

Desarrollo cognitivo, Trastornos del espectro autista y Técnicas de reproducción asistida.

Cognitive development, Autism spectrum disorders and Assisted reproductive technology

(Victor Frak* MD PhD & Valérie Namer** MD. DO)

* Profesor. Facultad de Ciencias. UQAM. Montréal. Canada. Médico especialista en neurología (Buenos Aires. Paris. Lyon). **Directora de maestría. Haute école de santé. Fribourg. Suiza. Médica especialista en Endocrinología. (Lyon. Francia).

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se han convertido en una herramienta que ha cambiado la visión sobre la infertilidad. Desde el nacimiento de Louise Brown el 25 de julio de 1978 su práctica no ha cesado de aumentar en el mundo. Más de 40 millones de infantes han nacido por estas técnicas. Las consecuencias son múltiples desde el punto de vista social, político, económico y científico.

Las TRA es un término general que se usa para describir los métodos que permiten lograr el embarazo por medios artificiales e incluye la fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICE). El efecto sobre la salud de los infantes nacidos con TRA no se comprende completamente. Los resultados obtenidos en distintas series y latitudes suelen ser contradictorios en lo que al desarrollo cognitivo del infante concebido por TRA se refiere. En líneas generales puede decirse que hay una extensa lista de variables en los distintos pasos de la TRA. Por lo que relacionarlas estadísticamente con las características psico-sociales del infante resulta una tarea ardua. Sin olvidarse de la situación de infertilidad previa y del contexto social donde el infante se desarrollará.

La euforia de atravesar los límites biológicos y cronológicos de la fertilidad debe balancearse con los riesgos conocidos e ignorados que estas técnicas, actuales y futuras, poseen. La tasa de embarazos exitosos sigue en un aumento constante, así como la cantidad de embriones congelados. La evaluación de las consecuencias del uso de estas técnicas sobre el embarazo y sobre el desarrollo cognitivo del infante es una preocupación legítima. En estos 40 años de TRA numerosos estudios han evaluado las potenciales implicaciones sobre la salud de estos infantes. Entre estos estudios están los que miden el riesgo de anomalías en el neurodesarrollo.

El período que va desde la pre-concepción al nacimiento presenta varias ventanas de vulnerabilidad específicas así como en la obtención de gametas, la conservación y el desarrollo del embrión y del feto. Durante estos procesos algunas perturbaciones pueden ocasionar alteraciones reversibles o irreversibles. La dificultad consiste en

detectar el riesgo específico de las TRA y lo que provendría de otros factores concomitantes, evitables o no, como el número de embriones implantados o la presencia de perturbadores endócrinos ubicuos que han invadido masiva y perdurablemente al medio ambiente.

En la actualidad numerosos investigadores se preguntan si hay un mayor riesgo de malformaciones neurológicas o trastornos en el neurodesarrollo luego de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICE) o después de la fecundación in vitro (FIV). Parecería que no habría un mayor riesgo de anomalías cromosómicas pero si un mayor riesgo de enfermedades relacionadas al llamado proceso de la impronta genética (ésta considerada un mecanismo de la epigenética) potencialmente provocadas durante la manipulación de los gametos y del embrión.

Los trastornos en el neurodesarrollo han sido estudiados en numerosos trabajos científicos realizados mayoritariamente en cohortes de infantes de 0 a 10 años. Muchos de estos grupos de investigación han recurrido a estudios prospectivos y retrospectivos, estos últimos con técnicas estadísticas de meta-análisis con el objeto de sintetizar un cierto efecto o correlación con el uso de TRA, por ejemplo, con la discapacidad intelectual (Hansen et al., 2018), con la pérdida de puntajes en el Coeficiente Intelectual (por ejemplo, Rumbold et al., 2017) o con el aumento del riesgo relativo al padecimiento de trastornos del espectro autista (TEA) (Sandin et al., 2013; Liu et al., 2017). Todos los autores coinciden en que es necesario aumentar el número de participantes en los estudios venideros y homogeneizar los datos obtenidos; con el fin de obtener resultados convincentes. A la hora actual se considera que los trastornos en el desarrollo neurológico de los infantes concebidos con asistencia médica serían generalmente bajos (Bay et al., 2013; Fauser et al., 2014). Pero podría haber una subestimación del riesgo debido a la pérdida de controles a los 3 meses después del nacimiento en numerosos centros.

