



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES EN PSICOLOGÍA

MEMORIA DE TRABAJO EN NIÑOS EXPUESTOS A
INMUNOSUPRESORES DURANTE EL EMBARAZO
POST-TRASPLANTE RENAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUROPSICOLOGÍA

PRESENTA:

DULCE DANIELA LÓPEZ CARRILLO

DIRECTORA: DRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, U.N.A.M.

COMITÉ: DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, U.N.A.M.
DRA. SOFÍA SÁNCHEZ ROMÁN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, U.N.A.M.
DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTÍZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, U.N.A.M.

CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Capítulo 1 “Memoria de Trabajo”

1.1	Modelo Multicomponente.....	5
1.2	Modelo de Recursos Compartidos Basados en el Tiempo.....	10
1.3	Modelo de Facetas Múltiples.....	14
1.4	Correlatos Neuroanatómicos.....	16
1.5	Evaluación de la Memoria de Trabajo.....	21
1.6	Evaluación de Memoria de Trabajo en niños.....	22

Capítulo 2 “Embarazo Post-trasplante Renal”

2.1	Embarazo y Trasplante Renal.....	29
2.2	Riesgos Fetales Potenciales.....	32
2.2.1	Complicaciones asociadas al Parto Prematuro y Bajo Peso al Nacer.....	35
2.3	Comunicación Materno-fetal.....	37
2.4	Tratamiento Farmacológico.....	39
2.5	Lactancia y Consideraciones Postparto.....	46

Capítulo 3 “Inmunosupresión, Neurodesarrollo y Cognición”

3.1	Inmunosupresores y Sistema Inmunológico.....	49
3.2	Sistema Inmunológico y Neurodesarrollo.....	53
3.3	Alteraciones en el sistema inmunológico y su efecto sobre el sistema nervioso.....	57

Capítulo 4 “Método”	
4.1. Justificación.....	65
4.2. Objetivo General.....	66
4.3. Objetivos Específicos.....	66
4.4. Hipótesis.....	67
4.5. Variables.....	67
4.6. Participantes.....	68
4.7. Instrumentos.....	70
4.8. Procedimiento.....	70
4.9. Análisis Estadístico.....	72
Capítulo 5 “ Resultados”.....	73
Capítulo 6 “Discusión”.....	78
Capítulo 7 “Conclusión”.....	86
Capítulo 8 “Limitaciones y Sugerencias”.....	88
Capítulo 8 “Referencias”.....	89

RESUMEN

Introducción: La memoria de trabajo permite mantener y manipular información para completar una tarea y se ha relacionado con el funcionamiento del lóbulo frontal el cual es susceptible a cambios ocurridos desde el neurodesarrollo. Las mujeres con trasplante renal deben consumir inmunosupresores aún durante el embarazo manteniendo un esquema de entre dos y tres fármacos. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la exposición a un inmunosupresor durante la gestación y alteraciones en regiones frontales. Las investigaciones que han explorado los procesos cognitivos de niños expuestos a inmunosupresores a través de escalas de inteligencia no han reportado alteraciones.

Objetivo: Explorar el desempeño de niños expuestos a inmunosupresores durante el embarazo en tareas de Memoria de Trabajo. **Método:** Participaron 16 niños expuestos a inmunosupresores durante el embarazo y 16 niños no expuestos. Se aplicó la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños, retomando las subpruebas del Índice de Memoria de Trabajo para analizar el span, el tiempo, los tipos de error. Un análisis observacional para registrar el uso del ensayo articulatorio y una entrevista a las madres para obtener datos clínicos y sociodemográficos. **Resultados:** Ambos grupos fueron homogéneos en las variables de edad, género, escolaridad, lateralidad, duración del embarazo y peso al nacer, con diferencias significativas en la variable lactancia [$\chi^2 (1, N=32) = 24.50, p < 0.001$]. No se reportaron diferencias significativas en el Índice de Memoria de Trabajo, así como en los análisis que exploraron el span, tiempo o tipos de error. Respecto al tipo de estrategia únicamente se encontraron diferencias en el uso del ensayo articulatorio en la subprueba de sucesión de números y letras [$\chi^2 (1, N=32) = 6.788, p < .05$], siendo el grupo de niños expuestos (87.5%) quienes la utilizaron con mayor porcentaje. **Discusión.** Las diferencias en la variable lactancia coincide con la literatura ya que se suele contraindicar medicamento por la posible transmisión del inmunosupresor. Las diferencias en el uso del ensayo articulatorio en sucesión de números y letras podría relacionarse con la mayor carga cognitiva de la tarea dificultando la alternancia entre el procesamiento y mantenimiento de información de dos categorías distintas requiriendo el repaso por mecanismos externos. **Conclusión:** La presente investigación no encontró diferencias en el desempeño de tareas que exploran la memoria de trabajo, sin embargo, se reportó que los niños expuestos requieren con mayor frecuencia del ensayo articulatorio para resolver la tarea si la carga cognitiva incrementa.

Capítulo 1

MEMORIA DE TRABAJO

El concepto de Memoria de Trabajo (MT) ha sido utilizado dentro del campo de las ciencias cognitivas. Desde la psicología cognitiva, la MT se entiende como un sistema de capacidad limitada que permite mantener, manipular y administrar la información requerida para completar una tarea (Buchsbaum & D`Esposito 2017). Por otra parte, para la psicología experimental, el término se refiere al mantenimiento de información a través del desarrollo de ensayos en un mismo día (Baddeley, 2003). En el ámbito de la inteligencia artificial se aplica al componente, que se asume como el responsable del mantenimiento de la producción (Baddeley, 2000). A pesar de las diferentes definiciones, el utilizado por la psicología cognitiva se ha retomado en el campo de la neuropsicología y ha sido desarrollado a través de diferentes modelos.

1.1. Modelo Multicomponente

El modelo de mayor aceptación dentro del campo de la neuropsicología propone un procesamiento en paralelo de la información a través de diferentes componentes. Este se conoce como el Modelo Multicomponente de la Memoria de Trabajo y asume a la memoria de trabajo, como un sistema de almacenamiento temporal que juega un rol crucial en las tareas que requieren procesar información (Baddeley, 1981).

La MT implica un sistema de capacidad limitada, necesitando del mantenimiento temporal y manipulación de la información para completar diferentes tareas y procesos

cognitivos como el razonamiento, la comprensión y el aprendizaje. Por esta razón se considera como un proceso que enfatiza su función como un sistema partícipe en la cognición (Baddeley, 1981; 2000).

El modelo subdividió a la MT en cuatro componentes (Ver Fig. 1). El Central Ejecutivo conforma el centro de control del sistema encargado de seleccionar y coordinar el flujo de información y operar los otros sistemas. El Bucle Fonológico se encarga de mantener material verbal. La Agenda Visuoespacial desarrolla una función similar, aunque de material visual o espacial. Por último, se encuentra el Búfer Episódico encargado de manipular la información considerando aspectos espaciotemporales y permite la comunicación con la memoria episódica (Baddeley, 1981; Packiam, Kerr & Langheinrich, 2010).

