

Funciones cognoscitivas en hijos de mujeres con trasplante renal expuestos a inmunosupresores durante la etapa prenatal

Cognitive functions of children of mothers with kidney transplant exposed to immunosuppressors during prenatal stage

Roberto Pérez Avendaño¹, Gabriela Caballero Andrade¹,
Alejandro Angulo Domínguez¹, Alfonssina Niebla Cárdenas¹,
Josefina Alberú Gómez², Luis E. Morales Buenrostro³
y Sofía Sánchez Román¹

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán^{1, 2, 3}

Autor para correspondencia: Roberto Pérez Avendaño, roberto.av@outlook.com.

RESUMEN

En la actualidad existe la duda de si la exposición *in utero* a inmunosupresores pudiera afectar las funciones cognoscitivas en el largo plazo, por lo que el objetivo del presente estudio fue el de llevar a cabo una evaluación cognoscitiva a hijos (de 16 años o mayores) de mujeres que cursaron con trasplante renal antes del embarazo, lo que expuso a aquellos a los inmunosupresores destinados a su tratamiento. Se evaluó mediante la escala Wechsler de Inteligencia para Adultos a ocho hijos de mujeres que se embarazaron tras el trasplante renal (grupo caso), comparándolos con ocho hijos de mujeres no trasplantadas (grupo control), pareados por edad, sexo, escolaridad y nivel socioeconómico, cuya media de edad en ambos grupos fue de 19 años. Se encontraron datos que sugieren un menor rendimiento en sus funciones cognoscitivas, medido con la Escala de Ejecución del Wechsler, en el grupo caso, lo que podría sugerir una asociación entre la exposición a la inmunosupresión *in utero* y el rendimiento en tareas relacionadas con la atención y la velocidad de procesamiento.

Palabras clave: Cognición; Trasplante renal; Inmunosupresores; Escala Wechsler; Aprendizaje.

ABSTRACT

Background. *It is not clear if in-utero exposure to immune-suppressors could have a long-term impact on cognitive functions.* Objective. *The present study aimed at assessing cognitive functions of participants (16 years and older) born of women who underwent kidney transplantation before pregnancy, which exposed their children to immune-suppressors.* Method. *The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) was administered to eight youngsters exposed in-utero to immune-suppressors (Case group) and eight youngsters born of non-transplanted women (Control group), paired by age, gender, educational stage, and socioeconomic status. The average age for both groups*

¹ Departamento de Neurología y Psiquiatría, Tlalpan, México, C.P. 14080, Tel. (55) 5487 0900, ext. 5068, correos electrónicos: roberto.av@outlook.com, gabica.andrade@gmail.com, psicale6960@gmail.com, q.niebla.cardenas@gmail.com y sofiasan@yahoo.com.

² Departamento de Trasplantes, Tlalpan, México, correo electrónico: josefinaalberu@hotmail.com.

³ Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Tlalpan, México, correo electrónico: luis_buenrostro@yahoo.com.



was nineteen years old. Results-discussion. The findings revealed lower scores in the Performance Scale for the Case group, which might point toward an association between exposure to in-utero immunosuppression and attention and processing speed performance.

Key words: Cognition; Kidney transplant; Immune-suppressors; Wechsler Scale; Learning.

Recibido: 16/10/2020

Aceptado: 06/03/2021

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con insuficiencia renal crónica se ven alterados los sistemas relacionados con la reproducción, lo que provoca problemas de infertilidad (Hernández, 2008) aunque tras un trasplante de riñón (TR en lo sucesivo), y al restablecerse la función del renal, la mujer puede quedar embarazada (Pallardó, 2008).

Aunque una mujer con TR que decide embarazarse tome precauciones y el embarazo ocurra meses después del trasplante, no está exenta de riesgos, tales como el deterioro funcional del injerto, la hipertensión arterial, las infecciones y la preeclampsia (Ortega, Arias, Campistol, Matesanz y Morales, 2007; Pallardó, 2008), ni tampoco su proge. Los inmunosupresores son medicamentos que el paciente con TR debe consumir continuamente durante la vida útil del injerto para evitar el rechazo del órgano recibido. Todos estos medicamentos atraviesan en cierto grado la barrera placentaria, y no se tiene evidencia suficiente acerca de la seguridad del feto cuando la madre emplea estas sustancias. Los datos que se conocen en humanos sobre el consumo de inmunosupresores refieren malformaciones congénitas, aumento en las tasas de aborto, prematuridad (Sgro, Barozzino y Mirghani, 2002) y bajo peso al nacer (Romero, Ayala y Jiménez, 2008).