Sabemos que numerosas sustancias atraviesan la barrera placentaria y actúan como perturbadores endócrinos alterando el desarrollo normal del embrión con consecuencias a veces inmediatas y otras veces diferidas. Estas consecuencias pueden verificarse aún en generaciones venideras. Las consecuencias trágicas del dietilestilbestrol nos lo recuerda. En la actualidad numerosos tratamientos hormonales son administrados a mujeres en búsqueda de fertilidad que junto a numerosos químicos ambientales pueden potencialmente afectar al desarrollo embrionario (Gore et al., 2014). Una de las características del TRA es el empleo de hormonas que permiten controlar el ciclo menstrual, ya sea bloqueando las hormonas gonadotróficas, estimulando la maduración folicular, provocando la ovulación y preparando al endometrio para la transferencia del embrión.

Varios estudios se han interesado a la relación entre el uso de estas hormonas y la aparición de TEA en estos infantes. Entre las hormonas actualmente en uso se incluye a la folículoestimulante, la luteinizante, al citrato de clomifeno, la progesterona, las gonadotrofinas y a la hormona gonadotrófica coriónica humana. Por ejemplo en un estudio israelí (Davidovitch et al., 2018) constataron un riesgo relativo elevado de padecer TEA con el uso de progesterona en los primeros 30 días luego de la

implantación del embrión. Lo que nos está evocando un mecanismo de modificación epigenética que ocurre en un período crítico del desarrollo neurológico. Igualmente otros autores se han interesado en el rol de la exposición prolongada de los ovocitos a los estroprogestativos, los que actuando como perturbadores endócrinos podrían alterar a los genes de los receptores de los estrógenos por metilación, modificando de esta forma la neurotransmisión cerebral en infantes nacidos de madres que han recibido etinilestradiol; expresando posiblemente a posteriori un TEA (Strifert, 2015). Sin embargo el número de casos estudiados es tan bajo, que los mismos autores aceptan que los resultados deben tomarse con precaución a la espera de nuevos estudios que pongan en evidencia una correlación convincente. Por otro lado el desarrollo cognitivo ulterior de los embriones que fueron expuestos a diferentes medios de cultivo muestran resultados contradictorios (Zandstra et al., 2018). ¿Qué ocurre con los ovocitos durante un tratamiento de fertilidad? ¿Cómo prevenir el efecto de estos cócteles hormonales sucesivos? ¿Hay alguna relación entre la transferencia de embriones frescos y congelados con el desarrollo neurológico atípico?

Debe mencionarse que en la práctica diaria, en muchos casos de nacimientos por reproducción asistida ésta condición no está incluida como antecedente personal en los registros de salud del infante; con frecuencia los controles pediátricos no van más allá del 3er mes de vida y que en general se ignora el grado de fertilidad de las generaciones precedentes y subsecuentes.

2) Situación actual

En un estudio prospectivo (Sandin et al., 2013) que incluyó el seguimiento durante 10 años de 30959 infantes nacidos por TRA, los autores no encontraron una relación significativa entre la aparición de TEA y los infantes concebidos por esas técnicas. Además verificaron en los infantes entre 3 a 5 años un mayor desarrollo cognitivo-verbal. Esto fue atribuido al perfil de los padres: más educados, más implicados y de mayor edad. El nivel educativo suele resultar sensiblemente superior en las parejas infértiles (Zandstra et al., 2018). A partir de los 11 años de vida el desarrollo cognitivo verbal fue similar al de los controles (Barbuscia & Mills, 2017). Es interesante esta observación ya que varios autores relacionaron previamente la aparición de TEA con el alto nivel educativo de los padres (Croen et al., 2002; Bhasin & Schendel, 2007). Entre las observaciones del grupo de Sandin, al estudiar particularmente los casos de TRA en los que se utilizó la técnica de ICE con la implantación de embriones congelados, hubo un aumento pequeño pero significativo de trastornos cognitivos en los infantes, aunque con una prevalencia baja.

Hart & Norman (2013) realizaron una revisión de la literatura publicada entre 2000 y 2012 proporcionando pruebas tranquilizadoras con respecto al desarrollo neurológico de los niños mayores de 1 año concebidos por TRA. Los resultados del desarrollo neurológico, fueron categorizados de acuerdo al desarrollo psico-motor, cognitivo, socioemocional, y al diagnóstico de trastornos mentales. Verificaron un comportamiento similar al de los infantes concebidos naturalmente.

