



ORIGINAL

Evaluación del desarrollo psicomotor hasta los 3 años de edad de niños españoles concebidos por técnicas de reproducción asistida (FIV/ICSI): estudio prospectivo de cohorte controlado

María José Sánchez-Soler^{a,*}, Vanesa López-González^{a,b},
María Juliana Ballesta-Martínez^{a,b}, Jorge Gálvez-Pradillo^c,
Rosario Domingo-Martínez^d, Virginia Pérez-Fernández^e y Encarna Guillén-Navarro^{a,b}

^a *Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, Murcia, España*

^b *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

^c *Unidad de Reproducción, HCUVA, Murcia, España*

^d *Neuropediatría, IMIB-Arrixaca y CIBERER GCV1, Murcia, España*

^e *Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, IMIB, Murcia, España*

Recibido el 21 de marzo de 2019; aceptado el 17 de julio de 2019

Disponible en Internet el 2 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Técnicas de reproducción asistida;
Desarrollo psicomotor;
Subfertilidad;
Transferencia de embrión congelado

Resumen

Introducción: Más de 5 millones de niños han sido concebidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) a nivel mundial. Aunque la mayoría de los autores no detecta diferencias en cuanto a desarrollo psicomotor, los resultados son aún contradictorios.

Objetivo: Conocer si los niños-TRA tienen más riesgo de trastorno del neurodesarrollo y describir posibles factores de la TRA asociados.

Material y métodos: Evaluación de niños concebidos por TRA hasta los 3 años de edad, nacidos de una cohorte de mujeres tratadas en la unidad de reproducción asistida de un hospital terciario desde mayo de 2012 hasta mayo de 2014; evaluación de controles pareados: siguiente recién nacido al caso concebido de forma natural, del mismo grupo de edad materna, gestacional y mismo tipo de gestación.

Resultados: Hubo 243 gestaciones clínicas y nacieron 267 niños-TRA. Fueron evaluados 231 (87%). Simultáneamente se evaluaron 208/230 controles (90%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en trastornos del neurodesarrollo (retraso global del desarrollo, trastorno del espectro autista o retraso del lenguaje). El análisis estadístico multivariante de posibles factores de la TRA asociados solo mostró asociación entre transferencia de embrión congelado y retraso del lenguaje.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com (M.J. Sánchez-Soler).

Conclusiones: No se han detectado diferencias en trastornos del neurodesarrollo tras ajustar los resultados por edad materna, gemelaridad y otros posibles factores de confusión, lo que apoya que estos factores deben jugar un papel más importante que las propias TRA. La asociación entre transferencia de embrión congelado y retraso del lenguaje no ha sido descrita previamente. Son necesarios estudios a largo plazo en niños concebidos tras transferencia de embrión congelado para corroborar estos resultados.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Assisted reproductive techniques;
Psychomotor development;
Sub-fertility;
Frozen embryo transfer

Assessment of psychomotor development of Spanish children up to 3 years of age conceived by assisted reproductive techniques: Prospective matched cohort study

Abstract

Introduction: More than five million children have been conceived by assisted reproductive techniques (ART) around the world. Most authors agree that there are no differences in psychomotor development in comparison to naturally conceived children. However, these results are still contradictory.

Objective: To determine whether children born from a cohort of ART-clinical gestations have a higher risk of suffering neurodevelopmental disorders in comparison to a control group. The potential associated ART-factors associated were also determined.

Material and methods: The study included the assessment of children up to 3 years old conceived by ART, and born from a cohort of women treated by the reproduction unit of a public hospital from May 2012 to May 2014. A simultaneous assessment was made of matched controls, by following the newborn naturally conceived after the ART-case, of the same group of maternal age, gestational age, and type of gestation.

Results: There were 243 clinical gestations and 267 ART-newborns, of which 231 were assessed (87%). A simultaneous assessment was carried out in 208/230 controls (90%). There were no differences in neurodevelopmental disorders (global developmental delay, autism spectrum or language delay). Multivariate analysis of potential ART factors only showed an association between transfer of frozen embryos with language delay that has not been previously described.

