



## Artículo de revisión

# ¿Cuáles son los efectos neuropsicológicos durante la primera infancia en niños expuestos a inmunosupresores en el desarrollo intrauterino? Inmunosupresores y efectos cognitivos a largo plazo

Silvia Lascarez,\* Alicia Vélez,\* Sofía Sánchez,† Gabriela Orozco,\* Felipe Cruz\*

\* Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

† Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México.

## RESUMEN

México ocupa el noveno lugar en trasplantes renales. Este procedimiento se practica en las edades de mayor productividad y afecta diversos aspectos, entre ellos, la procreación. Con respecto a los cuidados relativos al embarazo, se diversifican las opiniones en cuanto al tiempo de espera después de un trasplante renal, así como sobre las consecuencias del uso de inmunosupresores; sin embargo, como características constantes destaca el bajo peso al nacer y los nacimientos pretérmino, que derivan en alteraciones cognitivas significativas; la severidad de éstas determina el nivel de afectación. Estas implicaciones son secundarias al uso de inmunosupresores; por lo tanto, podemos hipotetizar que de ellos se podrían derivar alteraciones en la función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y desarrollo motor; sin embargo, surge la duda de si hay presencia de alteraciones en los infantes expuestos a inmunosupresores y que no presentan características de bajo peso y nacimiento prétermino. Aún no se cuenta con estudios que correlacionen directamente los inmunosupresores con las alteraciones cognitivas, lo que mantiene un campo amplio a la investigación.

## ABSTRACT

*Mexico ranks ninth in kidney transplants, a procedure practiced in the ages of highest productivity, affecting various aspects such as procreation. Concerning pregnancy care, opinions are diversified as to how long to wait after a kidney transplant, as well as the consequences of the use of immunosuppressants. However, constant characteristics include low birth weight and preterm births, which derive significant cognitive impairment; its severity determining their impact. These implications are secondary to the use of immunosuppressants; we could therefore hypothesize that they can cause alterations in executive function, attention, memory, language and motor development; nevertheless the question arises of whether these alterations are also present in infants that were exposed to immunosuppressants but did not have low birth weight or preterm birth. Still no studies are available that directly correlate immunosuppressants with cognitive alterations, so a wide field of research remains open.*

**Palabras clave:** Inmunosupresores, desarrollo, alteraciones cognitivas, bajo peso, pretérmino.

**Key words:** Immunosuppressants, development, cognitive disorders, low birth weight, preterm.

Las mujeres que han sido receptoras de un órgano renal están sujetas a la administración de inmunosupresores como parte del tratamiento. El periodo de administración de dichos medicamentos comúnmente coincide con los años considerados de mayor desarrollo laboral, social y familiar (entre los 20 y 40 años).<sup>1</sup> Hasta hace algunos años, la recomendación para las mujeres en edades fériles era no concebir después de un trasplante renal (TR). El embarazo exitoso en las pacientes con TR es posible hoy en día. Sin embargo, las tasas de complicaciones maternas y neonatales son aún altas; hay un riesgo elevado de preeclampsia, prematuridad, infección y restricción del crecimiento intrauterino.<sup>2</sup> Para aquellas mujeres que desean embarazarse hoy en día, se recomienda que la gestación sea planeada y con vigilancia estrecha de su médico tratante, ya que se deberán hacer cambios de medicamentos para elegir tanto la terapia inmunosupresora como los fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes, etcétera menos teratogénicos y que sean permisibles durante el embarazo. Las principales preocupaciones para el equipo médico que vigila a las pacientes receptoras de TR se relacionan con el impacto que podría tener el embarazo sobre el injerto renal y el posible efecto teratogénico de la terapia inmunosupresora (cuya toxicidad varía de fármaco a fármaco).<sup>3</sup>

Existe vasta literatura con relación al embarazo en mujeres con TR. Aunque hay estudios que se enfocan en la salud de la madre y el producto, aún existen huecos en el conocimiento de los efectos a largo plazo en los productos expuestos *in utero* a inmunosupresores. En los estudios no hay un consenso de si el uso de estos fármacos durante el embarazo condiciona la presencia de alguna alteración.<sup>4-6</sup> Cuando se trata de identificar si los niños en edad escolar que estuvieron expuestos *in utero* a inmunosupresores presentan algún trastorno cognoscitivo o diferencias en su rendimiento con respecto de niños no expuestos, la información es aun más limitada.