Liu et al. (2017) realizaron un meta-análisis de los trabajos publicados entre 2006 y 2015, utilizando como palabras clave TRA y TEA; que incluyó 8161225 de individuos concebidos por TRA. Los autores muestran que el riesgo de TEA está aumentado con respecto a la población control estudiada. De acuerdo a la metodología los trabajos revisados fueron catalogados de buena, intermedia y mala calidad. Debe notarse que en la revisión de Liu et al. los criterios diagnósticos de TEA no fueron homogéneos ni tampoco las TRA utilizadas. Además los antecedentes familiares fueron imprecisos.

Los TRA y una disminución en el coeficiente intelectual de 5 a 7 puntos fueron señalados por estudios aislados (Rumbold et al., 2017). Estos autores realizaron un meta-análisis de trabajos científicos publicados hasta noviembre de 2016, incluyendo adolescentes, utilizando como palabras clave TRA y trastornos de funcionamiento cerebral. Han prestado también una particular atención a la calidad de los trabajos publicados. De acuerdo a la metodología de los artículos, definen a los trabajos de buena y de mala calidad. Rumbold y sus colaboradores consideraron que la mayoría de los estudios realizados hasta esa fecha tenían limitaciones metodológicas. Lo que incluyó un sesgo en los criterios de inclusión/exclusión de los casos estudiados, además de una notable imprecisión en la descripción de los antecedentes familiares del infante. Impidiéndoles en consecuencia realizar un meta-análisis de la relación de las TRA con el compromiso del desarrollo neurológico de los infantes, debido además a la heterogeneidad de los medios empleados para evaluar los resultados cognitivos. Por lo que consideran que las conclusiones « tranquilizadoras » o perturbadoras, sobre el compromiso neurológico de estos infantes distan de ser confiables. Proponen que los estudios futuros deberían centrarse en confirmar la falta de impacto de las TRA (sea FIV o ICE, con embriones frescos, congelados y descongelados) en el desarrollo neurológico además por supuesto, de la salud en general de los embarazos simples y múltiples, comparando los resultados a mediano plazo con el de embarazos simples o múltiples concebidos naturalmente. Deben incluirse las curvas de crecimiento individuales y grupales. La obtención de un registro de la población mundial y una mayor homogenización de las variables a estudiar, lo que permitirá una descripción más precisa del desarrollo neurológico de los infantes nacidos por TRA (Briana & Malamitsi-Puchner, 2018). Los estudios deben incluir el contexto familiar y social donde se desarrolla el infante. Es sabido que el entorno y los recursos económicos de los padres son fundamentales para el desarrollo cognitivo de los infantes.

3) Prematuridad y alteraciones en el desarrollo cognitivo

La Organización Mundial de la Salud estima que 15 millones de infantes nacen cada año antes de término. Y este número sigue en aumento (OMS, 2018). Los embarazos múltiples suelen ser evocados entre las causas de prematuridad. Es conocida la impetuosa decisión de implantar múltiples embriones en las TRA. Los procedimientos médicos son importantes contribuyentes a gestaciones múltiples. Y éstos poseen un mayor riesgo de producir un parto prematuro, con un bebé de bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional (Jackson et al., 2004): Estos tres factores aumentarían considerablemente el riesgo de padecer alteraciones en el desarrollo neurológico del infante (Largo et al., 1989; Hutton et al., 1997; Arcangeli et al., 2012.).

Pero también existen casos de bebés prematuros en gestaciones únicas por TRA. Si bien han sido asociados en algunos casos con la edad y el estrés de la receptora, no siempre es así. Los infantes nacidos por un embarazo único después de la TRA tienen una tasa más alta de parto prematuro y un crecimiento fetal reducido comparados con los nacidos de embarazos sin manipulación médica (Sutcliffe & Ludwig, 2007; Pinborg et al., 2013).

Debe señalarse también que las mujeres con trastornos de la fertilidad que logran embarazarse sin utilizar TRA tienen mayor posibilidad de un parto prematuro que las mujeres sin problemas de fertilidad (Stern et al, 2015). Además, las diferencias en el desarrollo neurológico podrían deberse a la subfertilidad subyacente (Romundstad et al., 2008; Hayashi et al., 2012) o a condiciones de fertilidad desconocidas en los padres (Svahn et al, 2015). Por lo que, es más probable que los hombres con baja calidad de espermatozoides tengan anomalías cromosómicas que puedan transmitir a la descendencia (Magli et al., 2009) y, como resultado, los infantes concebidos por ICE puedan correr un mayor riesgo de prematuridad con retraso en el desarrollo neurológico.