Conclusions: There were no differences between groups after adjusting the results according to maternal age, multiple pregnancy, and other possible confounding factors, supporting that the role of these factors may be more relevant than the ART itself. The association between frozen embryo transfer and language delay has not been previously described. Thus, more studies are needed to confirm or refute this relationship.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) llevan más de 30 años utilizándose. En 1978 nació el primer niño en el mundo¹ concebido por fecundación in vitro (FIV) y fue en 1984 cuando esto ocurrió en España. Desde entonces han nacido más de 5 millones de individuos concebidos por TRA, lo que supone en países de Europa entre el 1,3-6,1% del total de recién nacidos (RN) vivos/año². Desde su inicio, gracias a la experiencia acumulada y los avances científicos, se han ido consiguiendo mayores tasas de éxito, pero la preocupación por su posible impacto en la salud de los niños ha sido una constante.

El desarrollo psicomotor y la capacidad cognitiva de niños concebidos por estas técnicas ha sido ampliamente estudiado y, hasta la fecha, la mayoría de los autores no detectan diferencias estadísticamente significativas con población

general³⁻⁷. No obstante, los datos son aún controvertidos en relación con el trastorno del espectro autista (TEA)⁸⁻¹¹. Aunque su causa sigue siendo desconocida en la mayoría de los casos, estudios epidemiológicos apuntan a que, además de las causas genéticas ya identificadas, las condiciones de salud de las madres previas al embarazo, la exposición a tóxicos, la infertilidad de las parejas, los tratamientos de fertilidad, etc., juegan un papel importante¹².

Ante este escenario, el objetivo principal de este trabajo fue conocer si existe un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo hasta los 3 años de edad en niños-TRA en comparación con niños concebidos de forma natural (niños-CN), independientemente de la edad materna, la gemelaridad y la prematuridad. Además, se realizó un análisis para identificar posibles factores específicos de la TRA asociados a los trastornos diagnosticados en la población TRA.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional prospectivo de cohorte pareado, para comparar el desarrollo psicomotor de niños-TRA y niños-CN de similares características. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Para participar en el estudio fue imprescindible la firma del consentimiento informado realizado según lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Selección de participantes

Selección de cohorte de gestaciones clínicas conseguidas gracias a TRA

En primer lugar, se llevó a cabo la selección de una cohorte de gestaciones clínicas (evidencia de latido cardíaco en semana 7-8 de gestación) de mujeres tratadas de mayo de 2012 a mayo de 2014 mediante FIV, inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o diagnóstico genético preimplantatorio, en la unidad de reproducción del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, un hospital terciario de gestión pública, que mantiene concierto con 5 clínicas privadas. Ello se realizó con el objetivo de conseguir una cohorte representativa de niños nacidos por TRA. Durante ese periodo se estima que hubo en nuestra región unos 32.000 RN¹³, de los cuales un 2,5% aproximadamente fueron concebidos por FIV/ICSI de acuerdo con los datos publicados en el Registro Nacional de Actividad (2012-2014) de la Sociedad Española de Fertilidad. Teniendo estos datos en cuenta, con una n=230-240 niños-TRA se obtiene una precisión absoluta del 2%, con un nivel de confianza del 95%.

En esta fase se realizó la recogida de los siguientes datos:

Epidemiológicos: origen, edad de la pareja al inicio del tratamiento y antecedentes familiares y personales, índice de masa corporal de la madre, tiempo de esterilidad y causas de la misma, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol, entre otros).

Específicos del tratamiento: tipo de TRA, tipo de estimulación ovárica y frenado recibido, presencia o no de complicaciones, número de ovocitos recuperados y fecundados, calidad embrionaria, día de transferencia embrionaria, criopreservación, etc.

Selección de cohorte de RN de la cohorte de gestaciones clínicas seleccionada

En una segunda fase se contactó telefónicamente con las parejas en las que la gestación fue evolutiva, cuando los niños tenían entre 6-10 meses, y se les ofreció participar en el estudio. Se les informó acerca de los objetivos y de la intención de realizar 2 evaluaciones de salud hasta los 3 años de edad de sus hijos. Todos aquellos que desearon participar fueron citados y evaluados por un facultativo especialista en Pediatría con formación específica en Genética Clínica y Dismorfología.