En un estudio realizado en 2006 en el que se retomó el National Transplantation Pregnancy Registry, se siguió a 175 niños nacidos de madres que tomaron ciclosporina durante la gestación. Los datos indicaron que 24% de ellos sufrió retrasos

en su desarrollo. Los datos subrayan la aparición de complicaciones tales como retraso del crecimiento fetal, preeclampsia y parto prematuro, todos ellos factores de riesgo para el funcionamiento cognoscitivo y neurológico (McKay y Josephson, 2006).

En 2010, Nulman *et al.* llevaron a cabo el primer estudio diseñado para evaluar los efectos neurocognoscitivos y conductuales de la exposición a un fármaco inmunosupresor (ciclosporina) durante la gestación, en el que se evaluó a 38 niños con edades desde 3 años y 7 meses hasta 15 años y 9 meses, sin hallar en ellos una asociación significativa entre la exposición *in utero* a dicho fármaco y su desarrollo cognoscitivo. Estos datos, aunque no son recientes, reflejan lo que ocurre en los niños pequeños.

Sin embargo, durante el tiempo transcurrido desde que la primera mujer sometida a TR se embarazó, los esquemas de inmunosupresión han ido cambiando, por lo que es pertinente identificar los efectos no únicamente de la ciclosporina, sino de otros esquemas que también se utilizaban o se siguen utilizando. Por otro lado, hasta hoy las consecuencias a largo plazo de dicha exposición siguen siendo desconocidas (Lascarez, Vélez, Sánchez, Orozco y Cruz, 2013). En el año 2014, a 252 niños chinos (129 varones y 123 mujeres, con edades de 13 meses a 28 años), hijos de mujeres con trasplante renal, se les aplicaron pruebas de inteligencia empleando las escalas Wechsler, se les hicieron radiografías de tórax y se midieron ciertos índices inmunológicos. Los resultados indican que, desde una perspectiva global, el TR de las madres no tuvo un efecto significativo en el crecimiento, desarrollo, salud e inteligencia de aquellos. Sin embargo, en cuanto al aspecto cognoscitivo, los autores muestran solamente los resultados generales del coeficiente intelectual, sin analizar funciones cognoscitivas específicas (Longgen *et al.*, 2014). Si se analizan con cuidado sus tablas, se puede encontrar una tendencia en dichos niños a mostrar una mayor proporción de CI bajo (8.9%, en comparación con solo 1.7% de los no expuestos).

En 2017, Morales *et al.* (2017) realizaron un estudio en México cuyo objetivo fue evaluar el resultado de la inmunosupresión durante el embarazo en el rendimiento intelectual de los hijos

de mujeres con TR. Para ello, evaluaron a 50 niños expuestos a dicha inmunosupresión y se les comparó con 50 niños no expuestos, pareados por edad, sexo, escolaridad y nivel socioeconómico. Ambos grupos fueron evaluados con las escalas Wechsler. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo global entre los dos grupos, pero sí en el tiempo requerido para completar la subprueba denominada “casa de animales”, la cual fue realizada más rápidamente por el grupo no expuesto ($p = .007$), por lo que los autores concluyen que la terapia de inmunosupresión durante el embarazo de mujeres con TR no afectó globalmente el rendimiento intelectual de su descendencia, excepto quizá por la memoria de trabajo visoespacial en niños preescolares. Es justamente de esa investigación de la que se desprende este trabajo, pues permanece la duda de qué es lo que ocurre específicamente con los mayores de 16 años, un subgrupo que interesa porque podría ofrecer datos sobre los efectos de más largo plazo.

Aunque hay estudios que abordan los efectos a corto plazo de los inmunosupresores, aún persiste la duda de si la exposición *in utero* a los mismos puede producir, en el largo plazo, defectos sutiles en el área intelectual y en las funciones cognoscitivas de los hijos de madres trasplantadas. En efecto, los hijos de las mujeres que fueron sometidas a los primeros TR en México son adultos hoy día. Conocer cómo han funcionado desde el punto de vista cognitivo podría proporcionar información sobre si en ese tiempo han tenido repercusiones debidas a la exposición al tratamiento inmunosupresor *in utero*. No existe aún un estudio en que se valoren los efectos cognoscitivos de largo plazo en adolescentes y adultos expuestos durante su gestación a diferentes fármacos inmunosupresores.

Cada vez más mujeres se someten a TR y se les puede encontrar en condiciones de buscar embarazarse, por lo que, en la medida que tengan un mayor conocimiento basado en evidencia sobre este tópico, podrían tomar decisiones más fundamentadas sobre su posible embarazo. Así, el objetivo del presente estudio observacional, analítico y transversal (Hernández, Fernández y Baptista, 2010) fue analizar si hay diferencias significativas

en el funcionamiento cognoscitivo entre los hijos de madres con TR anterior al embarazo expuestos *in utero* al tratamiento inmunosupresor y que ahora son mayores de 16 años de edad, y el de aquellos que no estuvieron expuestos.