Si bien en un porcentaje considerable los infantes prematuros poseen un desarrollo cognitivo normal (Pierrat et al., 2017) el parto prematuro es una causa descrita de alteraciones en el desarrollo de las vías de asociación del sistema nervioso central. Particularmente relacionado con un defecto de las conexiones entre las áreas anteriores y posteriores del cerebro mediadas por la sustancia blanca. Estos hallazgos han sido recientemente comunicados en el Annual meeting of the Society for Neuroscience en Chicago al comparar 58 infantes nacidos a término con 76 infantes prematuros de 10 semanas, aunque sin precisar la causa de su condición. Los autores utilizaron técnicas de imágenes cerebrales de última generación. Estos defectos en el desarrollo neurológico han sido asociados a diversas entidades clínicas luego del nacimiento como los TEA (Rogers et al. 2015). Un estudio reciente en Latinoamérica sobre 18162 nacimientos (Zegers-Hochschild et al., 2017) muestra una mayor incidencia de embarazos múltiples en esta región geográfica al utilizar TRA, con el consabido mayor riesgo a la prematuridad. Aunque no se detalla la existencia de un seguimiento pediátrico ulterior.

4) Hiperestimulación ovárica médica, manipulación genética y trastornos cognitivos.

Las TRA incluyen la hiperestimulación hormonal, la manipulación y el cultivo de gametos y embriones en un período del desarrollo particularmente vulnerable. Varios estudios han demostrado que las TRA pueden afectar al control epigenético de la embriogénesis temprana (por ejemplo Katari et al., 2009). Particularmente las TRA han sido asociadas con un mayor riesgo de trastornos de impronta tanto en estudios experimentales en animales como en estudios epidemiológicos en humanos (Van Montfoort et al., 2012). Así, la hiperestimulación ovárica médica podría modificar el

desarrollo neurológico fetal, y el uso de diferentes medios de cultivo utilizados para la FIV afectarían al fenotipo de la descendencia al alterar significativamente los parámetros físicos y bioquímicos (Horsthemke & Ludwig, 2005). Generando bebés de bajo peso al nacer, con alteraciones en la tensión arterial (Guo et al., 2017). De los niveles de la gonadotropina puberal (Ceelen et al., 2008) y de los factores de crecimiento; además de trastornos metabólicos (Miles et al., 2007; Dumoulin et al., 2010). Debe tenerse en cuenta que los posibles trastornos del desarrollo neurológico en los niños nacidos después de la FIV o de la ICE pueden originarse por varios factores, no necesariamente relacionados a la estimulación ovárica. Por ejemplo la existencia de alteraciones ignoradas de los espermatozoides fertilizantes puede ser una causa importante en la expresión de trastornos en el desarrollo neurológico. Especialmente en el caso de inoculación intracitoplasmática, en el que se introduce un único espermatozoide en el ovocito mediante microinseminación. La ICE, es un grupo poco investigado, aunque la evidencia sugiere que puede haber un aumento de trastornos neurológicos en estos infantes (Hiura et al. 2014).

Un meta análisis realizado por Rumbold et al. (2017) proponen que es esencial aclarar si existe o no una relación entre la estimulación estrogénica y un riesgo significativo del deterioro neurológico del infante, ya que no se han estudiado de manera metodológicamente convincente los infantes nacidos luego de estimulación hormonal pero sin el uso de FIV o ICE.

Una creciente base de evidencia sugiere que la epigenética puede desempeñar un papel en la subfertilidad y en el vínculo entre la fertilidad y el desarrollo neurológico de los infantes. Whitelaw et al. (2014) realizaron un estudio genético retrospectivo con el objeto de analizar el proceso de metilación del ADN de células bucales de infantes nacidos por TRA entre el 2002 y el 2008. Obtuvieron las muestras de un banco de la maternidad local. Los resultados mostraron un defecto en la metilación que expresa un error en la impronta, subrayando el papel de la epigenética como una causa biológica de trastornos en la salud de los infantes. Los cambios específicos apuntan a posibles consecuencias a largo plazo de las TRA para la salud y la fertilidad de las generaciones futuras.

El empleo de TRA parecería entonces aumentar el riesgo de las llamadas enfermedades de la impronta genómica, (o simplemente de la impronta) en los embriones (véase también Savage et al., 2011) . Como los síndromes de Angelman, de Beckwith-Wiedemann y el de Russell-Silver. Se trata de enfermedades raras con una amplia gama de características clínicas y de gravedad variable. Lo que incluye trastornos cognitivos (retardo en la lecto escritura, en el lenguaje, en el desarrollo de la motricidad) y TEA.