El desarrollo cognoscitivo sienta las bases de las funciones psicológicas superiores del hombre. Por ello, es fundamental detectar las posibles alteraciones lo más tempranamente posible.

El objetivo de la presente revisión es identificar si existen reportes en la literatura de trastornos cognoscitivos derivados de la exposición intrauterina a inmunosupresores. La búsqueda se direccionó hacia dos características secundarias que poseen los productos expuestos a inmunosupresores: el bajo peso al nacer y el nacimiento pretérmino, de los cuales existe una información más amplia con relación a las alteraciones cognitivas a largo plazo. Se revisarán las implicacio-

nes en la madre, los posibles efectos cognitivos derivados del bajo peso al nacer y el pretérmino, así como las posibles alteraciones en los infantes expuestos a los inmunosupresores durante el desarrollo fetal.

## EMBARAZO EN LAS RECEPTORAS DE TRASPLANTE RENAL

Actualmente en los Estados Unidos de América hay un aproximado de 50,000 mujeres con TR en edad reproductiva y alrededor de 2,800 nuevas pacientes reciben anualmente un TR.<sup>7</sup> Aunque no se tiene una estadística específica en este sentido para México, se sabe que en el año 2011 se realizaron 2,468 trasplantes renales,<sup>8</sup> y que en los últimos años se han realizado un aproximado de 2,300 trasplantes renales al año, por lo que es probable que nos estemos encontrando con un elevado número de mujeres en edad reproductiva con un TR o próximas a realizarlo, para las cuales será primordial contar con una adecuada consejería prenatal o de planificación familiar.

Muchos receptores de trasplantes de órganos sólidos presentan hipertensión y algún grado de disfunción renal, condiciones que por sí mismas se asocian de manera independiente con un alto riesgo de complicaciones en el embarazo.<sup>9</sup> Este riesgo se incrementa por el uso de los medicamentos inmunosupresores.<sup>10-13</sup>

Con respecto a las complicaciones del embarazo relacionadas con el TR se reportan preeclampsia por parte de la madre y prematurez, así como bajo peso al nacer por parte del producto.<sup>14</sup> Estos dos signos son condiciones constantemente reportadas como riesgos a contemplar durante el embarazo; aunado a esto se reporta que aumenta la posibilidad de aborto espontáneo durante el primer trimestre, llegando a afectar al 35% de las pacientes. Aquellas que superan el primer trimestre tienen 90% de probabilidad de culminar el embarazo con éxito.<sup>15</sup> Para disminuir todas estas alteraciones se ha recomendado seguir una serie de pasos, en los cuales la planeación y el control médico son los ejes principales.

## EFFECTOS EN EL PRODUCTO

Dado que el medicamento inmunosupresor no puede ser suspendido durante el embarazo en la madre transplantada, el feto está expuesto de manera inevitable a sustancias que potencialmente pueden ser tóxicas y teratogénicas a lo largo del desarrollo. Es difícil conocer a ciencia cierta los efectos de los agentes inmunosupresores, dado que la insuficiencia renal crónica

(IRC) suele estar acompañada de otros padecimientos y la paciente puede estar tomando otros medicamentos que forzosamente actúan como confusores al tratar de detectar asociaciones. La decisión de la FDA (*Food and Drug Administration*) respecto de categorizar la seguridad de estos medicamentos se ha tomado en gran parte derivada de los estudios en animales.<sup>16</sup> Por ejemplo, en un estudio con conejos se encontró que la exposición *in utero* a ciclosporina A induce reducción en las nefronas, lo que a su vez llevaba al producto a presentar hipertensión sistémica e insuficiencia renal crónica progresiva en la adultez.<sup>17</sup>

Los reportes realizados en cuanto al impacto de inmunosupresores en el feto, se describen en función de las alteraciones físicas y aspectos médicos, como lo son el bajo peso al nacer y el nacimiento pretérmino, que se relacionan con el desarrollo de diversas enfermedades pediátricas que pudieran repercutir en la vida adulta y el desarrollo cognitivo del sujeto.<sup>18</sup> Los datos sobre las malformaciones son controversiales:

mientras que algunos autores no reportan ninguna y consideran que los niveles de fármaco en el feto no son significativos, algunos otros reportan una prevalencia de alrededor del 4% de malformaciones, que es muy similar a los porcentajes que presenta la población en general; aún no se ha demostrado un patrón de malformación asociado a los inmunosupresores.