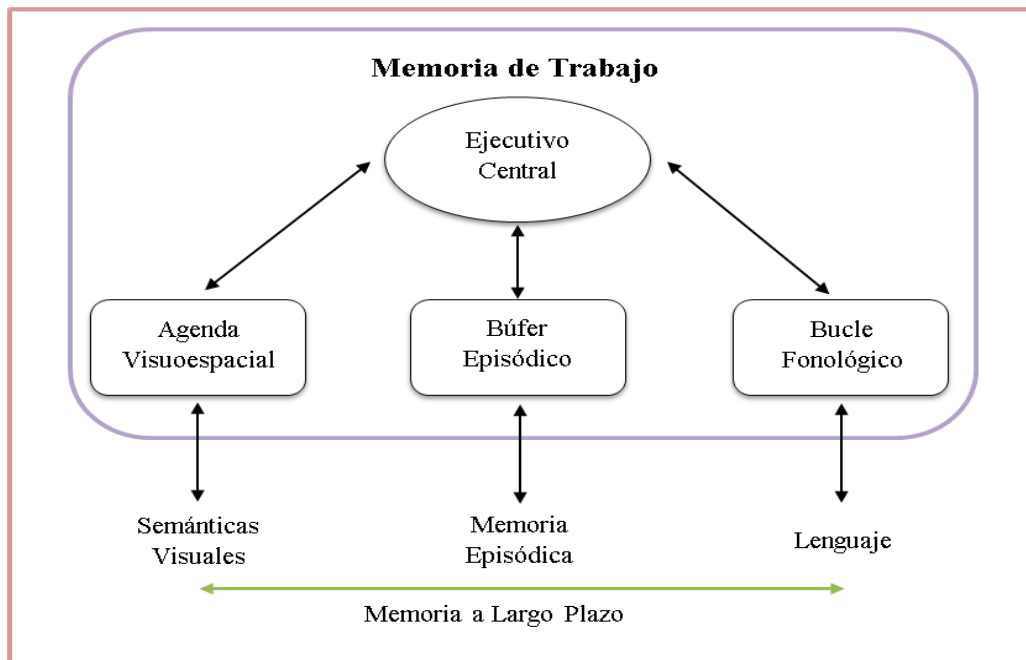


Fig. 1. Modelo Multicomponente de la Memoria de Trabajo. Representación de la interacción entre los subcomponentes y la participación de otros procesos cognitivos. Tomado de Baddeley, 2006.

1.1.1. Bucle Fonológico

Este se encarga de procesar información verbal, almacenando toda la información que puede ser articulada y ha sido el componente más desarrollado (Baddeley, 1981; Camos, Lagner & Barrouillet, 2009). Consta de dos subcomponentes, un almacenamiento de información acústico-fonológica temporal, donde la huella de memoria auditiva decae sobre un periodo de pocos segundos y un sistema de control articulatorio, el cual puede favorecer el mantenimiento de la información evitando su olvido introduciendo la nueva información a través del ensayo subvocal (Baddeley, 1993; 2000). Se asume que se desarrolló sobre la base que envuelve el proceso inicial de la percepción y articulación del lenguaje, por lo que el habla es usada como un recurso para repasar la información (Baddeley, 2006).

El control articulatorio tiene la función de repasar la información que se utilizará durante la tarea, pero su presencia tiene una duración limitada. El mantenimiento de esta información puede ser susceptible al efecto de la similitud y la longitud del estímulo (Baddeley, 1981; Anderson, 1969; Camos, Lagner & Barrouillet, 2009). Las secuencias cortas, de tres dígitos, toman menos tiempo para repasarlos a través del habla, por lo que pueden ser mantenidos con mayor facilidad, por el contrario al aumentar la longitud disminuye el mantenimiento ya que el tiempo promedio para articular incrementa con el número de ítems (Baddeley, 2006; Campoy & Baddeley, 2008).

Este componente se ha relacionado particularmente con dos áreas cerebrales del hemisferio izquierdo, una región entre el lóbulo temporal y el parietal, la área de Brodmann (AB) 40 relacionada con el mantenimiento y el área en lóbulo frontal (el AB 44 y AB 6) relacionada con el ensayo articulatorio (Baddeley, 2006).

1.1.2. Agenda Visuoespacial

Este concepto provee un apropiado marco para integrar el trabajo sobre imaginaria visual con el trabajo sobre las diferencias individuales en la inteligencia espacial. Se conforma de un componente encargado de la información visual y otro que representa la información espacial (Baddeley, 1993). A pesar de esto, se sugiere el análisis de la información por sistemas separados, el primero podría procesar sólo información relacionada con el color, textura o forma, mientras que el segundo procesaría aspectos vinculados con la posición y ubicación (Baddeley, 1981).

Las estrategias de repaso en este componente son menos entendidas, aunque ha quedado clara la participación de la atención (Baddeley, 1998b). Este tipo de memoria se requiere en tareas que contengan información visual o espacial, tal es el caso de los cubos de Corsi, donde la demanda es principalmente espacial, aquí el participante debe recordar la secuencia correcta de los cubos señalados los cuales tendrán una ubicación espacial distinta entre sí. Inicia la tarea señalando dos cubos y va aumentando sucesivamente. El span promedio en adultos en este tipo de tareas es de 5. En el caso del segundo componente se utilizan objetos, exponiendo a los participantes a imágenes con diferentes características solicitando que los recuerden después de algún tipo de interferencia (Baddeley, 2006).

Este componente se vincula con regiones occipitales para el análisis inicial de la información visual, frontales para el análisis integral (Baddeley, 2006). La porción anterior del lóbulo temporal derecho se ha vinculado con el mantenimiento de información visual y para el análisis de las relaciones espaciales se ha vinculado la región dorsal occipitoparietal (Müller & Knight, 2006).

1.1.3. Central Ejecutivo

Este componente es el menos entendido de los tres componentes iniciales, conforma el centro de control e integración para los otros subsistemas. Proporciona la capacidad de coordinar dos o más tareas (Baddeley, 1998b). Se ha propuesto que este componente se subdivide en otros sistemas encargados del control ejecutivo, por lo que podría involucrar la participación de otros procesos como selección, organización y atención (Baddeley, 1998a). En el caso de este último se ha propuesto que el control depende de la supervisión de un sistema atencional el cual es capaz de intervenir, modular hábitos y crear nuevas soluciones (Baddeley, 2006).

De manera general al ejecutivo central se le han adjudicado tres funciones: enfocar la atención disponible a la tarea, dividirla entre los diferentes elementos involucrados y cambiarla hacia nueva información cuando sea necesario (Baddeley, 2003). Anatómicamente se ha relacionado con el lóbulo frontal, de manera particular con la parte ventral y dorsolateral de la corteza prefrontal (Baddeley, 2006).

1.1.4. Búfer Episódico

Es un sistema de mantenimiento temporal, controlado por el central ejecutivo, capaz de integrar información desde varias fuentes. Permite recuperar información de manera consciente, manipulando y modificando cuando fuera necesario para resolver la tarea. De esta manera, el búfer episódico permite mantener la información en episodios, integrándola a través del espacio y potencialmente del tiempo. Atiende a los aspectos ambientales, por lo que tiene componentes perceptuales y se vincula con la creación de nuevas representaciones

cognitivas comunicando con la memoria a largo a plazo que pueden facilitar la resolución del problema (Baddeley, 2000).

Este componente tiene un rol constructivo de relacionar la información agrupándola en chunks o unidades de información, de esta manera un individuo podría mostrar un mantenimiento promedio de 5 unidades, así se presenten letras, palabras u oraciones. También se ha relacionado este componente con las diferencias individuales en la memoria de trabajo al hacer uso de la memoria episódica y a largo plazo (Baddeley, 2006).