Selección de controles pareados

De forma simultánea fue evaluada una cohorte de niños-CN que se seleccionó atendiendo a los siguientes criterios:

RN-CN siguiente al caso, que deseaba participar, del mismo grupo de:

- Edad materna (≤ 30 ; 31-34; 35-39 años).
- Edad gestacional: ≤ 30 , 31-36, ≥ 37 semanas de gestación.
- Tipo de gestación (única o múltiple).

Del grupo control fueron excluidas aquellas familias que, aunque manifestaron su deseo de participar, tras el primer contacto telefónico:

- No acudieron a la cita programada en 2 ocasiones.
- Niños citados como controles que realmente fueron concebidos por algún tipo de TRA (estimulación ovárica, inseminación artificial, FIV, etc.).
- Manifestaron posteriormente su deseo de abandonar el seguimiento.

Evaluación clínica y seguimiento de niños-TRA y niños-CN

En esta fase se llevaron a cabo las evaluaciones clínicas: una a los 12-20 meses y la segunda a los 26-40 meses, desde septiembre de 2014 a junio de 2017.

Durante las evaluaciones se recogieron datos relacionados con la gestación, el parto y el periodo neonatal (fig. 1) y se realizó una evaluación física completa, incluyendo exploraciones morfológica y neurológica exhaustivas.

Para la evaluación neuropsicológica se utilizaron los siguientes materiales:

- Tabla de desarrollo (0-5 años) de Haizea-Llevant^{14,15}.
- Escala V. Vaughan modificada¹⁶.
- Cuestionario de Autismo en la Infancia-Modificado (M-CHAT)¹⁷.

Además, los pacientes con alguna alteración en el cribado fueron evaluados por neurólogos infantiles y/o psicopedagogos según fuese necesario y fueron clasificados según los criterios DSM-V¹⁸. Las variables estudiadas fueron la presencia de retraso global del desarrollo (RGD; más de 2 áreas afectadas de las siguientes: socialización, lenguaje, manipulación y postural); trastorno del lenguaje y TEA. También se registraron los estudios metabólicos y genéticos realizados, y los diagnósticos genéticos confirmados.

Análisis de datos

De acuerdo con los objetivos del estudio, el análisis estadístico de los datos se llevó a cabo en 2 fases.

En una primera fase se analizaron las posibles diferencias entre RGD, trastorno del lenguaje y TEA a los 12-20 y 26-40 meses de edad en niños-TRA y niños-CN, así como otras características generales que podrían interferir en la interpretación de los resultados (enfermedad perinatal, consumo de tóxicos, etc.). En un segundo lugar se analizó la cohorte de casos y los datos específicos de la TRA con el objetivo de detectar posibles factores implicados en los trastornos del neurodesarrollo detectados.

Las variables estudiadas como posibles factores asociados fueron las siguientes:

- Presencia de menos de un 4% de espermatozoides normales (criterio de Kruger).

GESTACIÓN

Tipo de gestación: única, gemelar o triple

Reducción embrionaria: SI/NO _____

Muerte fetal intraútero (después de 20 semanas de gestación) SI/NO _____

Causa: cromosomopatía, patología materna, alteraciones ecográficas (malformaciones), desconocida _____

Patología gestacional: SI/NO

- Fiebre Infecciones, hipertensión arterial, preclampsia, HELLP
- Rotura prematura de membranas, amenaza de parto prematuro, diabetes gestacional
- Otras _____

Hábitos tóxicos: Madre: SI/NO Padre: SI/NO

Cantidad y frecuencia (veces/semana)

- Alcohol, tabaco, drogas ilegales

Retirada del consumo de tóxicos:

- Durante la búsqueda del embarazo (meses) _____
- Al diagnóstico (semanas de gestación) o posteriormente

Fármacos durante el embarazo SI/NO, (dosis y frecuencia): _____

Exposición a factores físicos SI/NO (frecuencia) _____

Anomalías ecográficas: SI/NO _____

PARTO Y PERIODO NEONATAL

Sexo (M/F) _____ Semanas de gestación _____ Tipo de parto: _____

Peso al nacimiento (p) _____ Longitud (p) _____ PC (p) _____ Apgar _____

Pequeño o grande para edad gestacional (PEG o GEG) SI/NO _____

Malformación congénita SI/NO: especificar _____

Patología médica/quirúrgica neonatal SI/NO: especificar _____

Cribado metabólico _____ OEA _____ PEATC _____

Ingreso en Neonatología y/o U. Cuidados Intensivos Neonatales SI/NO _____

Ingreso en UCIN SI/NO _____

Enfermedad crónica _____

Tratamiento _____

Muerte en periodo neonatal SI/NO _____

Figura 1 Recogida de datos perinatales.