En el cuadro 1 se presenta una relación de tres investigaciones que se enfocan en el estudio de los hijos de mujeres trasplantadas.

El único trabajo que existe a la fecha en el que se valoran los efectos neurocognoscitivos y conductuales de los niños expuestos *in utero* a un fármaco inmunosupresor (en este caso, ciclosporina), es el realizado por Nulman y colaboradores (2010).<sup>23</sup> La cohorte de estudio se formó por dos grupos de díadas madre-hijo: el primer grupo incluyó a 39 mujeres expuestas a la ciclosporina después del TR, así como a sus hijos; el grupo de comparación consistió en 38 mujeres embarazadas sanas que llamaron a un programa de con-

Cuadro 1. Estudios que analizan la presencia de complicaciones en hijos de mujeres trasplantadas.

Estudio	Objetivo	Muestra estudiada	Inmunosupresor implicado	Principales hallazgos
Kociszewska-Najman et al, 2011 <sup>19</sup>	Determinar la prevalencia de prematuridad y restricción en el crecimiento intrauterino entre los neonatos nacidos de mujeres que se han realizado trasplantes renales o hepáticos.	25 hijos de mujeres con trasplante renal, 28 hijos de mujeres con trasplante hepático, evaluados retrospectivamente	Tacrolimus Ciclosporina Azatioprina	La insuficiencia renal crónica versus la insuficiencia hepática lleva a mayores efectos negativos en el feto y a más complicaciones neonatales: mayor prevalencia de nacimientos pretérmino, bajo peso al nacer (en el percentil 5) observada en los neonatos hijos de mujeres que recibieron trasplante renal. La enfermedad de base y la coexistencia de hipertensión impactan en la ocurrencia de estos eventos en mayor medida que el tipo de terapia inmunosupresora recibida.
López et al, 2011 <sup>20</sup>	Analizar la viabilidad del embarazo en receptoras de trasplante renal y las consecuencias en la función renal: complicaciones en las pacientes y recién nacidos.	Se analizaron retrospectivamente los embarazos de 20 receptoras renales	Ciclosporina (n = 14) Tacrolimus (n = 3) Azatioprina + esteroides (n = 2)	Un aborto en la semana 22; 18 niños sanos; un niño con atresia esofágica (la madre recibió micofenolato de mofetil durante las 4 primeras semanas del embarazo); un niño con malformaciones múltiples que murió después de nacer.
Al-Khader et al, 2004 <sup>21</sup>	Reportar las complicaciones perinatales, los defectos congénitos, el peso al nacer y el Apgar de hijos de mujeres con trasplante renal.	113 embarazos en 72 mujeres con trasplante renal	Prednisolona (100%) Ciclosporina (73.2%) Azatioprina (30%) Cellcept (23%) Tacrolimus (21.8%) Rapamicina (5%)	64% nacimientos pretérmino; 84% con peso menor al percentil 50; Apgar menor a 7 en 10% de los casos; incidencia de defectos congénitos igual a la población general.

trol de riesgos en Canadá preguntando acerca de las sustancias no teratógenas (por ejemplo, paracetamol) y a sus hijos. No se hallaron diferencias significativas en inteligencia o variables conductuales entre los expuestos versus los no expuestos, pero el 33% de los niños expuestos fueron prematuros versus el 0.5% en los controles no expuestos ( $p < 0.01$ ). En este estudio no encontraron asociación entre la exposición *in utero* a la ciclosporina y los efectos en el desarrollo neurocognoscitivo de los niños de receptoras renales. Sin embargo, sus resultados deben tomarse con cautela debido al tamaño de la muestra y al hecho de que ahora se utilizan inmunosupresores adicionales al explorado en el estudio mencionado.

Dada la poca literatura que existe respecto de la asociación entre los inmunosupresores y el funcionamiento cognoscitivo en los niños a largo plazo, a continuación se revisarán las anomalías neuroanatómicas y los hallazgos cognitivos asociados de manera independiente con las dos variables más encontradas: el bajo peso al nacer y el nacimiento pretérmino.