En Japón (Hiura et al., 2014) estudiaron una serie de 27682 infantes nacidos por TRA y verificaron una relación entre las enfermedades de impronta y las TRA. Resaltan que hay varios pasos en las TRA que pueden ser propensos a la inducción de errores de metilación de la impronta durante la gametogénesis, la fertilización y el desarrollo embrionario temprano. A partir de un estudio epidemiológico a nivel nacional japonés de enfermedades asociadas a la impronta (Sociedad Japonesa de Obstetricia y

Ginecología), determinaron sus asociaciones con las TRA. Estos autores concluyen que la estimulación hormonal, el cultivo in vitro, la crioconservación, y el momento de la transferencia de embriones influyen en el epigenoma en desarrollo. Algunos varones infértiles, particularmente aquellos con oligospermia, tienen errores de impresión preexistentes en su esperma. Por lo tanto, el proceso de las TRA como la subfertilidad podrían contribuir al riesgo de errores de impronta. Debe recordarse que la estimulación ovárica se realiza durante los momentos en que se imprimen las marcas epigenéticas. Por lo que distintos autores consideran que el aumento de enfermedades de impronta luego de TRA no sería sorprendente dado que los eventos epigenéticos mayores ocurren durante el desarrollo temprano del embrión en el momento que el epigenoma es particularmente vulnerable.

Un estudio sobre la detección del síndrome de Angelman causado por un error de impronta fue realizado en 949 embarazos obtenidos por FIV (Johnson et al., 2018). Los autores constatan un aumento de la presencia del síndrome de Angelman en el grupo estudiado. Es decir que la FIV aumentaría el riesgo de padecer esta enfermedad. Se aisló ADN de células fetales para detectar cambios epigenéticos asociados con trastornos de la impronta. Los investigadores detectaron un caso de síndrome de Angelman causado por un error de impronta en un embarazo de gemelos idénticos. El síndrome de Angelman tiene una frecuencia general de aproximadamente 1 en 10,000 a 1 en 20,000 nacimientos. Usando las estimaciones más altas, la incidencia de Angelman causada por errores de impronta en la población general se estima en aproximadamente 1 de cada 200,000 nacimientos. Pero en este estudio, la frecuencia fue de 1 en 949 en un grupo de casos de FIV, lo que lleva a los investigadores a suponer que las TRA aumentan significativamente los riesgos de desarrollar el síndrome como resultado de los errores de impronta. Los autores concluyen que esta asociación podría deberse a los procedimientos médicos realizados durante la FIV. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que las conclusiones del estudio están limitadas por el pequeño tamaño de la muestra y que deben tomarse con precaución. Aún así según los investigadores, el riesgo de un trastorno de la impronta después de la FIV podría ser lo suficientemente alto como para justificar el diagnóstico prenatal y, como mínimo, el asesoramiento sobre el riesgo y la instalación de medidas terapéuticas tempranas.

La sexta reunión del grupo de talleres de reproducción anual de Evian (EVAR) se llevó a cabo para evaluar el impacto de la FIV / ICE en la salud de los infantes concebidos por las TRA. Epidemiólogos, endocrinólogos reproductivos, embriólogos y genetistas presentaron datos de la literatura publicada y de las investigaciones en curso sobre la incidencia de anomalías genéticas y epigenéticas y malformaciones congénitas en infantes con concepción asistida versus infantes concebidos naturalmente para alcanzar un consenso sobre las razones de las posibles diferencias en los resultados entre estos dos grupos. Constataron que los infantes concebidos por FIV tienen menor peso al nacer y más grasa debajo de la piel, presión arterial más alta y mayores concentraciones de glucosa en ayunas que los niños concebidos naturalmente; sin embargo, el crecimiento, el desarrollo y la función cognitiva fueron similares entre los grupos. En general, no parece haber una relación directa entre el tratamiento de reproducción asistida y el desarrollo cognitivo. Los investigadores concluyeron que la

causa de algunas diferencias en la salud de los niños concebidos con el tratamiento de reproducción asistida podría deberse a la edad de la mujer que recibe el tratamiento. Y como habitualmente concluyen los diferentes autores, requieren también aumentar el número de casos (Fauser et al., 2014).