MÉTODO

Participantes

Dado que no existe un registro formal de todas las pacientes trasplantadas que decidieron embarazarse, se debió encontrar la población objetivo, para lo cual un grupo de investigadores acudió, durante el periodo de abril de 2013 a marzo de 2016, a la consulta externa de trasplantes de cinco diferentes centros de la Ciudad de México y de Guadalajara (México) en busca de las madres que se hallaran en ese caso, a quienes se les explicó el objetivo del estudio y se les invitó a que accedieran a que sus hijos participaran en el mismo. Para ello, se definió como grupo caso a los hijos de 16 y más años de las citadas mujeres.

El grupo control estuvo conformado por hijos de mujeres sanas (que no habían sido sometidas a TR), invitados a participar por las mismas pacientes, tomando en cuenta el mismo entorno socioeconómico y edad que el hijo caso. Con la finalidad de balancear la proporción de personas nacidas de manera prematura en ambos grupos, también se invitó a mujeres sanas de dos clínicas familiares que tuvieron hijos que nacieron antes de término, con la misma edad, sexo y escolaridad que el grupo caso. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico, infecciones del sistema nervioso central, hidrocefalia, crisis convulsivas o cualquier otra entidad que afecta directamente el sistema nervioso.

Instrumentos

Instrumentos dirigidos a los hijos

Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III) (Wechsler, 1998).

Este instrumento de evaluación del funcionamiento cognoscitivo se puede aplicar a personas en un

rango de edades de 16 a 89 años. Ofrece puntuaciones para el CI verbal, de ejecución y total, así como para los índices de comprensión verbal, organización perceptiva, memoria operativa y velocidad de procesamiento. Todos estos índices del CI están expresados en puntuaciones típicas que se distribuyen con una media de 100 y una desviación típica de 15 (Wechsler, 2003).

Instrumentos dirigidos a las madres

Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos, forma abreviada (WAIS-A) (Sattler, 2010).

Instrumento de evaluación del funcionamiento cognoscitivo que se puede aplicar en un rango de edades de 16 a 89 años. Ofrece una puntuación de CI total.

Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (Beck, Steer y Brown, 2006).

Escala autoaplicada de 21 ítems para evaluar la intensidad sintomática de la depresión. En caso de haber puntajes altos, se toman como datos a considerar en el desarrollo del niño.

Nivel socioeconómico (AMAI 8X7) (López, 2009). Cuestionario con preguntas encaminadas a determinar el nivel socioeconómico mediante la aplicación de la regla 8 x 7 de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados y Opinión Pública, A.C.

Historia de desarrollo.

Entrevista enfocada a recabar los antecedentes médicos tanto de la madre como del hijo y datos pre y postnatales así como del desarrollo y actuales.

Procedimiento

Se estableció contacto con todas aquellas mujeres con TR en alguno de los siguientes hospitales: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social de Guadalajara, Instituto Nacional de Perinatología y Hospital Regional Núm. 46;

en ellos, se tenía registro que cursaron con algún embarazo cuyos productos vivían al momento del estudio. A dichas mujeres se les explicó de forma personal o por teléfono el objetivo del estudio, invitándolas tanto a ellas, así como a sus hijos a participar.

Los hijos de las madres trasplantadas conformaron el grupo caso del estudio. Asimismo, se les solicitó invitaran a participar al estudio a alguna otra persona con edad similar a la del hijo caso con la que tuviesen una relación cercana, de preferencia un familiar o personas que vivieran en el mismo entorno sociocultural, con la finalidad de formar el grupo control, o de no expuestos.

Ambos grupos asistieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, donde se recabó información a través de una entrevista breve para conocer si cumplían los criterios de inclusión en el estudio. En caso de ser aún menores de edad, se les solicitó a sus madres firmar una carta de consentimiento informado, y a aquellos de asentimiento informado. En caso de ser mayores de edad, firmaron la referida carta de consentimiento.

Después se les hizo una entrevista médica y psicológica y una evaluación completa a los hijos y otra complementaria a las madres, tras de lo cual se les aplicaron los instrumentos arriba mencionados.

La evaluación de las madres tuvo dos objetivos: obtener información relevante que proporcionara claves acerca del desarrollo de sus hijos, y contar con datos que sirvieran como variables a controlar y que pudieran tener un efecto sobre el perfil cognoscitivo de estos últimos (nivel de inteligencia, nivel socioeconómico o estado de ánimo).