### **ANORMALIDADES NEUROANÁTOMICAS EN NIÑOS CON BAJO PESO AL NACER O PRETERMINO**

Es posible rastrear curso del desarrollo cerebral desde los primeros meses de gestación, cuando la correcta evolución cerebral se ve comprometida al alterarse eventos como la migración neuronal, la proliferación de células gliales, la formación axonal y de las espinas dendríticas, la mielinización, la apoptosis, el establecimiento de sinapsis y la estabilización de las conexiones corticales; ello influye en la densidad de las sinapsis existentes, lo cual impacta en el refinamiento del procesamiento de la información, cuyo eficiente manejo se verá comprometido.

Dentro de los estudios más sobresalientes al respecto de las anomalías neuroanatómicas se encuentran los de Peterson en el 2003,<sup>24</sup> realizados a través de la resonancia magnética, en población de bajo peso al nacer y pretérmino. En sus hallazgos postula la reducción de la sustancia gris cortical, especialmente en regiones sensoriomotoras bilaterales, afectando el córtex parieto-occipital con una asimetría mayor en el hemisferio izquierdo y menor en el hemisferio derecho; las afectaciones también comprometen el córtex temporal medial. Se hallaron modificaciones en la sustancia blanca que se van evidenciando mayormente en edades avanzadas. También se muestra un aumento de los ventrículos laterales hasta del 300% en el volumen de las astas occipitales y tempo-

rales, así como el cerebelo; estos datos son derivados de niños de ocho años de edad.<sup>25,26</sup>

Así mismo, se describe la atrofia de alrededor del 35% del cuerpo caloso, que se evidencia con mayor claridad en la parte media del cuerpo y en el istmo de la comisura. En relación a las áreas subcorticales, se manifiesta el compromiso de la amígdala y el hipocampo, mostrando un volumen reducido hasta del 30%; en los ganglios basales, especialmente en el putamen y núcleo pálido (áreas predominantemente motoras) se expresa una reducción hasta del 12%.

Todos estos hallazgos permiten explicar las alteraciones funcionales que se pudieran presentar durante el desarrollo de los infantes.

### **HALLAZGOS COGNITIVOS ASOCIADOS AL BAJO PESO**

En los estudios que han explorado el desarrollo posterior en los infantes con bajo peso al nacer se ha detectado la presencia de múltiples problemas, tanto en el periodo perinatal y postnatal, como en la niñez, adolescencia y adultez. Como un síntoma principal del bajo peso se ha observado la presencia de alteraciones atencionales, pues tienen una probabilidad entre 2.6 a 6 veces mayor de ser afectados con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH);<sup>27</sup> otros autores sugieren la relevancia sólo del déficit atencional, difiriendo únicamente en el grado de alteración, ya que la presencia de hiperactividad es variable.

Según las estadísticas se calcula que entre el 13 y 24% padecen trastornos neurológicos y entre el 6 y 13% déficit intelectual,<sup>28</sup> que es detectado con mayor frecuencia a partir de los seis años debido a la incorporación a la educación académica; todo ello repercute en la calidad de vida de los sujetos. El nivel de alteración que se describe es controversial debido a que algunos autores mencionan un relativo compromiso, mientras que otros señalan fallas de funcionamiento cognitivo; ello tal vez dependa del nivel de alteraciones del neurodesarrollo de la población estudiada. Dichas dificultades incluyen, en relación con el funcionamiento ejecutivo, impacto en la fluidez verbal, memoria de trabajo y flexibilidad,<sup>27,29</sup> así como alteraciones en el procesamiento visuoespacial y visuomotor,<sup>30,31</sup> y fallas sobre los aspectos lingüísticos.<sup>32</sup>

Flacking, Ewald, Nyqvist y Starri (2006)<sup>33</sup> refieren que los niños con bajo peso presentan déficits relacionados con las habilidades perceptuales-motoras, el aprendizaje, las funciones ejecutivas, y en la competencia matemática, mismos que se mantienen aún

en la adolescencia. En esta etapa también se muestra una menor velocidad de procesamiento.