Se ha hipotetizado que este componente fue añadido con la finalidad de que el modelo pudiera proporcionar mayor explicación acerca del procesamiento durante la resolución de una tarea y no enfocarse solamente en la modalidad de la información (Grimault, Nolden, Lefebvre, Vachon, Hyde...Jolicoeur, 2014). Aunque es el modelo más conocido, actualmente existen otros modelos que buscan aportar mayor información que complemente la comprensión de la memoria de trabajo.

1.2. Modelo de Recursos Compartidos Basados en el Tiempo

El Modelo de Recursos Compartidos Basados en el Tiempo o TBRS (por sus siglas en inglés) sugiere que la capacidad de procesar y mantener de la memoria de trabajo decrece cuando la cantidad de información incrementa debido a que la huella mnésica del ítem a recordar decrementa con el paso del tiempo. (Barrouillet, Bernardin, Portrat, Vrgauwe & Camos, 2007).

Incluye dos versiones: el TBRS-a, el cual retoma lo propuesto en el modelo multicomponente y sostiene que el mantenimiento de la información mejora con en el ensayo articulatorio y el TBRS-r donde la base es el repaso atencional, es decir, el procesamiento de

la información a través de la atención antes de que el estímulo sea retirado por completo, lo que ayudará a mantener el ítem en la memoria de trabajo (Camos, Lagner & Barrouillet, 2009). A través de estas vías se logrará la exitosa consolidación, entendiéndola como la transformación del input sensorial en una representación más duradera (Bayliss, Bogdanovs & Jarrold, 2015).

Cabe mencionar que la codificación fonológica no es dependiente del proceso de articulación, por lo que esta información se podría considerar una especie de imagen auditiva o como un código articulatorio abstracto lo suficientemente profundo que no puede ser afectado por la articulación. Se ha reportado que el recuerdo fonológico no se ve impedido ante la supresión de la articulación ya que los participantes aún pueden recordar en promedio de tres a cuatro dígitos, sugiriendo la necesidad de asumir una contribución de otras fuentes (Camos, Lagner & Barrouillet, 2009).

La participación de la atención y la proporción de tiempo disponible se denominará carga cognitiva, cuando esta incrementa el repaso atencional se complica, por lo que se puede recurrir al ensayo articulatorio. Es así como la resolución de una tarea dependerá de dos cosas: el tiempo necesario para desarrollar el procesamiento de los componentes de la tarea y el tiempo disponible para su restauración (Barrouillet, Plancher, Guia & Camos, 2013; Gaillard, Barrouillet, Jarrold & Camos, 2011).

El procesamiento de la información según este modelo propone la hipótesis de recursos compartidos. La hipótesis sustenta que el procesamiento y mantenimiento tendrán como base los mismos recursos (Ver Fig. 2). Dependerán de la carga cognitiva, es decir, del tiempo durante el cual se tiene que dirigir y capturar la atención hacia el estímulo presentado

impidiendo llevar a cabo otros procesos centrales. De esta manera, la pérdida de información no sólo se puede relacionar con la atención, sino también con el tiempo que demande la tarea, ya que el procesamiento de larga duración puede resultar en un retraso de la retención reflejado en mayores latencias o una disminución en los ítems evocados. Por otro lado, si la cantidad de información a procesar permanece constante, pero el tiempo incrementa, la carga cognitiva disminuye lo cual resultaría en un mayor mantenimiento de información (Barrouillet, Bernardin, Portrat, Vrgauwe & Camos, 2007; Hutjetz & Oberauer, 2007).

Como consecuencia, la huella de memoria del ítem se difumina cuando el proceso de atención se dirige a nueva información, por lo que este ítem necesitará ser reactivado antes de que desaparezca por completo. Esta reactivación no sólo puede realizarse a través de un proceso de ensayo o repaso articulado, sino que puede llevarse a cabo en un ensayo rápido y encubierto a través de la atención, la cual se dirigirá de manera alterna entre el procesamiento y el mantenimiento (Barrouillet, Bernardin, Portrat, Vrgauwe & Camos, 2007).

Se ha reportado que estos mecanismos pueden trabajar de manera independiente, pero también de manera conjunta ya que ambas operan sobre huellas mnésicas semejantes, las cuales probablemente son multimodales, conteniendo características fonológicas y además ortográficas, visuales, espaciales y semánticas (Camos, Lagner & Barrouillet, 2009).

Este modelo sugiere que el mantenimiento en la memoria de trabajo dependerá del uso del repaso atencional o del ensayo articulatorio como estrategias para el mantenimiento de la información, en el primer caso se considera una estrategia que recurre a procesos centrales y en el segundo a aspectos periféricos (Gavens & Barrouillet, 2004).

En un estudio dirigido por Raye (2007) se exploró el correlato anatómico del repaso atencional a través fMRI mediante la presentación de una lista de palabras que tenían que evocar, la interferencia varió en tres condiciones, la primera fue repetir las palabras anteriormente presentadas, en la segunda se solicitó leyera palabras nuevas y por último se solicitó que únicamente observara un punto en la pantalla, condición de repaso atencional. En esta última se detectó la activación de la región dorsolateral izquierda y el giro frontal medio.

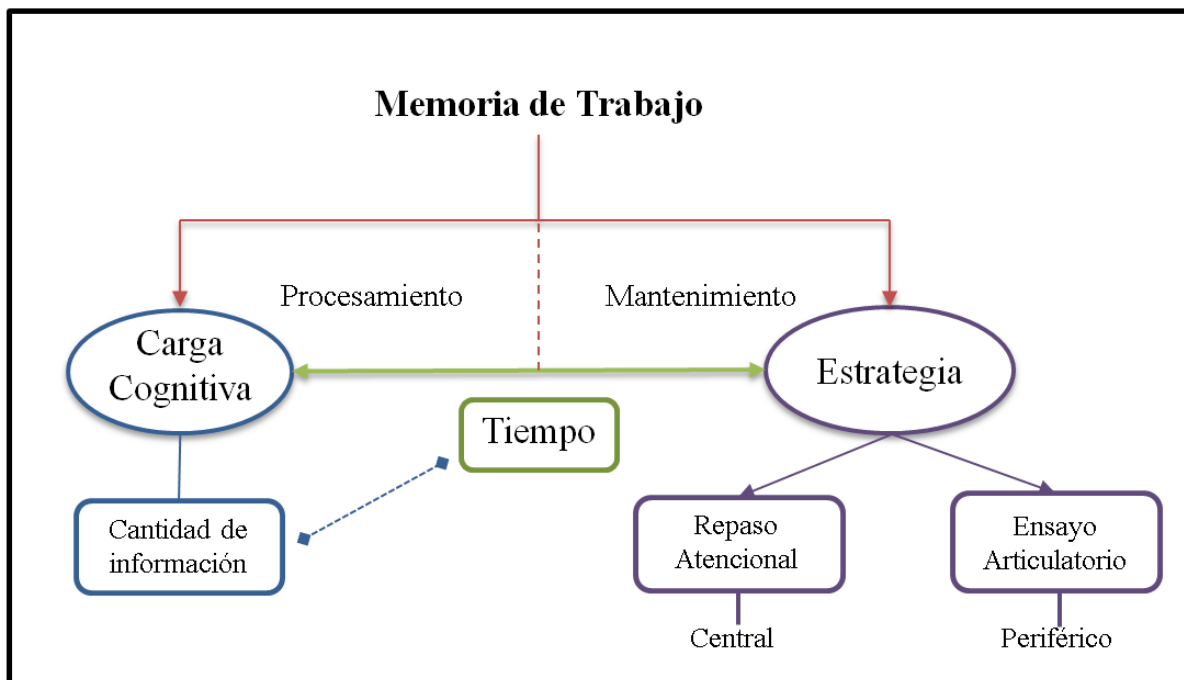


Fig. 2. Modelo de Recursos Compartidos Basados en el Tiempo. Representación del procesamiento y mantenimiento de información en la Memoria de Trabajo. Basado en Barrouillet, Bernardin, Portrat, Vrgauwe & Camos, 2007.