- Causas de esterilidad: mixta, masculina, femenina o de origen desconocido.
- Niveles basales de FSH y estradiol.
- Toma de ácido fólico preconcepcional.
- Tipo de TRA: FIV, ICSI, transferencia de embrión congelado (TEC) o diagnóstico genético preimplantatorio.
- Día de la transferencia embrionaria.
- Número de embriones transferidos: uno, 2 o 3.
- Protocolo de estimulación ovárica y frenado.
- Antecedente de síndrome de hiperestimulación ovárica (estradiol > 3.000 pg/ml y hallazgos ecográficos compatibles).
- Número medio de ovocitos recuperados, fecundados y embriones evolutivos.
- Calidad embrionaria según la clasificación ASEBIR.

Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher para tablas 2×2 . Para la comparación de variables cuantitativas entre 2 grupos se utilizó la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney según la distribución de la variable fuera normal o no, respectivamente. Para la comparación de variables cuantitativas entre más de 2 grupos se utilizó el test de ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis según la distribución de la variable fuera normal o no, respectivamente.

Además, se realizó un análisis utilizando una regresión logística multivariante si la variable dependiente era dicotómica, regresión multinomial si la variable dependiente era politémica y regresión lineal multivariante si la variable dependiente era cuantitativa con distribución normal. En los casos necesarios se han utilizado técnicas de normalización. Se han tenido en cuenta como covariables aquellas variables que se asociaron significativamente en el análisis univariante previo.

En todos los contrastes de hipótesis se usa un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Para la realización del análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico StataCorp. 2017 (Stata Statistical Software: Release 15. StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron evaluados 231 niños-TRA y 208 niños-CN ($n=439$, [fig. 2](#)). El análisis de las características generales de ambas poblaciones no detectó diferencias en la edad materna media, la tasa de gestaciones múltiples, la prematuridad, la edad gestacional media, los antecedentes familiares y el consumo de tóxicos durante la gestación. Sí hubo más gestantes-TRA que tomaron ácido fólico preconcepcional y que precisaron más de un año para concebir; más niñas en el grupo-TRA y un porcentaje mayor de gestaciones múltiples monocoriales en el grupo control ([tabla 1](#)).