Una vez terminada la evaluación, alrededor de cuatro semanas después se entregaron y explicaron los resultados obtenidos en una sesión a las madres y a sus hijos. En el reporte realizado se tuvo especial cuidado de referirse a áreas fuertes y débiles sin establecer etiquetas que pudieran considerarse un estigma. Cuando se encontró una disminución significativa en las funciones cognitivas, se ofreció asesoría breve a quienes las mostraran para estimularlas, o bien canalizarlos a una terapia específica.

Análisis estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva para las variables sociodemográficas y clínicas.

Con la finalidad de identificar si había diferencias entre los grupos en los índices globales y subescalas del WAIS-III, así como en las variables clínicas y sociodemográficas, se empleó la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para todos los análisis se consideró una $p < 0.05$ como factor significativo.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 1,085 mujeres trasplantadas a lo largo del estudio, entre las cuales 47 tuvieron un embarazo exitoso después del trasplante, y solo ocho hijos de aquellas mujeres eran mayores de 16 años de edad al momento del estudio.

No se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas de las madres (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de las madres.

Características	Controles (n = 8)				Casos (n = 8)				p
	M	D.E.	n	(%)	M	D.E.	n	(%)	
Edad (años)	49.27	5.09			47.68	3.98			0.49
Escolaridad (años)	16.63	1.77			15.00	3.12			0.22
Nivel socioeconómico	2.37	0.74			3.62	1.59			0.65
Tiempo transcurrido después del TR para el embarazo (en años)					6.54	6.20			
Abortos			1	(12.5)			1	(12.5)	
Conocimiento del embarazo (meses)	1.38	0.52			1.13	0.35			0.28
Peso ganado durante el embarazo (k)	15.75	8.99	4		11.50	9.68	4		0.54
Infecciones durante el periodo gestacional			0	(0)			1	(12.5)	0.33
Accidentes durante el periodo gestacional			0	(0)			1	(12.5)	0.33
Enfermedades durante el embarazo			0	(0)			1	(12.5)	0.33
Duración del embarazo (semanas)	34.88	4.05			35	2.20			0.94
Inmunosupresores									
Tacrolimus							0	(0)	
Prednisona							8	(100)	
Ciclosporina							3	(37.5)	
Azatioprina							6	(75)	
Micofenolato							2	(25)	
Coefficiente intelectual (WAIS)	102.83	3.25	6			6.67	8		0.36
Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)	7.00	4.27			9.13	6.91			0.47
Edad de la madre en el parto	29.63	5.26			28.38	4.63			0.62
Uso de fórceps			0	(0)			1	(12.5)	0.33
Complicaciones del embarazo			3	(37.5)			2	(25)	0.62

M = Media; D.E. = Desviación Estándar; n = Tamaño de la muestra; TR = Trasplante renal; * = $p < .05$; ** = $p < .001$

Como puede notarse, para algunas variables no se contó con información de todas las madres porque algunas no las recordaban. Cuando así fue el caso, se especificó en la tabla de cuántas sí se obtuvo la información. No hubo una diferencia significativa

en la duración del embarazo ni en la edad de las madres al momento del parto. Las evaluaciones efectuadas a las madres muestran que se ubicaban en un nivel promedio, según la clasificación del WAIS-A (90–110).

Los resultados del BDI-II fueron similares en ambos grupos, ubicándose los puntajes en un nivel de depresión leve.

Las mujeres trasplantadas tuvieron en promedio sus embarazos 6 años después de efectuado el TR (M = 6.54, D.E. = 6.20). El tratamiento inmunosupresor durante el embarazo fue el siguiente para las mujeres trasplantadas: ninguna consumió tacrolimus; dos, micofenolato de mofetil (25%); tres, ciclosporina 3 (37.5%); seis, azatioprina (75%), y todas fueron tratadas con prednisona (100%).

En la Tabla 2 se muestran los datos socio-demográficos de los niños (casos y controles), así como datos de desarrollo y antecedentes heredo-

familiares. La edad promedio de los grupos fue de 19 años. No hubo diferencias significativas en variables sociodemográficas ni clínicas, excepto en el tiempo de lactancia, que fue menor en el grupo caso, ya que solamente dos (25%) la recibieron, mientras que en el grupo control fueron ocho (100%); lo que resultó similar respecto de los antecedentes heredofamiliares (compuestos por los trastornos neurológicos, discapacidad física o mental y trastornos psiquiátricos), los que se reportaron de manera más frecuente en el grupo control (50%); a su vez, en el grupo caso no hubo datos sobre esta variable.

Tabla 2. Características de los niños.

