo múltiple	17,0 (15,6%)
Gemelar	15,0 (13,7%)
Triple	2,0 (1,8%)
Embarazo ectópico	2,0 (1,8%)

tos. Existen 2 formas de fecundación de los ovocitos: la FIV convencional, o bien la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). Ésta ha sido la aportación más revolucionaria al terreno de la reproducción asistida humana desde que, en 1978, se produjera el primer nacimiento de un ser humano mediante técnicas de FIV<sup>7</sup>.

### Riesgo genético de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides

La ICSI, como ya se sabe, salva muchas fases del proceso de fecundación normal y, si tenemos en cuenta que en ciertas formas de esterilidad masculina existe una base genética, es lógica la preocupación sobre el riesgo de transmitir alteraciones genéticas a la descendencia.

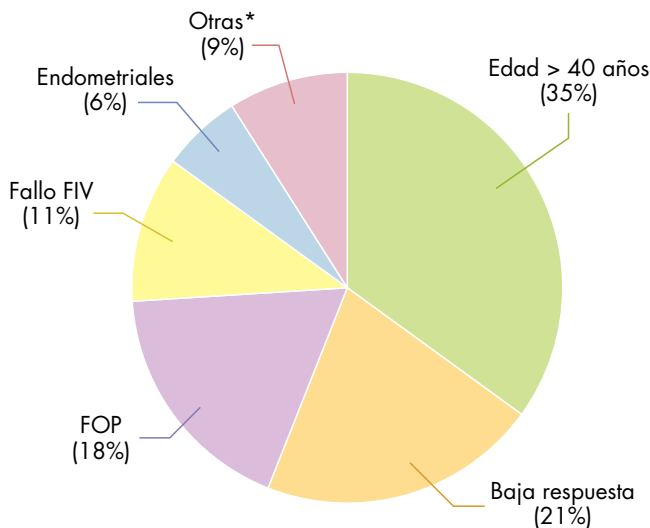
Los resultados del diagnóstico prenatal y el seguimiento pediátrico de más de 3.000 niños nacidos tras ICSI son tranquilizadores, al confirmar que no existe un aumento significativo del número de malformaciones graves (es inferior al 3%<sup>8</sup>). Sin embargo, el índice de anomalías cromosómicas es del 1,6%, casi 3 veces superior al esperado. Este incremento de las anomalías cromosómicas, tanto familiares como *de novo*, no parece depender de la propia técnica, sino de las características de la población infértil<sup>9</sup>.

El cariotipo permite detectar anomalías cromosómicas en más de un 15% de los varones azoospermicos y en un 7% de los pacientes con oligozoospermias graves<sup>10</sup>, por lo que es una prueba básica antes de incluir a las parejas en programas de ICSI. Los análisis realizados directamente sobre los espermatozoides mediante hibridación *in situ* confirman que los varones infértiles con cariotipo normal presentan una tasa significativamente mayor de anomalías citogenéticas en sus espermatozoides, al menos para algunos cromosomas, en comparación con los controles fértiles<sup>11,12</sup>, y que la incidencia de aneuploidías es mayor cuanto peor es la calidad espermática.

Desde el punto de vista molecular, se ha detectado la existencia de microdeleciones en el cromosoma Y en un 3-15% de los varones con muy bajo recuento espermático o azoospermicos<sup>13</sup>, y la transmisión de estas microdeleciones también se ha documentado<sup>14</sup>. Igualmente se conoce la presencia de mutaciones relacionadas con la fibrosis quística en los varones con agenesia de los conductos deferentes<sup>15</sup>, por lo que se debe realizar un cribado de las mutaciones más frecuentes en nuestro medio en ambos miembros de la pareja (ya que la herencia es recesiva) antes de iniciar un ciclo de ICSI. En caso de que la mujer sea portadora, es posible realizar un diagnóstico preimplantacional de la mutación y transferir sólo embriones que no estén afectados por la enfermedad.