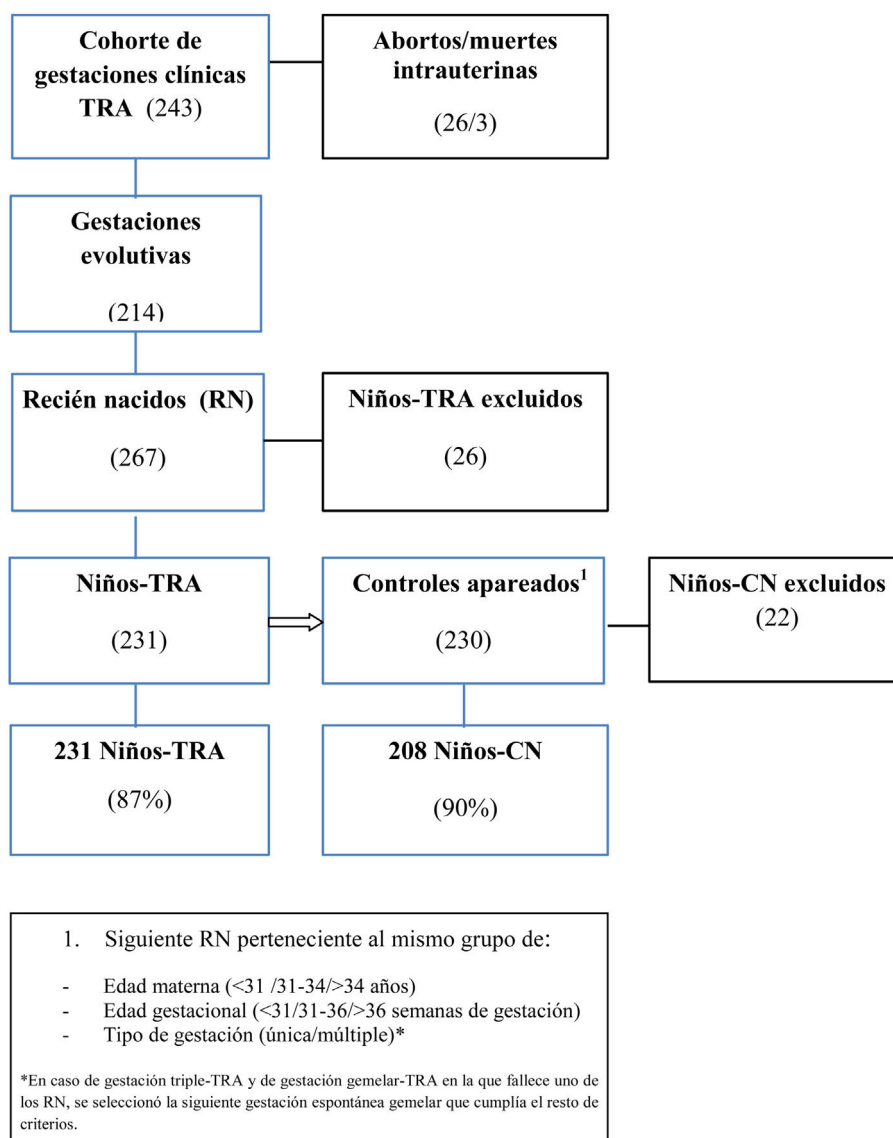


Figura 2 Selección de participantes.

Tabla 1 Análisis comparativo de las cohortes: características generales

| | Niños-TRA | Niños-CN | p |
|---|-----------|----------|---------|
| Sexo (niñas), % | 55,8 | 40,0 | < 0,001 |
| Edad materna (años), media | 33,4 | 33,4 | 0,40 |
| Gestaciones múltiples, % | 23,5 | 24,0 | 0,35 |
| Gestaciones múltiples monocoriales, % | 11,0 | 31,0 | 0,17 |
| Prematuridad, % | 24,6 | 23,5 | 0,78 |
| Edad gestacional (semanas de gestación), media | 37,7 | 37,8 | 0,69 |
| Tabaco, % | 13,8 | 17,8 | 0,25 |
| Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol u otros), % | 16,0 | 19,0 | 0,30 |
| Tiempo hasta conseguir gestación > 1 año, % | 94,0 | 7,9 | < 0,001 |
| Toma de ácido fólico preconcepcional, % | 65,0 | 42,0 | < 0,001 |
| Antecedente familiar de enfermedad genética*, % | 2,6 | 2,4 | 0,89 |

CN: concebidos de forma natural; TRA: técnicas de reproducción asistida.

* Familiar de primer grado.

Tras completar las 2 evaluaciones hasta los 3 años de edad de niños-TRA, se detectó algún trastorno del neurodesarrollo de etiología no filiada en el 9% de los casos:

- RGD en el 3%.
- Trastorno del lenguaje en el 7,8%.
- TEA en el 3,4%.

En todos los casos de RGD o TEA se realizó estudio molecular de X-frágil, Array-CGH y, en algunos, estudio metabólico en sangre y orina, obteniendo un único resultado patológico: trisomía 47, XXY compatible con síndrome de Klinefelter, en un niño-TRA.

El análisis comparativo no mostró diferencias entre grupos en ninguno de los trastornos del neurodesarrollo diagnosticados (tabla 2).

Sí se detectaron diferencias en cuanto al número de niños en los que se realizó Array-CGH (7,3 vs. 1,9%, $p=0,026$), fundamentalmente por la asociación entre trastorno del neurodesarrollo y/o malformaciones congénitas y anomalías craneofaciales, que fue más frecuente en el grupo TRA.

En los casos en los que se realizaron otros estudios, si la clínica se solapaba con algún trastorno genético específico (estudio de metilación de región 14q32, 11p15, secuenciación de gen *EFNB1*), los resultados fueron normales.