Las personas y otros animales difieren no solo en la eficacia de los mecanismos específicos para resolver una tarea, sino también en la frecuencia con la que mecanismos particulares son reclutados. De esta manera el uso de estrategias como el repaso atencional o

el ensayo articulatorio, variará en cada individuo dependiendo sus características particulares (Unsworth, Brewer & Sillers, 2007).

1.3. Modelo de Facetas Múltiples

Este modelo define a la Memoria de Trabajo como un set de factores limitados para el desarrollo de tareas cognitivas complejas y puede ser diferenciada acorde a dos dimensiones o facetas (Ver Fig. 3). Una relacionada con el contenido del dominio y la otra relacionada con la función cognitiva. La faceta del contenido asume dos amplias categorías: la encargada del material visuo-espacial y la relacionada con el material numérico-verbal, tal como lo divide el modelo multicomponente. La faceta funcional se subdivide en tres niveles que en conjunto cubren las funciones atribuidas a la memoria de trabajo: procesamiento y mantenimiento simultáneos, integración relacional y supervisión (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2003).

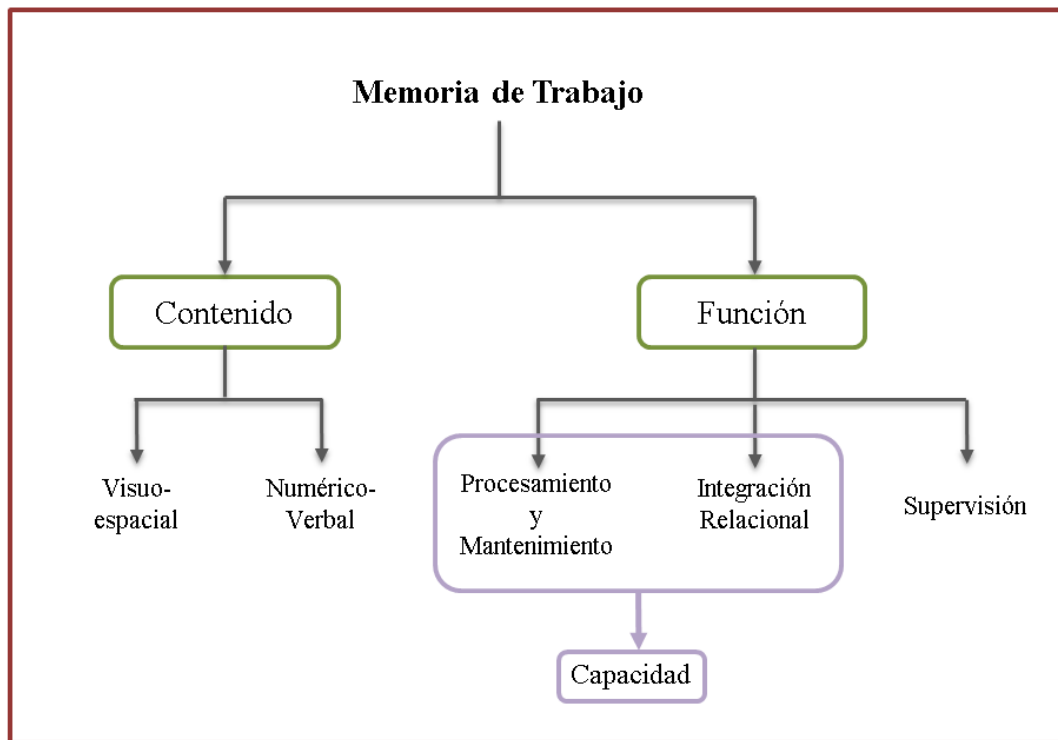


Fig. 3. Modelo de Facetas Múltiples. Representación de las facetas y niveles durante la ejecución de la Memoria de Trabajo. Basado en Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2003.

El procesamiento y mantenimiento simultáneo se entiende como la retención de nueva información presentada brevemente durante periodos de tiempo en que la información no está presente. La integración relacional sirve para construir, integrar y coordinar nuevas relaciones entre elementos. Por último la supervisión, también referida como procesamiento ejecutivo, involucra el monitoreo del proceso cognitivo y la acción que se está realizando, la activación selectiva de la representación relevante y la supresión de distractores. Las dos primeras facetas constituyen la Capacidad de la Memoria de Trabajo (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2003; 2008; Oberauer & Lewandowsky, Farrell, Jarrold & Gaves, 2012).

El procesamiento y mantenimiento puede ser explorado a través de la evocación, dificultades en este nivel podrían resultar en la pérdida de información. Por su parte, la evaluación de la integración relacional puede ser a través de tareas que requieran comparar información o agrupar diferentes elementos, dificultades en el nivel de integración se verían reflejadas en errores en la relación entre elementos alterando el orden correcto. Por último, para evaluar el nivel de supervisión se han utilizado tareas que demanden alternancia (Bastian, Oberauer, 2013).

En el nivel de integración se ha propuesto que existe una relación entre la información verbal y espacial, esta asociación puede involucrarse en tareas donde la información verbal deba ser recordada respetando cierto orden donde los ítems deban tener una localización o posición particular (Cowan, Sauls & Morey, 2006; Oberauer & Lewandowsky, Farrell, Jarrold & Gaves, 2012).

En conjunto, estos modelos nos permiten comprender el funcionamiento de la memoria de trabajo al postular tres aspectos principales: una división a través de componentes que estarán encargados de procesar información particular y mantendrán comunicación con otros procesos cognitivos, el uso de estrategias relacionadas con el mantenimiento de la información utilizadas en consideración de la carga cognitiva que demande la tarea y la comprensión de la capacidad de la memoria de trabajo en función de diferentes niveles de análisis.

1.4. Correlatos Neuroanatómicos.

Desde un punto de vista anatómico se entiende a la MT como un sistema neuronal que provee activación temporal para el mantenimiento de información necesaria mientras se desarrolla una tarea cognitiva compleja. Los primeros estudios que buscaron un correlato anatómico fueron a través de modelos animales mediante monos o ratas. Estos estudios se vieron favorecidos con la introducción de modelos teóricos que explicaran mejor el proceso, al ser el modelo multicomponente el primero en conocerse ha sido el más utilizado en este tipo de estudios (Postle, 2006; Khan & Muly, 2011).

Desde los primeros estudios sobre memoria de trabajo se han sugerido regiones involucradas en este proceso. Actualmente la región que ha recibido mayor énfasis ha sido el lóbulo frontal ya que este se ha involucrado con la MT en todas sus modalidades, no obstante, esta región no es la única relacionada (Baddeley, 1998b; 2000; 2006).