Varios estudios recientes han creado la alarma sobre una mayor predisposición de los niños nacidos tras ICSI a padecer síndromes relacionados con mutaciones epigenéticas y alteraciones en la metilación de determinados genes. Cox et

**La fecundación *in vitro* resuelve un espectro más amplio de afecciones (obstrucciones tubáricas, endometriosis, patología seminal) y obtiene resultados positivos en la mayoría de las parejas.**



**Figura 1.** Indicaciones de donación de ovocitos en el Instituto Valenciano de Infertilidad (1998-2000). FOP: fallo ovárico prematuro; FIV: fecundación in vitro. \*Otras: mala calidad ovocitaria (3%), aborto habitual (3%), genética (3%).

al<sup>16</sup> publicaron 2 casos de síndrome de Angelman tras ICSI, y DeBaun et al<sup>17</sup> recogieron varios casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann en parejas sometidas a FIV. La metilación del alelo materno en el cromosoma 15, responsable del síndrome de Angelman, se produce tras la fertilización del ovocito<sup>18</sup>. Un defecto en este proceso durante la microinyección del espermatozoide genera un defecto epigenético en el cigoto. La ICSI excluye algunos pasos del proceso natural de fertilización y activación del ovocito. Además, puede producir otros cambios como la introducción del acrosoma del espermatozoide y otras enzimas en el ooplasma. La destrucción mecánica producida en el ovocito durante la microinyección puede causar daños en determinadas estructuras celulares que podrían explicar la mayor incidencia de estos 2 síndromes. Por tanto, es necesario un seguimiento a largo plazo de todos estos niños para investigar si existe o no relación entre determinados síndromes poco frecuentes y las técnicas de reproducción asistida, o si se trata de un mero hallazgo casual debido a que los niños nacidos tras técnicas de reproducción asistida suelen ser objeto de una mayor estudio.

## Diagnóstico preimplantatorio

El diagnóstico genético preimplantatorio ha entrado a formar parte de los servicios preventivos para las enfermedades genéticas, de modo que las parejas que no deseen enfrentarse a la decisión de abortar tras un diagnóstico prenatal positivo pueden elegir esta modalidad diagnóstica preimplantación. Las indicaciones actuales de esta técnica son aquellos casos de herencia ligada al sexo como la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne, el retraso mental ligado al cromosoma X, el síndrome de Lesch-Nyhan, la adrenoleucodistrofia, etc. También está indicado en pacientes con aborto habitual, estudio

de aneuploidías en pacientes de edad avanzada y pacientes portadores de alteraciones estructurales como translocaciones e inversiones.

Actualmente ya es posible realizar diagnósticos no sólo cromosómicos, sino también genéticos, de modo que mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa se detectan los embriones afectados de enfermedades monogénicas como la hemofilia, fibrosis quística, distrofia miotónica, corea de Huntington, etc. ([www.ivi.es/tratamientos/diagnostico.htm](http://www.ivi.es/tratamientos/diagnostico.htm)).

La tendencia actual en reproducción asistida se encamina hacia la transferencia del mínimo número de embriones, idealmente sólo uno, e incluso sin tener que someter a las pacientes a tratamientos de estimulación ovárica. Llegado el caso, y debido al elevado porcentaje de embriones de aspecto morfológico normal que en realidad son cromosómicamente anormales, el uso del diagnóstico preimplantatorio podría quedar establecido de manera sistemática. Finalmente, las posibilidades de la genoterapia pueden hacer imprescindible, en un futuro, el uso del diagnóstico genético preimplantatorio para determinar qué embriones han incorporado el gen normal.

## Donación de ovocitos

La donación de ovocitos es la técnica de reproducción asistida en la que el gameto femenino es donado por una mujer diferente de la que recibirá éste o el embrión resultante. Lutjen et al<sup>19</sup> publicaron la primera gestación a término en 1984. Clásicamente, la indicación principal de la donación eran las mujeres con fallo ovárico prematuro, pero para algunas pacientes con función ovárica la donación es la única técnica que les permite alcanzar con éxito el objetivo de la maternidad. La edad de las pacientes constituye la indicación más frecuente de donación de ovocitos en el Instituto Valenciano de Infertilidad (35%) (fig. 1)<sup>20</sup>.

Las donantes de ovocitos son mujeres de entre 18 y 35 años. Presentan un buen estado de salud y no tienen antecedentes médicos familiares ni personales de interés. Se realiza, antes de iniciar la estimulación ovárica, un control serológico para sífilis, *Toxoplasma*, rubéola, gonorrea, *Chlamydia*, hepatitis B y C y VIH, que se repite el día anterior a la donación. En el Instituto Valenciano de Infertilidad se comprueba siempre que el cariotipo 46 XX sea normal, aunque esta determinación no es obligatoria según la Ley de Reproducción Asistida.

La fuente principal de ovocitos donados son mujeres, fértiles o no, que desean donarlos de forma altruista al ser informadas de esta técnica. La estimulación ovárica rescata una cohorte folicular destinada a la atresia; por tanto, no se produce un efecto nocivo sobre la dotación folicular de estas donantes. Las familiares o conocidas de la receptora pueden actuar como donantes, sabiendo que los ovocitos no serán utilizados en su caso para mantener el anonimato exigido por ley.