En el grupo TRA se realizaron otros 3 diagnósticos específicos, excluyéndose estos pacientes en el análisis anterior al poder presentar trastorno del neurodesarrollo por su condición de base: una niña con síndrome de Steinert de origen

materno (diagnóstico durante la gestación); un caso de síndrome de Beckwith-Wiedemann por hipometilación IC2 y una niña portadora de displasia ectodérmica hipohidrótica.

El análisis multivariante de posibles factores de la TRA asociados a los trastornos del neurodesarrollo diagnosticados en la población TRA mostró las siguientes asociaciones:

En relación con la presencia de algún trastorno del desarrollo psicomotor de etiología no filiada (9%), la regresión logística no detectó asociación con ningún factor de la TRA, pero sí con la gemelaridad (OR 3,19, IC 95% 1,00-10,13, $p=0,049$).

En cuanto al RGD (3%), tampoco hubo asociación con ningún factor de la TRA, pero sí con el antecedente de hipoglucemia neonatal, definida como glucemia < 25 mg/dl durante las primeras 4 h de vida y < 35 mg/dl posteriormente, de acuerdo con el protocolo seguido en nuestro hospital¹⁹, y con la esterilidad de origen desconocido, como vemos en la tabla 3.

En el 7,8% de los niños-TRA se evidenció a los 3 años trastorno del lenguaje. Aunque el análisis univariante mostró asociación con el antecedente de síndrome de hiperestimulación ovárica, de hipoglucemia neonatal y TEC, la regresión logística solo mostró asociación con este último (tabla 4), independientemente de la prematuridad, la edad materna y la gemelaridad.

El diagnóstico de TEA se hizo en el 3,4% de los niños-TRA. El análisis univariante no detectó ningún factor de la TRA asociado, ni hubo asociación con gemelaridad, prematuridad, etc.

Tabla 2 Análisis comparativo de las cohortes: trastorno del neurodesarrollo

| | Niños-TRA | Niños-CN | χ^2 |
|-------------------------------|-----------|----------|----------|
| Trastorno del neurodesarrollo | 9,0 | 9,6 | $p=0,85$ |
| RGD | 3,0 | 2,9 | $p=0,93$ |
| Trastorno del lenguaje | 7,8 | 7,7 | $p=0,98$ |
| TEA | 3,4 | 1,9 | $p=0,32$ |

CN: concebidos de forma natural; RGD: retraso global del desarrollo; TEA: trastorno del espectro autista; TRA: técnicas de reproducción asistida.

Tabla 3 Regresión logística de posibles factores TRA implicados: retraso global del desarrollo

| RGD | OR | p | IC 95% |
|-----------------------------------|-------|-------|--------------|
| Sexo | 4,42 | 0,172 | 0,52-37,43 |
| Edad materna | 0,86 | 0,271 | 0,66-1,11 |
| Gestaciones múltiples | 1,60 | 0,701 | 0,14-18,01 |
| Prematuridad | 2,26 | 0,491 | 0,22-23,07 |
| Diabetes gestacional | 0,24 | 0,380 | 0,01-5,60 |
| Esterilidad de origen desconocido | 25,22 | 0,013 | 1,98-320,16 |
| Hipoglucemia neonatal | 68,97 | 0,016 | 2,22-2142,20 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; RGD: retraso global del desarrollo; TRA: técnicas de reproducción asistida.

Tabla 4 Regresión logística de posibles factores TRA implicados: trastorno del lenguaje

| Trastorno del lenguaje | OR | p | IC 95% |
|------------------------|------|-------|------------|
| Sexo | 1,50 | 0,440 | 0,53-4,25 |
| Edad materna | 0,95 | 0,575 | 0,81-1,12 |
| Gestaciones múltiples | 1,41 | 0,580 | 0,41-4,76 |
| Prematuridad | 0,69 | 0,634 | 0,16-3,05 |
| Hipoglucemia neonatal | 2,86 | 0,426 | 0,21-38,12 |
| Diabetes gestacional | 1,22 | 0,794 | 0,26-5,58 |
| TEC | 3,84 | 0,035 | 1,10-13,37 |

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; TEC: transferencia de embrión congelado; TRA: técnicas de reproducción asistida.