Características	Controles (n = 8)				Casos (n = 8)				p
	M	D.E.	n	(%)	M	D.E.	n	(%)	
Edad (meses)	19.73	1.91			19.22	2.17			0.62
Escolaridad (años)	16.13	0.83			15.00	1.85			0.14
Peso actual (kg)	62.45	18.16	6		67.87	8.54	7		0.49
Talla actual (cm)	151.71	40.01	7		168.14	4.98	7		0.30
Peso al nacer (g)	2735	781.72			2552.86	572.32			0.62
Talla al nacer (cm)	49.67	5.01	6		52.80	7.92	5		0.44
APGAR									
NS			4	(50.0)			4	(50.0)	
8			1	(12.5)			2	(25.0)	
9			3	(37.5)			2	(2.0)	
Incubadora			1	(12.5)			1	(12.5)	0.28
Características del desarrollo neonatal (reflejado en meses en los que se logró cada hito)									
Seguimiento de objetos	3.14	0.89	7		2.85	0.37	7		0.45
Sostén cefálico	3.37	1.18			3.37	1.68			1.00
Gateo	4.12	3.94			7.00	1.31			0.07
Sedestación	6.42	2.15	7		6.28	0.75	7		0.87
Bipedestación	9.25	1.75			9.62	1.59			0.66
Primeros pasos con ayuda	7.62	4.83	8		10.28	1.25	7		0.18
Primeros pasos sin ayuda	11.00	1.30			12.71	2.36			0.10
Control de esfínteres	22.71	14.24	7		17.87	6.95	8		0.40
Sonrisa social	3.00	1.73	7		3.75	1.03	8		0.32
Balbuceo	2.87	2.23			3.75	1.03			0.33
Silabeo	3.87	2.90			5.25	1.38			0.24
Primeras palabras	12.00	3.85			13.75	4.02			0.39
Oraciones	19.87	3.56			17.28	5.25			0.27
Lactancia materna			8	(100.0)			2	(25.0)	
Lactancia materna (meses)	9.62	6.78			2.62	4.92			0.01*
Sueño (horas)	7.12	1.88			7.85	2.26			0.50

Continúa...

Antecedentes hereditarios									
Trastornos psiquiátricos			4	(50.0)			0	(0)	0.01**
Trastornos neurológicos			2	(25.0)			2	(25.0)	1.00
Discapacidad física o mental			1	(12.5)			1	(12.5)	1.00
Antecedentes clínicos									
Enfermedades actuales			3	(37.5)			4	(50.0)	0.64
Accidentes			0	(0)			1	(12.5)	0.33
Tratamiento actual			4	(50.0)			1	(12.5)	0.12
Hospitalizaciones			3	(37.5)			2	(25.0)	0.61
Alergias			4	(50.0)			2	(25.0)	0.33
Caídas			1	(12.5)			1	(12.5)	1.00

M = Media; D.E. = Desviación Estándar; n = Tamaño de la muestra; * = $p < .05$; ** $p < .001$

En lo que se refiere al rendimiento intelectual, no se hallaron diferencias entre grupos en el CI total ni en el verbal en la prueba WAIS III, pero sí en el CI de ejecución (CI manipulativo [CIM]), en el que el grupo caso obtuvo un promedio de 97.87 (D.E. = 5.64), mientras que en el grupo control fue de 109.50 (D.E. = 8.05) ($U = 6.500$, $z = -2.68$,

$p < 0.05$) (Tabla 3). En lo que respecta a los diferentes índices obtenidos de la prueba (Índice de comprensión verbal, Índice de memoria de trabajo, Índice de organización perceptiva e Índice de velocidad de procesamiento) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 3. Puntuaciones totales de la Escala Wechsler para Adultos.

INSTRUMENTOS	Controles (n = 8)			Casos (n = 8)			U	p
	n	M	D.E.	n	M	D.E.		
WAIS Escala Total		107.13	15.06		95.88	12.11	18.000	0.141
WAIS CI Verbal		101.37	14.29		94.00	13.61	19.000	0.296
WAIS CI Ejecución		109.50	8.05		97.87	5.64	6.500	0.007*
WAIS Comprensión Verbal Escalar	8	80.25	42.17	7	68.50	45.76	25.000	0.462
WAIS Organización Perceptual Escalar		84.38	41.72		63.50	39.55	17.500	0.126
WAIS Memoria de Trabajo Escalar		75.63	39.37		62.25	37.35	18.500	0.269
WAIS Velocidad de Procesamiento Escalar		82.88	48.46		66.75	47.93	21.500	0.269

M = Media; D.E. = Desviación Estándar; n = Tamaño de la muestra; * = $p < .05$; U = U de Mann Whitney.

Se analizaron las subpruebas tomando en cuenta las puntuaciones normalizadas, así como los tipos de error encontrado (errores totales, error de desconocimiento y error de aproximación) y los tiempos

totales de ejecución. Por motivos de espacio, en la Tabla 4 únicamente se reportan las pruebas en las que se hallaron diferencias significativas.