Estas dificultades cognitivas repercuten en un bajo coeficiente intelectual (CI). Aunado a esto, se ha referido en esta población mayor susceptibilidad a problemas emocionales comportamentales<sup>34</sup> y desarrollo de diversas alteraciones médicas presentadas a lo largo de la vida,<sup>35</sup> que influyen de manera significativa en la presencia de trastornos sociales, académicos, laborales y médicos.

### **HALLAZGOS COGNITIVOS ASOCIADOS AL NACIMIENTO PRETÉRMINO**

Esta población también presenta disposición para el desarrollo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. A diferencia de la población con bajo peso, en esta población se postula con mayor seguridad que las alteraciones se dan en la atención, derivando en un déficit de atención «puro» y específico.<sup>36</sup> Al ser la atención el principal problema a lo largo del desarrollo, se recomienda la evaluación para la identificación e intervención de este trastorno.

En cuanto a las alteraciones cognitivas para los productos pretérmino, se ha mencionado<sup>37</sup> que en el funcionamiento ejecutivo se afecta la atención, la planeación, la iniciación y el mantenimiento del objetivo, lo cual se evidencia principalmente en la adolescencia. También se describe el lento procesamiento de la información<sup>38</sup> y fallas de la memoria.

Respecto a las habilidades visuoespaciales, éstas correlacionaron significativamente con la edad gestacional: entre mayor edad gestacional, mejor funcionamiento visuoespacial.<sup>39,40</sup> Sobre la misma línea, se han mencionado modificaciones moderadas o severas sobre las habilidades sensoriomotoras, que correlacionan positivamente con el tiempo gestacional.<sup>40</sup>

En las habilidades verbales de los infantes se reportan fallas principalmente en la comprensión gramatical, la comprensión auditiva de nombres y la comprensión de órdenes verbales de complejidad creciente.<sup>41</sup> Por su parte, Schafer, Lacadie, Vohr, Katz y Schneider (2009),<sup>42</sup> mencionan que algunas de las dificultades verbales podrían compensarse y por ello las investigaciones en adolescentes no arrojan datos significativos en este aspecto; solo se evidencia el compromiso en habilidades de lectura, cálculo aritmético y razonamiento verbal, siendo estas descripciones generalmente concomitantes. En los niños de alrededor de los siete años se describen alteraciones en la conciencia fonológica, en la gramática y el discurso

(vocabulario reducido), aunque mantienen un adecuado nivel pragmático; estas características se han correlacionado con anomalías en la materia blanca debido al bajo peso asociado a la prematuridad.<sup>43</sup>

Se reportan diferentes factores para el mantenimiento de un déficit derivado del bajo peso al nacer y del nacimiento pretérmino; las variables que juegan un papel preponderante se relacionan principalmente con el nivel socioeconómico, la educación de los padres, los ambientes estimulantes y el acceso a los servicios de salud, que le permiten al infante compensar las dificultades presentadas.

Se ha observado que las alteraciones cognitivas evidenciadas cerca de los tres años van mejorando cerca de los ocho años; esto es más evidente en el área verbal,<sup>41</sup> y guarda dirección directa con la estimulación y la atención precoz de las dificultades médicas y cognitivas.

### **EVALUACIÓN**

En las diversas investigaciones encontramos que las evaluaciones cognitivas fueron realizadas por tareas diseñadas por los autores o retomadas de las distintas baterías psicológicas, acorde a la función explorada. Las escalas de inteligencia Wechsler (WAIS, WISC y WPPSi) fueron las más utilizadas. También destacan el índice de desarrollo mental (MDI) y el índice de desarrollo psicomotor (PDI), así como la escala Bayley-III con cinco subescalas incluidas; así mismo, se reporta el uso de *Peabody Picture Vocabulary Test* en su tercera edición (PPVT-III).

La población principalmente estudiada oscila entre los cinco años y los ocho años, ya que estas edades se consideran relevantes pues son cuando se hacen evidentes las dificultades. Muchos estudios de seguimiento retoman la evaluación en la adolescencia, evidenciando ciertas mejoras en distintas funciones, sin reportar una constante.

Estas evaluaciones corresponden a población extranjera, y hemos extrapolado los datos a la población mexicana; sin embargo, éste es un campo de investigación creciente y cada día se aportan datos sobre nuestra población, mismos que coinciden significativamente con lo reportado en la literatura internacional.