Si no hay producción de óvulos (menopausia prematura) o éstos son de mala calidad, la donación de ovocitos puede resolver esta situación.

**Tabla 2.** Complicaciones perinatales

	Gestaciones			p
	Ovocitos propios	Ovocitos donados	Espontáneas	
Edad a la gestación (años)				
Únicos	37,4 ± 3,9	37,1 ± 3,5	39,2 ± 1,9	< 0,001
Múltiples	35,6 ± 3,9	34,3 ± 4,6	36,5 ± 3,3	NS
Peso < 2.500 g				
Únicos	(51/398) 12,8%*	(30/210) 14,3%*	(21/324) 6,5%	0,005
Múltiples	(78/171) 45,6%	(34/61) 55,7%	(30/73) 41,1%	NS
RCIU	(59/252) 23,4%*	(19/272) 7%*	(14/402) 3,5%	< 0,001
Malformaciones	(7/394) 1,7%	(8/275) 2,9%*	1,81%	NS
Requerimientos UCIN	(64/253) 25,3%*	(53/271) 19,6%*	(35/401) 8,7%	< 0,001
Mortalidad perinatal	(8/256) 3,1%*	(21/292) 7,2%*	(7/402) 1,7%	0,001
Cesáreas	(145/254) 57,1%*	(235/291) 80,8%*	(112/403) 27,8%	< 0,001

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; NS: no significativo.  
\*p < 0,05 respecto a las gestaciones espontáneas.

Las tasas de gestación mediante esta técnica son las más elevadas respecto a cualquier otro tipo de procedimiento<sup>18</sup>: alcanzan el 50-60%, con un número medio de embriones transferidos  $2,5 \pm 1,5$ <sup>20</sup>. El objetivo es reducir las tasas de embarazos múltiples en una población de edad superior y, por tanto, de mayor riesgo obstétrico. Actualmente se transfieren sistemáticamente 2 embriones y la tasa de gestación se ha mantenido. Por tanto, han desaparecido prácticamente las gestaciones triples y disminuido drásticamente las gemelares.

El grupo de pacientes receptoras de óvulos donados tienen un pronóstico obstétrico diferente del de una gestación espontánea, ya que son mujeres de mayor edad y presentan con frecuencia enfermedades asociadas, como hipertensión crónica, miomas o intolerancia a los hidratos de carbono, que incrementan la morbilidad obstétrica. A pesar de estos riesgos, las complicaciones son manejables y la mayoría de los resultados obstétricos y perinatales muestra una buena evolución.

Para determinar si los hallazgos previos de mayor morbilidad maternofetal tienen relación con la técnica en sí, se compararon 3 grupos de población: pacientes que quedaron gestantes con ovocitos propios, pacientes gestantes mediante donación de ovocitos y un grupo de embarazos espontáneos. Se observó mayor frecuencia de amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, hipertensión

inducida por la gestación, placenta previa, *abruptio placentae*, diabetes gestacional y parto pretérmino tanto en el grupo de ovocitos propios como en el grupo de ovocitos donados. Las diferencias fueron más evidentes en las complicaciones perinatales, como se observa en la tabla 2<sup>20</sup>.

Varios trabajos publicados<sup>21-26</sup> han estudiado la incidencia de las distintas complicaciones. El ambiente hormonal desarrollado para lograr la preparación endometrial o el desarrollo de una inadecuada inmunoprotección de la unidad fetoplacentaria, que desencadenaría una respuesta inflamatoria en la madre, se han propuesto como posibles factores etiológicos de esta mayor incidencia de complicaciones, además de la mayor proporción de embarazos múltiples y la edad materna más avanzada.

Es en este tratamiento donde los aspectos de carácter psicosocial cobran mayor relevancia. Las pacientes receptoras plantean algunas dudas tras la indicación de esta técnica. Les preocupan el origen de los ovocitos y las características físicas y sociales de las donantes. El acceso a una información detallada reduce la ansiedad y permite una mentalización de la paciente respecto al grado de maternidad sobre su futuro hijo. Los estudios más recientes revelan, hasta la fecha, un desarrollo social y emocional de los niños nacidos mediante esta técnica absolutamente normal, con una relación afectuosa con sus familias<sup>27</sup>. El cuidado del aspecto psicosocial que habitualmente se requiere en los tratamientos de fertilidad adquiere mayor importancia en estas pacientes y debe verse tanto en las receptoras como en las donantes.

En el caso de enfermedades hereditarias –genéticas (fibrosis quística, hemofilia) o cromosómicas (translocaciones)–, podemos seleccionar los embriones sanos a través de un diagnóstico genético preimplantatorio y evitar la transmisión de la enfermedad a la descendencia.