Tabla 4. Subpruebas del WAIS-A en las que se hallaron diferencias significativas entre casos y controles.

Escala	Subpruebas	Controles (n = 8)	D.E.	Casos (n = 8)	D.E.	p
Escala de ejecución	WAIS Figura Incompleta Normalizado	12.38	2.06	9.00	3.42	0.043*
	WAIS Diseño con Cubos Tiempo Total	442.75	143.48	572.68	90.37	0.040*
	WAIS Diseño con Cubos Tiempo Promedio	31.80	10.44	41.83	6.35	0.040*
Escala verbal	WAIS Retención de Dígitos Normalizada	10.88	1.88	8.29	1.76	0.017*
	WAIS Retención de Dígitos Orden Inverso	6.37	1.30	4.14	1.18	0.007*

D.E. = Desviación Estándar; n = Tamaño de la muestra; * = $p < .05$; ** $p < .001$.

DISCUSIÓN

El presente estudio se efectuó con la finalidad de analizar si había diferencias significativas en el funcionamiento cognoscitivo entre los hijos de madres sometidas a trasplante renal antes del embarazo, expuestos *in utero* al tratamiento inmunosupresor y que ahora son mayores de 16 años de edad, y los de aquellas que no lo estuvieron.

Con base en los resultados obtenidos en esta investigación se llegó a las conclusiones que se detallan abajo.

Dichos resultados no mostraron diferencias significativas en el CI total de unos y otros; de hecho, ambos grupos mostraron un rango promedio normal. Tal información coincide con los resultados de investigaciones anteriores referentes al CI de niños que cursaron en estas condiciones (Longgen *et al.*, 2014; Nulman *et al.*, 2010). Sin embargo, este es el primer estudio enfocado en la población adolescente y adulta con tales características. Es importante señalar que, de las 1,085 pacientes captadas a lo largo del estudio, solo ocho tenían hijos mayores de 16 años, siendo los demás menores, entre 4 a 16 años, dato que refleja un aumento de la población que se somete a un trasplante renal y que después cursa un embarazo. La población estudiada en este trabajo fue justamente los hijos de esas primeras mujeres que decidieron embarazarse después del trasplante, no obstante los riesgos que eso conlleva.

Se desconoce en cuántas de estas mujeres el embarazo no llegó a término, o cuántos de sus hijos sufrieron complicaciones que los excluyeron del estudio; sin embargo, es posible afirmar que aquellos que fueron la población objetivo (esto es, que no padecieron complicaciones que afectaran el sistema nervioso central) exhibieron un funcionamiento intelectual global similar a los hijos de mujeres sanas.

Sin embargo, cuando se realizó el análisis por escalas, se encontró que el CI de ejecución en el grupo caso obtuvo una puntuación significativamente menor que el grupo control, lo que indica un menor rendimiento en tareas que no requieren el uso de habilidades verbales, sino más bien de la percepción visual y la manipulación de objetos.

En las subpruebas del WAIS-III se encontraron diferencias significativas en la subprueba de figuras incompletas, en las que hubo una disminución en la puntuación del grupo caso, lo que indica un menor rendimiento en percepción y organización visual, así como en la capacidad de discriminar entre lo esencial y lo accesorio.

Aunque en la puntuación total de la subprueba de diseño con cubos ambos grupos tuvieron un rendimiento equivalente, en promedio el grupo caso completó la actividad dos minutos después que el grupo control. Este resultado muestra que la velocidad de procesamiento fue menos eficiente, aunque también puede asociarse a una menor coordinación visomotriz, percepción, capacidad de análisis, síntesis, lógica y razonamiento. Las puntuaciones de retención de dígitos en orden directo e inverso fueron menores en el grupo caso, lo que pone de manifiesto una menor atención y una memoria de trabajo más pobre.

Estos datos coinciden con los resultados del estudio efectuado en China por Longgen *et al.* (2014), en el que se halló una mayor proporción de personas con CI debajo de lo normal (8.9%) en hijos expuestos, en comparación con 1.7% de los no expuestos, así como con los resultados de la investigación llevada a cabo en México por Morales *et al.* (2017), en los que se encontró una diferencia significativa en el tiempo de ejecución en la subprueba de casa de animales (para niños en edad preescolar), que fue mayor en el grupo de niños expuestos, lo que muestra una velocidad de procesamiento menos eficiente en la memoria de trabajo visoespacial.

Este menor rendimiento en tareas manipulativas y específicas relacionadas con la atención y velocidad de procesamiento pudiera implicar una asociación con la exposición a la inmunosupresión *in utero*. Sin embargo, dada la naturaleza transversal del estudio, no se dispone de datos que confirmen esta aseveración. Otras hipótesis asociadas a tal disminución tienen que ver con otras situaciones propias de un embarazo de alto riesgo, como es el caso de un embarazo en una mujer trasplantada (mayor ansiedad de la madre, mayor índice de prematuridad, etc.).