### **POSIBLES ALTERACIONES EN LOS INFANTES EXPUESTOS A INMUNOSUPRESORES DURANTE EL EMBARAZO**

Por lo tanto, si pretendemos postular las alteraciones en el desarrollo cognitivo de los infantes expuestos a

los inmunosupresores durante el embarazo, se deben considerar los dos factores anteriormente descritos: el bajo peso al nacer y el nacimiento pretérmino. Como producto de ello, podemos hipotetizar que las posibles dificultades en el desarrollo cognitivo podrían estar relacionadas con la atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y desarrollo motor (*Figura 1*).

El nivel de daño podría relacionarse con la severidad en el bajo peso y el menor tiempo de gestación, haciéndose evidentes dificultades más severas en aquellos productos con menor tiempo de gestación y menor peso al nacer. El mantenimiento de estas alteraciones se asocia a su vez con el ambiente en el que se desarrolla el sujeto, el tipo de atención médica y la estimulación del medio,<sup>33</sup> ya que estos elementos se han descrito como elementos relevantes para la compensación de los déficit. En niños con estas características se ha descrito predisposición para el desarrollo del trastorno por déficit de atención, con mayor el riesgo en productos con bajo peso al nacer, cuya probabilidad de presentar dicho trastorno se incrementa hasta un 6%. Todos estos trastornos derivan en dificultades en el aprendizaje, que se ven reflejadas en bajo rendimiento en el ámbito escolar, y en problemas conductuales, familiares y sociales.

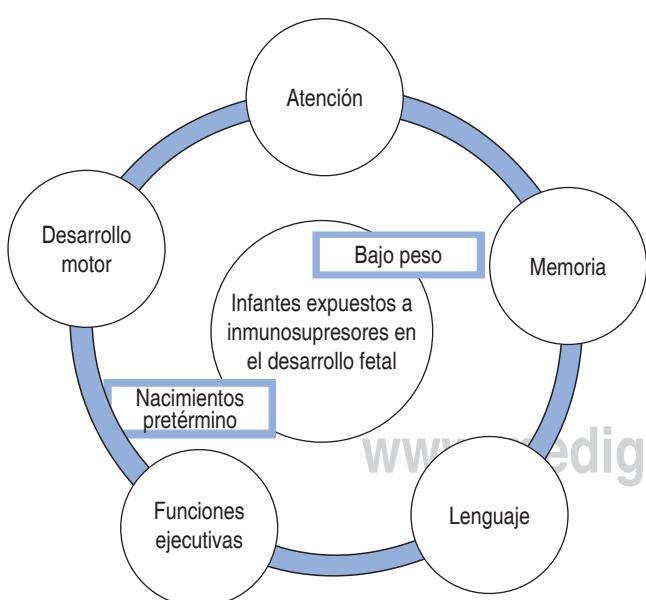
Los resultados de estos estudios sugieren la implicación de funciones de procesamiento cognitivo de alto orden, relacionando áreas de la corteza prefrontal,

tal, de asociación multimodal, y el hipocampo,<sup>44</sup> entre otras descriptas con anterioridad.

De acuerdo a los hallazgos consistentes con el uso de inmunosupresores, se reporta un alto índice de nacimientos con bajo peso y pretérmino; de esto surge la duda de cuál es el impacto de los inmunosupresores en el funcionamiento cognitivo. Esta revisión nos guía con las posibles alteraciones en los infantes expuestos a los inmunosupresores durante el desarrollo fetal y que han cursado con alguno de los dos cuadros o ambos y nos ayuda a hipotetizar las posibles implicaciones en el desarrollo cognitivo; no nos arroja información con respecto a los infantes expuestos a los inmunosupresores durante el desarrollo fetal y sin antecedentes de bajo peso al nacer o nacidos a término. No se refiere aún un perfil cognitivo que nos permita reconocer las funciones afectadas de forma directa por la exposición a los inmunosupresores; tampoco podemos derivar si estas afectaciones se relacionan con los inmunosupresores o con las alteraciones médicas con las que ha cursado la madre. Al respecto es necesario el desarrollo de mayor investigación en esta población creciente, ya que ello nos brindaría la posibilidad de intervenciones.