Un estudio en modelo animal observó el efecto de lesionar la corteza prefrontal dorsolateral o la corteza temporal inferior anterior de monos sobre la ejecución de una tarea de respuesta demorada consistente en la presentación de un objeto el cual era retirado y

después de un periodo de demora largo (90s) o corto (10s) debían identificarlo en un grupo con baja interferencia (un objeto extra) o alta (más de tres objetos). Lo que reportaron fue que en el caso de los monos con lesión dorsolateral no hubo dificultades para identificar el objeto en el grupo de baja interferencia y demora larga, pero sí las presentaron cuando la interferencia fue alta y la demora corta. En el caso de aquellos con lesión en corteza temporal el resultado fue opuesto. Ellos sugieren que el mantenimiento de información se relaciona con la corteza que se encarga del análisis perceptual, en este caso la corteza temporal, mientras que el monitoreo y las representaciones mnemónicas múltiples se llevan a cabo en la corteza prefrontal (Petrides, 2000).

A través de estudios de neuroimagen se ha identificado la participación de la región anterior del lóbulo frontal conocida como corteza prefrontal en procesos cognitivos que incluyen la selección, organización, manipulación y monitoreo de información, todos son cruciales en una exitosa MT según los tres modelos (Schlichting & Preston, 2015).

En otra investigación utilizaron un ejercicio de igualación a la muestra, primero mostraron una serie de estímulos visuales agrupados en dos categorías identificadas con una letra (A o B). Posteriormente se mostró la imagen seguida de la letra y el participante debía indicar si la imagen sí pertenecía a esa categoría o no. A través de fMRI reportaron la participación de la corteza prefrontal dorsolateral, del giro medio e inferior del lóbulo frontal, la corteza parietal inferior y el giro angular durante la resolución de la tarea (Braunlich, Gomez & Seger, 2015).

En estudios animales, aparte de regiones frontales, se ha resaltado la participación del hipocampo, sin embargo, en estudios con humanos su participación no ha quedado clara. Esta

diferencia se justifica con el modelo empleado ya que esto se ha observado principalmente en el estudio con ratas y éstas son muy dependientes de las funciones vinculadas al hipocampo, mientras que en los humanos la cognición requiere gran participación de la corteza prefrontal. Uno de los paradigmas usados con gran frecuencia en modelos animales donde utilizan ratas es el laberinto de Morris, consistente en localizar una plataforma dentro de una tina con agua opaca apoyándose de estímulos visuales externos a través de una serie de ensayos donde se espera que el tiempo por ensayo disminuya. Se considera un paradigma para explorar MT en animales ya que demanda un mantenimiento de información en el medio y su manipulación para resolver la tarea en función del tiempo (Nakako, Murai, Ikejiri, Ishiyama, Taiji & Ikeda, 2013).

Las regiones involucradas durante la resolución de una tarea de MT dependerán de la modalidad de la información. En el caso de la información auditiva se ha reportado la participación del giro superior temporal y su comunicación con la corteza prefrontal dorsolateral. Si la información es verbal habrá predominio izquierdo y se reporta también la participación de la corteza parietal inferior (Barbas, 2009).

Un estudio dirigido por Grimault (2014) se interesó por las regiones que participan durante la resolución de una tarea consistente en la presentación de dos secuencias de sonidos con un intervalo de silencio entre ambas y el participante debía resolver si eran iguales o diferentes. A través de un análisis de localización centrado en la actividad cerebral donde la amplitud de la actividad cambió ante la resolución efectiva de la tarea se reportó participación bilateral de la corteza parietal superior (BA 5, 7), del giro frontal superior izquierdo (BA 9), giros precentral, medial e inferior frontales bilaterales (BA 6, 10, 44, 46), giro temporal

medial bilateral (BA 39), del giro temporal superior izquierdo (BA 22, 22) y del giro temporal inferior derecho (BA 37).

Por otro lado, la investigación dirigida por Schulze (2011) exploró por medio de fMRI las regiones involucradas durante el procesamiento y mantenimiento de información auditiva entre músicos y no músicos, mostrando secuencias de 5 tonos y tenían que identificar si estos eran similares o no teniendo un periodo de demora entre la presentación y la respuesta. Encontraron diferencias significativas en el número de respuestas correctas siendo los músicos los que obtuvieron mejores resultados. También reportaron que durante el periodo de demora se activó el giro frontal superior derecho, la corteza premotora derecha y el surco parietal inferior izquierdo. Los autores sugieren que la participación de la corteza premotora tiene que ver con el repaso de la información auditiva, mientras que el surco parietal interviene en la estructuración de la información y por último la corteza frontal participa en la toma de decisión.

Otro estudio basado en el modelo de facetas múltiples utilizó tareas para explorar los diferentes niveles en la capacidad de la memoria de trabajo, por un lado utilizaron una tarea de recuerdo inmediato de una lista de dígitos, esto para explorar el procesamiento y mantenimiento. Para la integración relacional se les pidió imaginaran una serie de pisos de un edificio y se les fue indicando en desorden algún estímulo particular de cada uno (en el piso 7 hay X, en el piso 2 hay Y, en el piso 5 hay Z), después tenían que reconstruir el edificio evocando en orden ascendente los pisos y mencionando el estímulo particular de cada uno. Para explorar el nivel de supervisión tenían que categorizar figuras geométricas de acuerdo a dos características con periodos de demora. Utilizando electroencefalograma exploraron el correlato neural a través de bandas de frecuencia y reportaron que en las tres

tareas se encontró una correlación positiva con el poder theta (6.5-8 Hz), en las dos primeras tareas esto se reportó en los electrodos ubicados en zonas frontoparietales y en el caso de la tarea de supervisión en regiones frontales en la zona anterior. Estas zonas corresponden a la región frontal dorsolateral bilateral (BA 9, 46), el polo frontal (BA 10, 11), corteza parietal bilateral, aunque predominantemente derecha (BA 39,40) y corteza premotora (BA 6, 8). Los autores concluyen que la corteza prefrontal juega un papel importante en el mantenimiento de la información relacionada a un objetivo, en su integración para construir nuevas relaciones y para monitorear aspectos contextuales. Ellos sugieren que esta sincronización en actividad theta puede jugar un papel importante en la co-activación de diferentes regiones encargadas de los subprocesos necesarios para las funciones de la MT (Langer, Bastian, Wirz, Oberauer & Jancke, 2013).

A nivel neuroquímico, se ha demostrado que un decremento en las catecolaminas en la corteza prefrontal produce deterioro en las tareas de MT. Principalmente se ha vinculado la participación de la dopamina en su familia de receptores D₁, los cuales se encuentran en mayor cantidad en zonas frontales, ya que en modelos animales al suministrar fármacos antagonistas de la familia D₁ se obtienen bajos resultados en tareas de MT, lo cual no se observó ante la administración de antagonistas D₂ (Khan & Muly, 2011).

Otro estudio a través de modelo animal evaluó el tiempo en el que resolvieron el laberinto de Morris un grupo de ratas y encontraron que aquellas que tardaron más tiempo en resolver la tarea mostraron bajos niveles de dopamina en regiones frontales, mientras que aquellos con mejor desempeño visto en periodos de tiempo cortos mostraron niveles altos (Cools & D'Esposito, 2011).

En la Fig. 4 se muestra una representación de los resultados reportados en las investigaciones expuestas en el presente apartado. Se resalta la participación bilateral de la corteza prefrontal y de la corteza parietal inferior. En tareas relacionadas con material audio-verbal se resalta la participación de la corteza temporal auditiva izquierda y en menor proporción se menciona la participación de la corteza premotora y parietal posterior.