Discusión

Nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en relación con el desarrollo psicomotor hasta los 3 años de niños-TRA y niños-CN de acuerdo con lo descrito mayoritariamente en la literatura. El uso cada vez más extendido de los tratamientos de fertilidad y su conocida asociación con unas mayores tasas de enfermedad perinatal (bajo peso y prematuridad, fundamentalmente) llevaron a plantear si estos niños podrían tener por ello mayores problemas neurológicos. Además, se ha planteado la hipótesis de un posible efecto sobre el desarrollo neurológico directamente relacionado con las TRA por mecanismos epigenéticos que podrían verse afectados en las primeras etapas del desarrollo embrionario²⁰. A pesar de ambas hipótesis, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha y la última revisión sistemática²¹ no muestran diferencias significativas en el desarrollo neurológico (motricidad fina y gruesa, comunicación y lenguaje, resolución de problemas y capacidad cognitiva) entre población TRA y población general.

Destaca una cifra alta de TEA (3,4%) en la población TRA estudiada, pero el análisis comparativo multivariante no mostró diferencias entre grupos. Un reciente metaanálisis²² que incluye 11 estudios y un total de 8.161.225 pacientes revela un riesgo relativo de 1,35 (IC 95% 1,09-1,68, $p=0,007$) de TEA en niños concebidos por TRA. Sin embargo, los autores explican que son necesarios más estudios que tengan en cuenta posibles factores de confusión como la edad materna, la prematuridad, la gemelaridad, etc., ya que la mayoría de los trabajos no los tuvieron en consideración. Nuestros resultados apoyarían esto último. Aunque el

tamaño de la muestra puede influir, los datos evidencian que los criterios utilizados para la selección del grupo control (edad materna, tipo de gestación y edad gestacional) deben ser considerados los principales factores asociados a la morbilidad presente en esta población, y no tanto la TRA en sí misma. Ello apoya la tendencia creciente de transferir un único embrión^{23,24}, con lo que se minimizaría la tasa de gestaciones múltiples y secundariamente la de prematuridad, lo que debe informarse a las parejas.

Por otro lado, el análisis de posibles factores específicos de la TRA asociados a los trastornos del neurodesarrollo detectados en la cohorte de niños-TRA solo ha mostrado a la TEC como factor de riesgo de trastorno de lenguaje, independientemente de la gemelaridad, la prematuridad y la edad materna, asociación no descrita previamente en la literatura. Como limitación hay que destacar la corta edad de nuestra población, así como el hecho de que no se preguntó específicamente a las parejas participantes si alguno de los miembros había presentado retraso del lenguaje en la infancia. Dado el componente familiar conocido en casos de retraso de lenguaje aislado, ese dato podría modificar estos hallazgos. No obstante, los estudios en población TEC a largo plazo son escasos, por lo que es importante que se lleven a cabo, dada la tendencia actual de «vitrificar siempre»²⁵, atendiendo especialmente al desarrollo psicomotor. No se detectó asociación entre ningún trastorno del neurodesarrollo y el tipo de TRA (FIV o ICSI), así como tampoco con los distintos tipos de tratamiento de estimulación ni el tiempo de cultivo embrionario, a diferencia de lo que algunos autores han descrito²⁶.

Es destacable la asociación detectada entre la esterilidad de origen desconocido con RGD, lo que apoyaría la asociación descrita en la literatura entre parejas subfértiles y unos peores resultados en la evaluación del desarrollo psicomotor y coordinación de sus hijos^{27,28}. Los resultados de estos trabajos evidencian que las dificultades para concebir juegan un papel más importante en el neurodesarrollo que las TRA que precisan estas parejas.

Conclusiones

Este es el primer estudio prospectivo de cohorte sobre el desarrollo psicomotor de los niños-TRA hasta los 3 años de edad que cuenta con un grupo control similar en cuanto a gemelaridad, edad materna y prematuridad. No se han detectado diferencias entre grupos en cuanto a los distintos trastornos del neurodesarrollo estudiados hasta los 3 años