Las alteraciones reportadas en niños expuestos en el útero a inmunosupresores hacen referencia en su gran mayoría a los aspectos médicos; algunos autores hipotetizan trastornos cognitivos, sin embargo, no se describen ni especifican debido a que no se cuenta con un estudio que explore esta población excluyendo las variables que en sí mismas ya conllevan una implicación de afectación en el desarrollo, como es el caso del bajo peso al nacer y los nacimientos pretérmino, características constantes en los embarazos posTR. De ellos podemos esperar alteraciones en la atención, memoria y funciones ejecutivas, así como en el desarrollo motor, además de una mayor predisposición hacia el desarrollo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Se insiste en el estudio de esta población cada vez más creciente, ya que, aunque se plantean distintas afectaciones, hace falta corroborar y especificar este tipo de daños en la población mexicana; para ello se podrían retomar los distintos instrumentos de uso internacional ya empleados, como las escalas de inteligencia de Weschler, que cuentan con normas mexicanas y nos permitirían una correlación más precisa con los datos internacionales. Este tipo de investigaciones nos daría la posibilidad de una intervención temprana.

De acuerdo a todo lo revisado con anterioridad, nos permitimos sugerir la probable afectación cogniti-



**Figura 1.** Posibles alteraciones cognitivas en infantes expuestos a inmunosupresores durante el desarrollo fetal.

va en función del uso de inmunosupresores, ya abordada desde características secundarias como el bajo peso y el nacimiento pretermino. Debido a que este aspecto no se ha abordado directamente, no se tienen nociones claras referente a ello.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centro Nacional de Trasplantes. Estado actual de donación y trasplantes en México. Reporte anual 2011. México: CENATRA; 2011.
- Romero JF, Ayala JA, Jiménez G. Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal. *Ginecol Obstet Mex*. 2008; 76: 643-651.
- Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. *In utero* exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 121-130.
- Iglesias MC, Delgado M. Embarazo gemelar en pacientes con trasplante renal y ciclosporina A. *Enferm Nefrol*. 1988; 297-298.
- Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero et al. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicology Letters*. 2004; 149: 155-162.
- Biggioggero M, Borghi M, Gerosa M, Trespidi L, Cimaz R, Meroni P. Immune function in children born to mothers with autoimmune diseases and exposed *in utero* to immunosuppressants. *Lupus*. 2007; 16: 651-656.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and metaanalysis. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2388-2404.
- Centro Nacional de Trasplantes. Informe anual 2011 sobre donación y trasplantes [Internet]. 2012. [consultado el 13 de Marzo del 2012; citado el 5 de Enero del 2012]. Disponible en: [http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte\\_anual\\_2011.pdf](http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte_anual_2011.pdf)
- Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 235-252.
- Radomski JS, Ahlsweide BA, Jarrell BE et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 1995; 27: 1089-1090.
- Armenti VT, Ahlsweide KM, Ahlsweide BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation pregnancy registry—outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1994; 57: 502.
- Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy in female pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50: 1543-1560.
- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs*. 2002; 62: 2361-2375.
- Pallardo M, Crespo F. Embarazo y trasplante renal: luces y sombras. *Nefrología*. 2008; 28 (2): 148-150.
- Azocar M. Síndrome nefrótico y el diagnóstico genético en pediatría. *Revista Chilena de Pediatría*. 2011; 82 (1): 12-20.
- McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs—effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1281-1293.
- Tendron FA, Gouyon JB, Guignard JP, Decramer S, Justrabio E, Gilbert T et al. Long-term effects of *in utero* exposure to cyclosporin A on renal function in the rabbit. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2687-2693.
- Fumero RA, Cobas LR, Santiago MA. Repercusion de los factores de riesgo en el bajo peso al nacer. Resumed; Ministerio de Salud publica. 2001; 14 (3): 117-124.
- Kociszewska NB, Pietrzak B, Cyganek A, Szpotanska SM, Schreiber ZJ, Jabiry ZZ et al. Intrauterine hypotrophy and premature births in neonates delivered by female renal and liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 3048-3051.
- López V, Martínez D, Viñolo C, Cabello M, Solá E, Gutiérrez C et al. Pregnancy in kidney transplant recipients: effects on mother and newborn. *Transplant Proc*. 2011; 43: 2177-2178. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.026.
- Al-Khader AA, Basri N, Al-Ghamdi, Shaheen, Hejaili, Flaiw et al. Pregnancies in renal transplant recipients—with a focus on babies. *Ann Transplant*. 2004; 9 (3): 65-67.
- Einollahi B, Rostrami Z, Kalantar E, Lessan M, Pourfarziani V, Nemati E. Is the lower cyclosporine concentration at 2 hours after dosing safe in kidney transplant recipients? *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 488-490.
- Nulman I, Sgro M, Barrera M. Long-term neurodevelopment of children exposed *in utero* to ciclosporin after maternal renal transplant. *Pediatric drugs*. 2010; 12 (2): 113-122.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartan L, Borawski E. Outcomes in young adulthood for very low birth weight infants. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346 (3): 149-157.
- Peterson B, Anderson A, Ehrenkranz W, Staib R, Tageldin L, Colson M et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlate in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2003; 11 (5): 939-948.
- Peterson B. Brain imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003; 1008: 219-237.
- Taylor HG, Burant CJ, Holding PA, Klein N, Hack M. Sources of variability in sequelae of very low birth weight. *Child Neuropsychology*. 2002; 8 (3), 163-178.
- Fumero RA, Cobas LR, Santiago MA. Repercusion de los factores de riesgo en el bajo peso al nacer. *RESUMED*. 2001; 14 (3): 115-21.
- Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, Goudoever JB, Oostervlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009; 124: 717-728.
- Geldof C, Wassenaer AG, Kieviet J, Kod JH, Oosterlaan J. Visual perception and visual-motor integration in very preterm and/or very low birth weight children: a meta-analysis. *Research in developmental disabilities*. 2012; 2 (33): 726-736.
- Strang-Karlsson, Andersson S, Paile-Hyvarinen S. Slower reaction times and impaired learning in youth adults with birth weight. *Pediatrics*. 2010; 125: 74-82.
- Barde LH, Yeatman JD, Lee ES, Glover G, Felman HM. Differences in neural activation between preterm and full term born adolescents on a sentence comprehension task; implications for educational accommodations. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2012; 2: S114-S128.
- Flacking R, Ewald U, Nyqvist KH, Starri B. Trustful bonds: a key to “becoming mother” and to reciprocal breastfeeding. Stories of mothers of very preterm infants at neonatal unit. *Social Science and Medicine*. 2006; 62: 70-80.
- Nogueira J, Laynez C, Cruz-Quintana F, Perez-García M. Neuropsychological evaluation of high-risk children from birth to seven years of age. *The Spanish Journal of Psychology*. 2012; 15 (1): 101-111.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartan L, Borawski E. Outcomes in young adulthood for very low birth weight infants. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346 (3): 149-157.
- Meere J, Börger NA, Potgieter ST, Pirina S, Cock PD. Very low birth weight and attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychology*. 2009; 15: 605-618.