5) Adolescentes concebidos por TRA

Los datos son limitados en la literatura con respecto a la evaluación de las funciones cognitivas o de alteraciones psicosociales en los jóvenes nacidos por TRA. Como hemos dicho en las secciones anteriores, el riesgo de presentar trastornos cognitivos en los infantes concebidos por TRA se originaría durante la fase del desarrollo neurológico temprano. Esta condición podría predisponer a padecer trastornos psicosociales en el mediano plazo. Si bien se han evocado trastornos cognitivos durante la infancia, hay escasa información obtenida en el mediano y largo plazo.

Teniendo en cuenta la esfera psico-social hace unos años se realizó un estudio de seguimiento a mediados de la adolescencia sobre la crianza de los hijos y del desarrollo psicosocial de infantes concebidos por FIV (Colpin & Bossaert, 2008). La primera fase del estudio comparó 31 familias con un infante concebido por FIV con 31 familias con un niño concebido naturalmente cuando los infantes tenían 2 años. De éstas, 24 familias y 21 familias del grupo control participaron nuevamente cuando los jóvenes alcanzaron entre 15 y 16 años de edad. Los padres, las madres y los adolescentes completaron cuestionarios que evaluaron el estilo de vida, el estrés de los padres y el espectro psicosocial de los adolescentes. Los autores no encontraron diferencias significativas en el estilo de crianza informado por los propios niños o adolescentes, o en el estrés parental entre las madres con FIV y el grupo de control, ni entre los padres de infantes concebidos por FIV y los padres del grupo de control. Tampoco encontraron diferencias significativas en los problemas de conducta informados por el joven o por los padres entre los adolescentes concebidos por la FIV y los concebidos de forma natural. La comparación de los problemas de comportamiento entre los adolescentes con FIV, informados o no informados sobre su propia concepción por FIV, no reveló diferencias significativas. Los autores concluyen que la adaptación psicosocial de los padres y de los adolescentes de 15 a 16 años no difirió significativamente entre las familias de fecundación in vitro y las familias de control en la población estudiada. Este fue el primer estudio de seguimiento psico-social realizado a mediados de la adolescencia, e incorporó una de las primeras evidencias de que los jóvenes concebidos por TRA y sus padres estarían bien adaptados psico-socialmente.

En un trabajo más reciente, realizado con aspirantes a ingresar al servicio militar obligatorio israelí (Fruchter et al., 2017), los autores detectaron 253 candidatos concebidos por TRA nacidos entre 1982 y 1993. Los candidatos tenían entre 16 y 17 años al comienzo del estudio. Realizaron evaluaciones psiquiátricas y de capacidad cognitiva (Wechsler Adult Intelligence Scale) durante los exámenes de ingreso y luego a lo largo del servicio militar. Además de estudios metabólicos, respiratorios y cardiovasculares rutinarios. No se detectaron diferencias en la salud general y mental o en la capacidad cognitiva de los adolescentes concebidos por TRA, en comparación

con el grupo de referencia. Tampoco notaron una mayor incidencia de trastornos psiquiátricos o psico sociales. Los resultados fueron similares para ambos géneros, de igual forma si se trató de embarazos únicos o múltiples. Los adolescentes concebidos por TRA tuvieron menos casos de baja del servicio militar debido a razones de salud (4% vs. 8,3%). El seguimiento durante el servicio militar reveló que los adolescentes varones TRA tenían significativamente más citas con el médico en comparación con el grupo de referencia. Aunque los autores no encontraron motivos de salud que justifique esta diferencia. Este resultado fue interpretado como la consecuencia de un mayor interés de su estado de salud en los concebidos por TRA. Si embargo existió un sesgo mayor en los criterios de selección: en primer lugar fueron estudiados sólo « los sobrevivientes » de distintos enfrentamientos previos. Además se calcula que el 18 % de jóvenes israelíes concebidos por TRA no fueron registrados como candidatos para el servicio militar. Es sabido que la población árabe en Israel es del 20% y están exceptuados para el servicio militar. Por otro lado entre los datos aportados por los autores se desconocen los antecedentes de fertilidad de los padres de los infantes concebidos naturalmente. Tampoco los autores fueron sensibles a la técnica de TRA utilizada, es decir si se trató de FIV o de ICE. Evocadas por los autores algunas de estas limitaciones, concluyen que en el grupo estudiado, en el largo plazo, la salud y el funcionamiento cognitivo de los adolescentes concebidos por TRA fueron similares a la del grupo control.

Llama la atención que independientemente del uso de TRA, existiría un mayor riesgo en desarrollar trastornos cognitivos en adolescentes y en adultos jóvenes concebidos por madres con problemas de fertilidad (Svahn et al., 2015).