Debe subrayarse que en este trabajo se controlaron variables asociadas al desarrollo, por lo que los grupos caso y control se parearon por peso y talla al nacer; se incluyó también a prematuros en el grupo control y a personas del mismo nivel sociocultural que el grupo de estudio. Así, las muestras fueron homogéneas y no se hallaron diferencias significativas en dichas variables, ni tampoco en cuanto a edad, nivel socioeconómico, duración del embarazo y nivel de escolaridad.

Un dato relevante fue que las madres de ambos grupos alcanzaron en promedio una puntuación en el BDI-II que las ubica en una sintomatología leve (sin haber diferencias significativas entre los grupos). Se desconoce desde hacía cuánto tiempo estaba presente dicha sintomatología, pero puede ser un factor que influya en la crianza de haber surgido durante la infancia de sus hijos.

En promedio, las mujeres trasplantadas se embarazaron seis años después de la intervención, sin haber sufrido rechazo, lo cual entra dentro del tiempo y la condición que indica la teoría y la Sociedad Americana de Trasplantes para que se lleve el embarazo de forma óptima y sin presentar problemas tanto en el producto como en el órgano (Mckay y Josephson, 2006; Ortega *et al.*, 2007; Pallardó, 2008).

Respecto al tratamiento inmunosupresor, todas las pacientes habían recibido prednisona, 75% azatioprina y 37.5% ciclosporina. No existe evidencia de que la prednisona sea teratogénica, por lo que la U.S. Food and Drug Administration (FDA) la clasifica en la categoría C, esto es, que no se puede determinar el riesgo en humanos. Desde el punto de vista teórico, los inhibidores de la calcineurina podrían alterar el sistema inmune del infante, pero no existen reportes que apoyen tal afirmación (Ponticelli y Moroni, 2018). En cuanto a la azatioprina, tampoco se ha hallado aún evidencia suficiente de que la exposición a la misma durante el embarazo se asocie con malformaciones congénitas o abortos espontáneos, pero el número de casos reportados todavía no es suficiente como para detectar un aumento pequeño en las líneas base de la población general. Recientemente se ha sugerido que pudiera haber un ligero riesgo de padecer defectos atriales o septales ventriculares. También hay algunos reportes de riesgo de retar-

do en el crecimiento intrauterino o de inmunosupresión, pero se desconoce la incidencia de estos eventos (Natekar, Pupco, Bozzo y Koren, 2011). En cuanto a la ciclosporina, en un metaanálisis llevado a cabo por Bar-Oz, Hackman, Einarson y Koren (2001) para indagar si la exposición a este fármaco durante el embarazo se asociaba con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, embarazo pretérmino o bajo peso al nacer, se halló que la prevalencia general de malformaciones en este grupo no varió sustancialmente de la reportada para la población general. La razón de momios para prematuridad no alcanzó la significancia estadística, aunque la prevalencia reportada fue de 56.3%. Los autores concluyen que la ciclosporina no parece ser un teratógeno humano importante, pero que es posible que esté asociado con altas tasas de prematuridad. Cabe destacar que dos de las mujeres reportaron haber consumido micofenolato de mofetil en algún momento del embarazo, el cual es un inmunosupresor del que sí se conocen bien sus efectos teratogénicos, especialmente si la exposición es mayor a las siete semanas (Hoeltzenbein *et al.*, 2012). Se ignora si estos casos ocurrieron porque las mujeres se embarazaron de manera no intencional y tenían el micofenolato dentro de su esquema, ni tampoco el tiempo de exposición al mismo.

Hay que subrayar que esta investigación no está exenta de limitaciones. La primera de ellas se relaciona con su naturaleza transversal, por lo que no es posible establecer relaciones causa-efecto. Para próximos trabajos se podrían conformar cohortes en las que se haga un seguimiento de todas las mujeres trasplantadas que deciden embarazarse y se analice prospectivamente lo que sucede con su progenie, tanto desde el punto de vista físico como cognoscitivo y emocional.

Por otro lado, se reconoce que el tamaño de la muestra es pequeño, lo que no permite establecer conclusiones definitivas ni hacer generalizaciones. Sin embargo, el estudio de los hijos de mujeres trasplantadas es relativamente nuevo y el reclutamiento de los pacientes constituye todo un reto, ya que en México no se cuenta con un registro nacional que dé seguimiento a los pacientes trasplantados. Es por ello que se decidió que la revisión fuera multicéntrica.

Otra limitación fue que no se pudo tener acceso a los archivos de las pacientes y de sus hijos, por lo que la información específica correspondiente a la función renal durante el embarazo quedó sujeta al recuerdo de aquellas.