37. Indredavik M, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine. 2004; 164: 525-532.
38. Lundequist A, Böhm B, Smedler AC. Individual neuropsychological profiles at age 5 1/2 years in children born preterm in relation to medical risk factors. Child Neuropsychology. 2013; 19 (3): 313-331.
39. Rose SA, Feldman JF, Jankowski J. Information processing in toddlers: continuity from infancy and persistence of preterm deficits. Intelligence. 2009; 37: 311-320.
40. Lind A, Korkman M, Lehtonen L, Parkkola H, Matomaki J. Cognitive and neuropsychological outcomes at 5 years of age in preterm children born in the 200s. Developmental Medicine and Child Neurology. 2011; 53 (3): 256-262.
41. Leversen KT, Sommerfelt K, Kaarsen A, Farstad P, Skranes TE. Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. Pediatrics. 2011; 127: 630-638.
42. Ment L, Vohr B, Allan W, Kratz K, Schenider K, Westerveld M et al. Change in cognitive function over time in very low birth weight infants. The Journal of the American Medical Association. 2003; 28 (9): 705-712.
43. Schafer RJ, Lacadie C, Vohr B, Katz SR, Schneider KH. Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. Brain. 2009; 132: 661-670.
44. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Nopoulos PC, Bell EF. Memory processes in learning disability subtypes of children born preterm. Child Neuropsychology. 2013; 19 (2): 173-189.

*Correspondencia:*

**Silvia Lascarez**

Facultad de Psicología  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Tel. 0445527721281  
E-mail: lascarezsil@gmail.com