6) Conclusiones

El riesgo de alteraciones en el desarrollo neurológico es globalmente bajo en infantes concebidos por TRA. Para evitar la sub-estimación debe informarse al pediatra de la concepción por TRA del infante en cuestión, para asegurar un seguimiento clínico de mediano plazo. Dado las potenciales implicaciones deletéreas en el normal desarrollo del sistema nervioso, debe informarse a las mujeres portadoras del riesgo de prematuridad, el que no debe aumentarse con la inducción voluntaria de embarazos múltiples a pesar de las presiones del entorno. En algunos países como Francia o Canadá existe una legislación que limita la cantidad de embriones a implantar y la edad de la portadora (Gobierno de Québec. Canada. 2015). Cada centro de TRA debe tener una política clara de transferencia de embriones e informar regularmente de las estadísticas resultantes. Se necesitan estudios epidemiológicos prospectivos y a gran escala para investigar con más detalle las consecuencias a largo plazo en la salud cognitiva de los infantes concebidos por TRA. A la hora actual, las conclusiones relacionadas con la normalidad o el disfuncionamiento en el desarrollo neurológico de los infantes concebidos por TRA deben tomarse con precaución.

Referencias bibliográficas

- Arcangeli T., Thilaganathan B., Hooper R., Khan KS., Bhide A. (2012) Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 267–275.
- Barbuscia A & Mills MC. (2017) Cognitive development in children up to age 11 years born after ART-a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2017 Jul 1;32(7):1482-1488. doi: 10.1093/humrep/dex102.
- Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. (2013). Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):844-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.034. Epub 2013 Jun 28.
- Bhasin TK, Schendel D. (2007). Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord.* 2007 Apr;37(4):667-77.
- Briana DD. & Malamitsi-Puchner A. (2018). Twins and neurodevelopmental outcomes: the effect of IVF, fetal growth restriction, and preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* doi.org/10.1080/14767058.2018.1425834.
- Ceelen M., van Weissenbruch MM., Vermeiden JP., van Leeuwen FE., Delemarre-van de Waal HA. (2008). Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2791-8. doi: 10.1093/humrep/den309. Epub 2008 Aug 9.
- Colpin H. & Bossaert G. (2008). Adolescents conceived by IVF: parenting and psychosocial adjustment. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2724-30. doi: 10.1093/humrep/den297. Epub 2008 Aug 27.
- Croen LA, Grether JK, Selvin S. (2002). Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord.* 2002 Jun;32(3):217-24.
- Dumoulin JC., Land JA., Van Montfoort AP., Nelissen EC., Coonen E., Derhaag JG., Schreurs IL., Dunselman GA., Kester AD, Geraedts JP, Evers JL. (2010) Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):605-12. doi: 10.1093/humrep/dep456. Epub 2010 Jan 18.
- Fauser BC, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA, Estella C, Ezcurra D, Geraedts JP, Howles CM, Lerner-Geva L1, Serna J, Wells D. (2014). Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011.* *Reprod Biomed Online.* 2014 Feb;28(2):162-82. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013. Epub 2013 Oct 25.
- Fruchter E, Beck-Fruchter R, Hourvitz A, Weiser M, Goldberg S, Fenchel D, Lerner-Geva L. (2017). Health and functioning of adolescents conceived by assisted

reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):774-780. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.001. Epub 2017 Jan 13.

Gobierno de Québec. Procréation assistée. Critères médicaux d'admissibilité aux traitements financés publiquement et innocuité de la réitération dans les cycles de fécondation in vitro (2015). Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Gouvernement du Québec. Canada.

Gore AC., Martien KM., Gagnidze K., Pfaff D. (2014). Implications of prenatal steroid perturbations for neurodevelopment, behavior, and autism. *Endocr Rev*. 35(6):961-91. doi: 10.1210/er.2013-1122. Epub 2014 Sep 11.

Guo XY., Liu XM., Jin L., Wang TT., Ullah K., Sheng JZ., Huang HF. (2017). Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):622-631.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.007. Epub 2017 Jan 16.

Hansen M., Greenop KR., Bourke J., Baynam G., Hart RJ., Leonard H. (2018). Intellectual Disability in Children Conceived Using Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6). pii: e20181269. doi: 10.1542/peds.2018-1269. Epub 2018 Nov 15.

Hart R. & Norman RJ. (2013). The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II: mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 244–250.

Hayashi M., Nakai A., Satoh S., Matsuda Y. (2012) Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril*; 98:922–928.