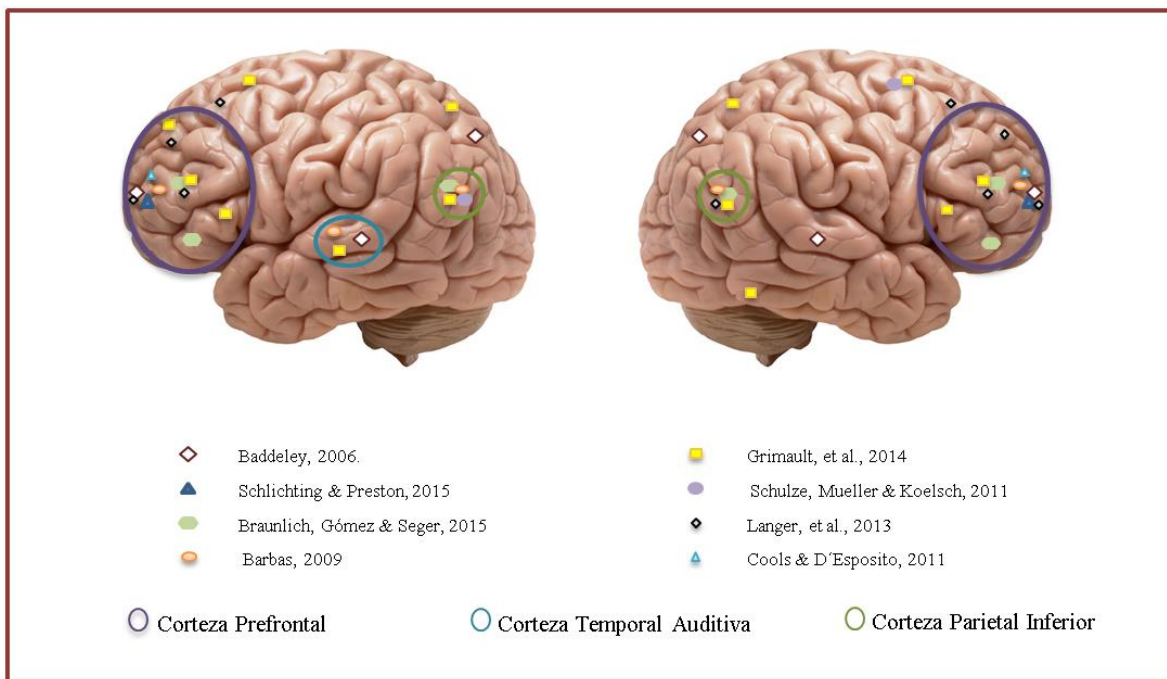


Fig. 4. Correlato Neuroanatómico de la Memoria de Trabajo.

1.5. Evaluación de la Memoria de Trabajo

Las tareas para explorar la memoria de trabajo se pueden dividir en dos grandes grupos: tareas sencillas y tareas complejas, teniendo cada una sus ventajas al momento de la evaluación. Las primeras son las utilizadas con mayor frecuencia para medir este tipo de memoria e involucran la presentación de dígitos o letras que los participantes tienen que

repetir inmediatamente y el número de elementos va incrementando por ensayo (Baddeley, 2006; Oberauer, Lewandowsky, Farrell, Jarrold & Gaves, 2012).

Por otro lado, las tareas complejas consisten en la presentación de la lista de ítems para su futuro recuerdo y existe algún tipo de interferencia durante el procesamiento. El tipo de interferencia puede variar, en algunos casos se usa la repetición de una palabra por cierto tiempo, una tarea de toma de decisión rápida, supresión articulatoria o el conteo del 1 al 5 (Towse, Hitch & Hulton, 1998; Oberauer & Lewandowsky, 2014). Este tipo de tareas proporcionan evidencia del efecto de la interferencia, lo que de acuerdo con el modelo TBRS impactará en la carga cognitiva resultando en un pobre recuerdo de los elementos objetivo y según el modelo de faces impactarían principalmente a nivel integral y de supervisión (Barrouillet, Plancher, Guida & Camos, 2013; Bastian, Oberauer, 2013).

Ambos tipos nos permiten obtener el span mnésico entendido como una medida de como la información puede ser mantenida temporalmente mientras se desarrolla otra operación. Este es la principal herramienta para explorar la memoria de trabajo, por lo que existen diferentes tareas para valorarlo, tales como el span de conteo, el span de lectura y el span auditivo (Baddeley & Hitch, 2000).

1.6. Evaluación de Memoria de Trabajo en Niños.

Típicamente, el span de memoria auditiva es de 7 +/- 2 dígitos en adultos mientras que en niños el promedio es de 5 +/-2. En el caso del span de memoria visuoespacial el promedio es de 5 (Baddeley, 2000; Chen & Cowan, 2009; Tam, Jarrold, Baddeley & Sabatos, 2010). Este efecto de la modalidad en el span es debido a que la información auditiva es más resistente a la interferencia (Harvey & Beaman, 2007).

El span en niños aumenta con el desarrollo, mostrando diferencias entre edades tempranas y tardías. Esta diferencia fue explorada por el equipo dirigido por Jarrold (2015) evaluando a niños con una edad media de 6 años versus niños con edad media de 8 a través de la presentación de una tarea estándar de recuerdo inmediato. Los elementos se presentaron en una tasa de 1 ítem por segundo, esta presentación “rápida” es un método utilizado para reducir la influencia del uso de estrategias durante la presentación de los elementos ya que suprime el ensayo articulatorio. Ellos reportaron que el grupo de niños más jóvenes lograron recordar entre 4 y 5 ítems, mientras que los niños mayores llegaron a las listas de entre 7 y 9 ítems (Conlin, Gathercole & Adams, 2005).

Se ha sugerido que este incremento en el span de memoria en niños puede relacionarse con el búfer fonológico, argumentando una estrecha relación entre la edad, el span y la tasa con la que el niño puede articular (Baddeley, 1981). Los niños recurren al ensayo articulatorio antes de que puedan adquirir la estrategia del repaso subvocal y apoyarse principalmente en aspectos centrales (Baddeley, 2000).

También se ha sugerido que la memoria de trabajo, a pesar de ser limitada, es un sistema fluido o flexible por lo que su eficiencia puede incrementar con la edad. También se ha sugerido que el desarrollo o maduración en otros procesos como la lectura y el cálculo pueden influir en este incremento (Colin, Gathercole & Adams, 2005; Towse, Hitch & Hamilton, 2008).

Se ha propuesto que el desarrollo en este tipo de tareas son un predictor del desempeño que se tendrá en la evaluación de la inteligencia en adultos y de las habilidades

académicas como la lectura y las matemáticas en niños (Jarrold, Hall, Harvey, Tam, Towse & Zarandi, 2015; Tam, Jarrold, Baddeley & Sabatos, 2010).

Durante la exploración de la MT el tiempo disponible variará dependiendo de la presentación y demanda de la tarea, por lo que no se puede controlar por completo, en especial en tareas donde los participantes tienen que leer o verbalizar durante la codificación o el procesamiento. La presentación de manera auditiva de la información podría disminuir este efecto, por lo que en este caso el tiempo invertido para evocar los ítems en la secuencia correcta es otra variable a considerar durante la evaluación (Gavens & Barouillet, 2004; Tse, Li & Altarriba, 2011).

Por otro lado, otros datos menos analizados son los errores cometidos vinculados con la posición de los elementos al momento de reproducir la serie de ítems, lo cual según el modelo de facetas múltiples implicaría dificultades en el nivel de integración relacional (Tse, Li & Altarriba, 2011; Bastian, Oberauer, 2013).