No se ha visto hasta la fecha en los registros europeos y americanos que las técnicas de reproducción asistida repercutan en el índice de anomalías de los recién nacidos.

## Bibliografía



● Importante   ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Strickler RC, Keller DW, Warren JC. Artificial insemination with fresh donor semen. *N Engl J Med.* 1975;293:848-53.
- Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83. ECC
- Moreno C, Zuzuarregui J, Muñoz E. Inseminación artificial. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, editores. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.* Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2000. p. 81-95.
- Requena A, Martínez-Salazar J, Párraga M, Isaza V, Landázabal A, Villasante A, et al. Inseminación artificial. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, editores. *Reproducción humana.* Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2002. p. 263-72.
- Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:455-8.
- Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 1999;14:2110-5.
- Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the re-implantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2:366.
- Van Opstal D, Los FJ, Ramlakhan S, Van Hemel JO, Van Den Ouweland AM, Brandenburg H, et al. Determination of the parent of origin in nine cases of prenatally detected chromosome aberrations found after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1997;12:682-6.
- Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1,007 infertile males. *Urol Int.* 1997;58:166-76.
- Egozcue J, Templado C, Vidal F, Navarro J, Morer-Fargas F, Marina S. Meiotic studies in a series of 1100 infertile and sterile males. *Hum Genet.* 1983;65:185-8.
- Pang MG, Hoegerman SF, Cuticchia AJ, Moon SY, Doncel GF, Acosta AA, et al. Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999;14:1266-73.
- Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, et al. Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod.* 2000;15:351-65.
- Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Ofir R, Manor D, Blazer S, et al. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod.* 1996;2:943-50.
- Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA.* 1992;267:1794-7.
- Goossens V, Sermon K, Lissens W, Vandervorst M, Vanderfacillie A, De Rijcke M, et al. Clinical application of preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis. *Prenat Diagn.* 2000;20:571-81.
- Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002;71:162-4.
- DeBaun M, Niemitz E, Feinberg A. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet.* 2003;72:156-60.
- Maher E, Afnan M, Barratt C. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod.* 2003;18:2508-11.
- Lutjen P, Trouson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 1984;307:104-5.
- Bosch E, Bellver J, Escudero E, Pellicer A, Remohí J, Rodríguez M, et al. Donación de ovocitos. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, editores. *Reproducción humana.* Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2002. p. 489-98.
- Soderstrom-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update.* 2001;7:28-32.
- Wolff KM, McMahon MJ, Kuller JA, Walmer DK, Meyer WR. Advanced maternal age and perinatal outcome: oocyte recipients versus natural conception. *Obstet Gynecol.* 1997;89:519-23.
- Cornet D, Antoine JM, Casanova S, Uzan S, Mandelbaum J, Plachot M, et al. Obstetric revolution obtained from donated oocytes. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7:31-5.
- Soderstrom-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod.* 1998;13:483-90.
- Pados G, Camus M, Van Steirteghen A, Bonduelle M, Devroey P. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod.* 1994;168:1803-7.
- Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1803-7.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Perinatal outcome after embryo transfer in ovum recipients. A comparison with standard in vitro fertilization. *J Reprod Med.* 1996;41:640.



## **Actualización** Endocrinología

Talla baja armónica

*Jesús Pozo, Gabriel Ángel Martos y Jesús Argente*

Talla baja idiopática

*Gabriel Ángel Martos, Leandro Soriano-Guillén y Jesús Argente*

## **Actualización** Enfermedades infecciosas

Paludismo

*Milagros García-Hortelano, María José Mellado y Pablo Martín-Fontelos*

Parasitosis importadas

*María José Mellado, Milagros García-Hortelano y María José Cilleruelo*

### **Desde el laboratorio a la clínica**

Cistatina C para la valoración de la función renal

*Ángel Alonso y Marta Melgosa*

### **Avances en terapéutica**

Drogas inotrópicas y vasoactivas

*Joan Balcells*

### **Ensayos clínicos y práctica clínica**

Prebióticos en pediatría

*Juan Carlos Vitoria*

### **Puesta al día en las técnicas**

pHmetría: indicaciones y técnica

*Honorio Armas y Raúl Cabrera*

### **Vacunas y otras medidas terapéuticas**

Vacuna de la gripe

*Enrique Bernaola*

### **Ventana a otras especialidades**

TC-3D: endoscopia virtual en la enfermedad  
de la vía aérea pediátrica

*Isabel Gordillo y José Antonio Matute*

### **Hablemos de...**

Formación en Pediatría para pregraduados

*Ángel Nogales*