En conclusión, estos resultados sugieren que no existen diferencias en el rendimiento intelectual global entre los hijos mayores de 16 años de mujeres trasplantadas expuestos a inmunosu-

presión, pero sí un menor funcionamiento en el grupo caso en el CI de la subprueba de ejecución, específicamente en las tareas relacionadas con la atención visual y auditiva, la memoria de trabajo auditiva y la velocidad de procesamiento. En las siguientes investigaciones se considera importante confirmar estos resultados a través de pruebas neuropsicológicas que evalúen las funciones ejecutivas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el soporte de las instituciones participantes. El presente estudio contó con el apoyo de Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACyT (SALUD- 2013-1-202776).

Citación: Pérez A., R., Caballero A., G., Angulo D., A., Niebla C., A., Alberú G., J., Morales B., L.E. y Sánchez R., S. (2022). Funciones cognoscitivas en hijos de mujeres con trasplante renal expuestos a inmunosupresores durante la etapa prenatal. *Psicología y Salud*, 32(2), 227-237. <https://doi.org/10.25009/pys.v32i2.2744>.

REFERENCIAS

- Bar-Oz, B., Hackman, R., Einarson, T. y Koren, G. (2001). Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*, 71, 1051-1055. Doi: 10.1097/00007890-200104270-00006.
- Beck, A.T., Steer, R.A. y Brown, G.K. (2006). *BDI-II. Inventario de Depresión de Beck*. Buenos Aires: Paidós.
- Hernández, A. (2008). *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández S., R., Fernández C., C. y Baptista L., P. (2010). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Hoeltzenbein, M., Elefant, E., Vial, T., Finkel-Pekarsky, V., Stephens, S., Clementi, M. y Schaefer, C. (2012). Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158(3), 588-596. Doi: 10.1002/ajmg.a.35223.
- Lascarez, S., Vélez, A., Sánchez, S., Orozco, G. y Cruz, F. (2013). ¿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. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 2(3), 107-114.
- Longgen, X., Peng, H, Yong, L., Hongwei, W., Yirong, Y., Feng, Q., Wanling, P., Ligong, T., Jing, F., Xiaofeng, Z. y Youhua, Z. (2014). Study on the effect of kidney transplantation on the health of the patients' offspring: A Report on 252 Chinese Children. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 68. Doi: 10.1007/s12013-013-9685-6.
- López R., H. (2009). *Los niveles socioeconómicos y la distribución del gasto*. México: Instituto de Investigaciones Sociales. Recuperado de <http://www.amai.org/NSE/NivelSocioeconomicoAMAI.pdf>.
- McKay, D.B. y Josephson, M.A. (2006). Pregnancy in recipients of solid organs —effects on mother and child. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1281-1293. Doi: 10.1056/NEJMr050431.
- Morales B., L., Alberu, J., Mancilla U., E., Vélez G., A., Espinoza P., R., Cruz S., J., Parra M., R., Parra Á., I., Flores N., G., Caballero A., G., Niebla C., A., Pérez A., R., Angulo D., A., Lascarez, S. y Sánchez R., S. (2017). Intellectual performance of kidney transplant recipients' offspring: a cross-sectional, multicenter study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(4), 542-549.
- Natekar, A., Pupco, A., Bozzo, P. y Koren, G. (2011). Safety of azathioprine use during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 57(12), 1401-1402.
- Nulman, I., Sgro, M., Barrera, M., Chitayat, D., Cairney, J. y Koren, G. (2010). Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Pediatric Drugs*, 12(2), 113-122.

- Ortega, F., Arias, M., Campistol, J.M., Matesanz, R. y Morales, J.M. (2007). *Trasplante renal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Pallardó, L.M. (2008). *Embarazo y trasplante renal: luces y sombras*. Valencia (España): Servicio de Nefrología.
- Ponticelli, C. y Moroni, G. (2018). Fetal toxicity of immunosuppressive drugs in pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 552. Doi: 10.3390/jcm7120552.
- Romero A., F., Ayala M., J.A. y Jiménez S., G. (2008). Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal. *Ginecología y Obstetricia de México*, 76(11), 643-651.
- Sattler, J. (2010). *Evaluación infantil: fundamentos cognitivos* (vol. 1, 5a ed.). México: El Manual Moderno.
- Sgro, M.D., Barozzino, T., Mirghani, H.M., Sermer, M., Moscato, L., Akoury, L., Koren G. y Chitayat, D.A. (2002). Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology*, 65(1), 5-9. Doi: 10.1002/tera.1092.
- Wechsler, D. (1998). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (4th. ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson.
- Wechsler, D. (2003). *La Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos. Manual de Aplicación*. México: El Manual Moderno.