En el caso particular de la evaluación de la memoria de tipo verbal se ha marcado la existencia de una interacción entre el efecto de la supresión de la articulación y la edad ya que se ha mostrado que los niños de 8 años en adelante muestran el uso de otras estrategias, por lo que la supresión de la articulación no afecta en su desempeño (Baddeley & Hitch, 2000).

Las tareas que demandan el recuerdo de una secuencia de dígitos ofrecen dos ventajas para explorar el búfer fonológico que otras modalidades. La primera de estas es el hecho de que los sujetos pueden recordar literalmente los dígitos y la segunda se refiere a que tanto números como letras exigen una representación lexical por lo que se verían beneficiados de

la articulación de los mismos (Baddeley, 2000; Chassé & Belleville, 2009). Estas tareas también pueden demandar relaciones espaciales, requiriendo que las personas construyan una relación entre los elementos de la serie transformando la información en una representación que será evocada más tarde (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2008).

En la evaluación se ha confirmado la existencia del efecto de similitud fonológica al exponer a participantes a dos listas de palabras variando la similitud y se reportó que en el caso de las fonológicamente similares pudieron recordar el 20%, mientras que al ser diferentes pudieron recordar el 80%. Por otro lado, el efecto de la longitud se evaluó a través de la exposición de listas de palabras monosilábicas y otra con palabras polisilábicas y se encontró que en el primer caso pudieron recordar el 80% mientras que en el segundo sólo el 50% de las palabras (Baddeley, 2006).

Un estudio realizado por Logie y colaboradores (2000) presentó listas de letras con sonidos similares y otra con letras fonológicamente diferentes, teniendo dos grupos para ambas condiciones, uno donde se suprimió el repaso articulatorio y otro donde no. Ellos reportaron que en general los participantes a quienes se les permitió realizar un repaso articulatorio recordaron mayor porcentaje de letras sin importar la similitud fonológica, mientras que en el grupo donde se suprimió el repaso articulatorio se encontraron diferencias significativas considerando el sonido fonético, siendo mayor el porcentaje en las letras diferentes.

La siguiente tabla (Ver Tabla 1) resume las tareas utilizadas en diferentes modelos para evaluar memoria de trabajo.

Tabla1. Tareas utilizadas para evaluar Memoria de Trabajo.

Sujetos	Tarea	Autor (es) y Año.
Investigaciones con modelos animales	De respuesta demorada	Petrides, 2000
	Igualación a la muestra (estímulos visuales)	Braunlich, Gomez & Seger, 2015
	Igualación a la muestra (estímulos auditivos)	Grimault, 2014
	Laberinto de Morris	Cools & D'Esposito, 2011 Nakako, Murai, Ikejiri, Ishiyama, Taiji & Ikeda, 2013
Investigaciones con humanos	Discriminación auditiva	Schulze, 2011
	Evocación de estímulos auditivos (dígitos)	Langer, Bastian, Wirz, Oberauer & Jancke, 2013
Investigaciones con niños	Supresión del ensayo articulatorio	Conlin, Gathercole & Adams, 2005
	Repetición de dígitos o letras	Logie, et. al., 2000.
	Escalas de Inteligencia Wechsler	Logie, Del Sala, Wynn & Baddeley, 2000; Harvey & Beaman, 2007; Packiam, Kerr & Langheinrich, 2010

Las tareas de span que han sido utilizadas consisten en un listado de ítems que van entre 1 a 9 en promedio, aumentando un ítem por ensayo, requiriendo de la evocación de todos los elementos en el orden correcto para pasar al siguiente ensayo, en ocasiones se puede tener más de un ensayo con la misma cantidad de ítems (Harvey & Beaman, 2007; Packiam, Kerr & Langheinrich, 2010). Por otro lado, también incluyen tareas donde la evocación del listado tiene que realizarse en diferente orden al presentado durante la codificación y se debe realizar bajo supresión articulatoria. Estas listas consisten principalmente en la presentación de dígitos y letras, por lo que el uso de las Escalas de Inteligencia Wechsler puede considerarse ya que incluyen este tipo de tareas en su evaluación (Logie, Del Sala, Wynn & Baddeley, 2000).

Un estudio donde se utilizan este tipo de escalas mostró que el almacenamiento de dígitos del WISC en idioma galés fue considerablemente menor que en su equivalente en inglés, esto

se puede asociar con que la articulación de los dígitos es más larga en comparación con el inglés, por lo que en una medición suprimiendo la articulación o considerando el tiempo, estas diferencias desaparecen (Baddeley, 1981).

Podemos concluir en que el uso de las tareas que conforman el índice de memoria de trabajo de las Escalas Wechsler es una buena opción para valorar este proceso cognitivo ya que nos permite hacer una valoración por modalidad y obtener el span mnésico. Adicionalmente se pueden explorar otras variables durante la aplicación de estas subpruebas que complementen la evaluación de la memoria de trabajo según los modelos anteriormente expuestos, estas variables pueden ser el tiempo invertido en la tarea, un registro observacional que permita identificar si recurren al ensayo articulatorio durante la resolución, así como la pérdida de información o alteraciones durante la integración de la secuencia.

Debido a que algunas de estas alteraciones pueden ocurrir desde periodos tempranos en el desarrollo, dentro de la neuropsicología ha surgido un campo especializado conocido como neuropsicología infantil, encargado de estudiar las relaciones entre el cerebro y la conducta/cognición dentro de un contexto de un cerebro en desarrollo. Con el surgimiento de este campo las interrogantes respecto al efecto que pueden tener modificaciones durante el desarrollo cerebral en la cognición han incrementado. Estas modificaciones pueden iniciar durante el periodo gestacional ya que es aquí cuando inicia el neurodesarrollo (Rosselli, Matute & Ardila, 2010). Una población de interés son aquellos individuos que estuvieron expuestos a agentes potencialmente fetotóxicos durante su vida intrauterina. Algunos de estos agentes pueden ser fármacos que debe consumir la madre durante su embarazo debido a necesidades médicas. Este tipo de tratamiento es mantenido por varias mujeres entre las cuales se encuentran mujeres sometidas a algún tipo de trasplante ya que deben mantener su

tratamiento incluso durante el periodo gestacional. Particularmente, después de un trasplante renal se ha reportado alta probabilidad de embarazo, durante el cual el feto se verá expuesto a fármacos por lo que es importante conocer los efectos anatómo-funcionales de este tipo de embarazos.

Capítulo 2

EMBARAZO POST-TRASPLANTE RENAL

2.1 Embarazo y Trasplante Renal

El Trasplante Renal es la opción terapéutica de mejor resultado para las personas con enfermedades crónicas renales. La insuficiencia renal crónica ocasiona pérdida de la fertilidad, sin embargo, esta se recupera ya que el ciclo ovulatorio inicia entre los dos y seis meses después de un trasplante exitoso (Atallah, et al., 2015; Mahendran & Barlow, 2014; McKay & Josephson, 2005).

El primer trasplante renal femenino se llevó a cabo en 1950, siendo la donadora la hermana gemela de la paciente. Para 1958 ella dio a luz a un saludable varón con una edad gestacional de 40 semanas y dos años después a una niña. En ambos casos no se reportaron complicaciones. Es importante destacar que en este caso particular la receptora del trasplante no requirió de tratamiento para mantener su función renal (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Armenti, 2011).

Para el 2011 se reportaron 100,000 mujeres receptoras del órgano renal en Estados Unidos, mientras que en Reino Unido 100 de cada mil personas lo necesitaban. En México no se cuenta con una cifra aproximada de cuántas mujeres reciben órgano renal, no obstante, según el Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (SIRNT, 2016) se han realizado más de 2600 trasplantes renales en los últimos años y la mayoría se han llevado a cabo en hospitales del Distrito Federal.