Hiura H., Okae H., Chiba H., Miyauchi N., Sato F., Sato A., Arima T. (2014). Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol*. 2014 Oct; 13(4): 193–202. Published online 2014 Jun 19. doi: 10.1007/s12522-014-0183-3.

Horsthemke B., Ludwig M. (2005). Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update*. 2005 Sep-Oct;11(5):473-82. Epub 2005 Jul 1.

Hutton JL., Pharoah POD., Cooke RWI., Stevenson RC. (1997). Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 76: F75–F81.

Jackson RA., Gibson, KA., Wu YW., Croughan MS. (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.*; 103: 551–563.

Johnson JP, Schoof J, Beischel L, Schwancke C, Goldberg J, Black L, Ross L, Bhatt S. (2018). Detection of a case of Angelman syndrome caused by an imprinting error in 949

pregnancies analyzed for AS following IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jun;35(6):981-984. doi: 10.1007/s10815-018-1161-1. Epub 2018 Apr 13.

Katari S., Turan N., Bibikova M., Erinle O., Chalian R., Foster M. et al. (2009). DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet.* 18: 3769–3778.

Largo RH., Pfister D., Molinari L., Kundu S., Lipp A., Duc G. (1989) Significance of prenatal, perinatal and postnatal factors in the development of AGA preterm infants at five to seven years. *Dev Med Child Neurol.* 1989; 31: 440–456.

Liu L., Gao J., He X., Cai Y., Wang L., Fan X. (2017). Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:46207. doi: 10.1038/srep46207

Magli MC., Gianaroli L., Ferraretti AP., Gordts S., Fredericks V., Gnippa A. (2009) Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18: 536–542.

Miles HL., Hofman PL., Peek J., Harris M., Wilson D., Robinson EM. et al. (2007) In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 3441–3445.

Pierrat V., Marchand-Martin L., Arnaud C., Kaminski M., Resche-Rigon M., Lebeaux C., Bodeau-Livinec F., Morgan AS., Goffinet F., Marret S8., Ancel PY. EIPAGE-2 writing group. (2017). Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 Aug 16;358:j3448. doi: 10.1136/bmj.j3448.

Pinborg A., Wennerholm UB, Romundstad LB., Loft A., Aittomaki K., Soderstrom-Anttila V. et al. (2013). Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* ; 19: 87–104

Rogers C, Herzmann C, Smyser T, Shimony J, Ackerman J, Neil J., Smyser C. (2015) Impact of preterm birth on structural and functional connectivity in neonates. Annual meeting of the Society for Neuroscience. Chicago. EEUU.

Romundstad LB., Romundstad PR., Sunde A., von Doring V., Skjaerven R., Gunnell D. et al. (2008). Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet.* 372: 737–743.

Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, Barnhart KT, Davies MJ. (2017). The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017 Jul 1;32(7):1489-1507. doi: 10.1093/humrep/dex085.

Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A (2013). Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):75-84. doi: 10.1001/jama.2013.7222.

Savage, T, Peek, J, Hofman, PL, Cutfield, WS. (2011). Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, 2011, 26 (9) 2392– 2400
10.1093/humrep/der212.

Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H (2015). Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):1438-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.027. Epub 2015 Mar 23.

Strifert K. (2015). An epigenetic basis for autism spectrum disorder risk and oral contraceptive use. *Med Hypotheses*. 2015 Dec;85(6):1006-11. doi: 10.1016/j.mehy.2015.09.001. Epub 2015 Sep 6.

Sutcliffe AG. & Ludwig M. (2007) Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 370: 351–359.

Svahn MF., Hargreave M., Nielsen TS., Plessen KJ., Jensen SM., Kjaer SK., Jensen A. (2015). Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems. *Hum Reprod*. 2015 Sep;30(9):2129-37. doi: 10.1093/humrep/dev172. Epub 2015 Jul 22.

Van Montfoort AP., Hanssen LL., de Sutter P., Viville S., Geraedts JP., de Boer P. (2012) Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update*. 2012; 18: 171–197.

Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. (2014). Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod*. 2014 Jul;29(7):1452-8. Epub 2014 May 8.

Zandstra H, Smits LJM, van Kuijk SMJ, van Golde RJT, Evers JLH, Dumoulin JCM, van Montfoort APA. (2018). No effect of IVF culture medium on cognitive development of 9-year-old children. *Human Reproduction Open*, Volume 2018, Issue 4, 2018, hoy018, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy018>.

Zegers-Hochschild F., Schwarze JE., Crosby JA., Musri C., Urbina MT. (2017). Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2014. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Jul-Sep; 21(3): 164–175. doi: 10.5935/1518-0557.20170034