de edad, de acuerdo con lo descrito mayoritariamente en la literatura. Estos hallazgos evidencian que los criterios utilizados para la selección del grupo control, así como la subfertilidad, deben ser considerados posibles factores de riesgo y no tanto la TRA en sí misma. Estos resultados deben ser informados a las parejas que van a ser sometidas a TRA para mejorar el asesoramiento y fomentar la transferencia de un embrión por ciclo, disminuyendo así el riesgo de gemelaridad y prematuridad, 2 factores de riesgo conocidos de alteración del neurodesarrollo. La asociación entre TEC y trastorno del lenguaje no ha sido descrita previamente. Son necesarios estudios a largo plazo sobre la salud de niños-TEC para poder confirmar este hallazgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Estos resultados forman parte de la Tesis Doctoral titulada: «Evaluación de salud y desarrollo hasta los 3 años de edad de niños concebidos por técnicas de reproducción asistida». Gracias a todos los participantes, madres, padres y niños, por su disponibilidad y colaboración.

Bibliografía

1. Fauser B, Edwards GR. The early days of IVF. *Hum Reprod Update*. 2005;11:437–8.
2. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe 2012: Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016;31:1638–52.
3. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuro-motor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14:219–31.
4. Yeung EH, Sundaram R, Bell EM, Druschel C, Kus C, Ghas-sabian A, et al. Examining infertility treatment and early childhood development in the Upstate KIDS Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170:251–8.
5. Mains L, Zimmerman MB, Blaine J, Stegmann B, Sparks A, Ansley T, et al. Achievement test performance in children conceived by IVF. *Human Reprod*. 2010;25:2605–11.
6. Balayla J, Sheehy O, Fraser WD, Séguin JR, Trasler J, Monnier P, et al. Neurodevelopmental outcomes after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol*. 2017;129:265–72.
7. Schendelaar P, Middelburg KJ, Bos AF, Heineman MJ, Kok JH, La Bastide-Van Gemert S, et al. The effect of preimplantation genetic screening on neurological, cognitive and behavioural development in 4-year-old children: Follow-up of a RCT. *Hum Reprod*. 2013;28:1508–18.
8. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Sværke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: A population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:497–502.
9. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: A national case-control study in Finland. *Hum Reprod*. 2013;28:812–8.
10. Lyall K, Baker A, Hertz-Picciotto I, Walker KC. Infertility and its treatments in association with autism spectrum disorders: A review and results from the CHARGE Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:3715–34.
11. Grether JK, Qian Y, Croughan MS, Wu YW, Schembri M, Camarano L, et al. Is infertility associated with childhood autism? *J Autism Dev Disord*. 2013;43:663–72.
12. Schieve LA, Drews C, Shericka B, Craig H, Daniels J, Digui-seppi C, et al. Maternal and paternal infertility disorders and treatments and autism spectrum disorder: Findings from the study to explore early development. *J Autism Dev Disord*. 2017;47:3994–4005.
13. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). Nacimientos. Disponible en: <http://econet.carm.es/web/crem//nacimientos>.
14. Fernández Álvarez E. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses de edad [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1988.
15. Estudio Haizea Llevant. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 1991.
16. Vaughan V. Developmental pediatrics: Growth and develop-ment. Nelson Textbook of Pediatrics. 13rd ed. Philadelphia: Saunders; 1987.
17. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:131–44.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Washington, D. C: American Psychiatric Publication; 2013.
19. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glu-cose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127:575–9.
20. El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos: Implications for human assisted repro-duction. *Fertil Steril*. 2013;99:632–41.
21. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fer-nandez RC, et al. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: A system-atic review. *Hum Reprod*. 2017;32:1489–507.
22. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association bet-ween assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:46207.
23. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: A Cochrane review. *Hum Reprod*. 2005;20:2681–7.
24. Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, Chambers GM, Illingworth P, McBain J, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod*. 2012;27:3609–15.
25. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, Hamilton M, Bhat-tacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24:35–58.
26. Sandin S, Nygren K, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013;310:75–84.
27. Seggers J, Schendelaar P, Bos AF, Heineman MJ, Middelburg KJ, Haadisma ML, et al. Increased time to pregnancy is associated with suboptimal neurological condition of 2-year-olds Archi-ves of disease in childhood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F434–6.
28. Schendelaar P, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, Mid-delburg KJ, Seggers J, van den Heuvel ER, et al. Subfertility factors rather than assisted conception factors affect cognitive and behavioural development of 4-year-old singletons. *Reprod Biomed Online*. 2016;33:752–62.