En el pasado, el embarazo era contraindicado por ser sumamente peligroso después de un trasplante renal, especialmente por el riesgo de empeorar la función renal de las mujeres receptoras (Yassae & Moshiri, 2007). La tasa de embarazo en esta población era del 59% en los años 90's, en el año 2000 disminuyó en un 20% y para el 2008 en estados Unidos se reportaron 1200 embarazos y en Reino Unido 800. En la actualidad se estima que el 92% de las mujeres con trasplante renal podrían tener un embarazo a término si siguen cuidados particulares (Atallah, et al., 2015; Josephson & McKay, 2010; Romero, Ayala & Jiménez, 2008; Tendron, Gouyon & Decramer, 2002). Por ello, a las receptoras de trasplante renal se les brinda educación para la salud, enfocada en áreas como el tratamiento inmunosupresor, el riesgo de infecciones, la vida sexual y la posibilidad de futuros embarazos (Pueyo, et. al., 2016).

Cuando se presenta un embarazo en una mujer con trasplante, debe valorarse la seguridad del mismo, considerando los posibles riesgos para la madre, el feto y el órgano trasplantado. Desde el 2005, la Sociedad Americana de Trasplantes recomendó, durante el embarazo, la participación de expertos en trasplantes, profesionales en obstetricia y otros especialistas con el objetivo de minimizar el rechazo del órgano durante y después del embarazo, optimizar la salud materna y buscar un adecuado crecimiento fetal (Liang, et. al., 2015; Blume, et. al., 2014; McKay & Josephson, 2005).

Debido al avance médico se logró que el embarazo después del trasplante renal recibiera mejor pronóstico, sin embargo, sigue considerándose como un embarazo de alto riesgo ya que puede ser más susceptible a complicaciones obstétricas que la población sana (Farr, Bader, Husslein, Györi, Mühlbacher & Margreiter, 2014; McKay & Josephson, 2008).

Se ha recomendado esperar en promedio dos años entre el trasplante y la concepción para disminuir riesgos, en los casos donde se reporte función renal estable el tiempo de espera puede ser de un año. Un embarazo durante el periodo peritrasplante es contraindicado debido a que apenas se está estabilizando la función renal, por lo que hay mayor probabilidad de que la madre sufra hipertensión y el tratamiento es a base de dosis elevadas del fármaco inmunosupresor (Josephson & McKay, 2008; ; McKay & Josephson, 2005).

En el meta-análisis realizado por Deshpande y colaboradores (2011) se analizaron 50 artículos relacionados con embarazo en receptoras de trasplante renal. Ellos reportaron que las madres contaban con una edad materna media de 29 años y el intervalo promedio entre el trasplante y el embarazo fue de 3.2 años. Las madres presentaron hipertensión en un 54.2%, preeclampsia en un 27% y diabetes gestacional en un 8%, lo cual es mayor a lo reportado en población sana. Estas dificultades fueron asociadas con parto prematuro y bajo peso al nacer. También se reportó parto por cesárea en el 56.9% de la población.

Por otro lado, un estudio retrospectivo realizado por Yassae y Moshiri (2007) revisó el curso de 95 embarazos reportados en 75 mujeres receptoras de trasplante renal entre 1996 y el 2001. Encontraron que las mujeres contaban con una edad media de 29.3 años al momento de la concepción y que el tiempo medio entre el trasplante y concepción fue de 41 meses, mientras que el intervalo reportado entre el trasplante y el parto fue de 49.5 meses. El 75.8% de los embarazos concluyeron, mientras que el resto no fueron exitosos debido a aborto espontáneo o terapéutico y muerte fetal. De los embarazos exitosos el 17.89% fueron no planeados y sólo el 26.3% recibieron asesoría antes de la concepción. Los partos se realizaron en un 81.1 % por cesárea y los neonatos presentaron un Apgar medio de 7.9.

En general, se ha planteado que las mujeres receptoras del órgano renal pueden mostrar altas tasas de preeclampsia e hipertensión, principalmente si su embarazo ocurre después de los 30 años. En esta población se reporta que la preeclampsia se presenta en un 30% y la hipertensión en el 50% de la misma, y los efectos que ambas tienen sobre el feto resultan en reducción de la edad gestacional y parto pretérmino (Blume, et al., 2014; Armenti, 2011; Deshpande, et. al, 2011; Josephson & McKay, 2011).

2.2. Riesgos Fetales Potenciales

Se ha reportado que en un embarazo de este tipo existe alto riesgo de un parto prematuro y aproximadamente el 50% de los neonatos muestran bajo peso al nacer. En menor porcentaje se ha reportado restricción del crecimiento intrauterino y reducción de la edad gestacional (McKay & Josephson, 2008).

En un estudio realizado por Farr y colaboradores (2014), se analizaron retrospectivamente datos de mujeres embarazadas después de un trasplante renal. Los datos recuperados incluyeron información obstétrica como el tipo de parto, semanas de gestación y datos sobre el feto. Se obtuvo registro de 10 mujeres, con un total de 13 embarazos de alto riesgo. Se reportaron 6 casos nacidos antes de las 37 semanas, el 67% de los nacimientos fueron por medio de cesárea y el peso medio de los infantes fue de 2430g.

En otro estudio retrospectivo dirigido por Kociszewska (2011) se analizaron 53 nacimientos, 25 de mujeres con trasplante renal y 28 con trasplante de hígado. Todas con régimen individualizado de inmunosupresores. En el grupo de trasplante renal los nacimientos ocurrieron entre la semana 28 y 39, el 64% nació antes de las 37 semanas, mientras que en el segundo grupo ocurrieron entre las semana 33 y 41. El rango de peso del

infante se encontró entre 500-3450 g. y 2410-4100 g. para trasplante renal y de hígado respectivamente.

Una investigación del mismo tipo comparó 53 embarazos de los cuales 25 fueron de tipo renal y 28 de hígado. En ambos grupos hubo alta tasa de parto prematuro, sin embargo, en el primer grupo el 64% nació antes de la semana 37, mientras que en el segundo grupo se reportó el 54% bajo esta condición (Kociszewska, et al., 2011).

Por otro lado, retomando el estudio de Yassae & Moshiri (2007), los neonatos obtuvieron un peso medio de 2385 g debido a que el 62.5% presentó bajo peso al nacer y el 6.3% presentó reducción de la edad gestacional.

En el estudio realizado por Al-Khader y colaboradores (2004) se reportó que de 110 bebés el 64% fueron por parto prematuro y el 28% fue vaginal. De ellos el 50.9% obtuvo un APGAR de 10 y sólo el 10% obtuvieron un puntaje menor a 7.

Por su parte, el estudio dirigido por Sgro (2002) también reportó alta prevalencia de parto prematuro y bajo peso al nacer. En este estudio se analizaron el número de embarazos reportados en la unidad de embarazos en Toronto entre 1988 y 1998. Se reportó un total de 44 embarazos de los cuales 32 fueron exitosos. La edad media de las madres fue de 28 años y el tiempo medio entre el embarazo y el trasplante fue de 5 años. La edad gestacional y el peso al nacer promedio fueron de 36.5 semanas y 2.540g., mientras que en el grupo control fue de 40 semanas y 3.590g., en ambos casos la diferencia fue significativa.

Recientemente se han hecho investigaciones del mismo tipo, una de ellas se realizó por Liang y su grupo de trabajo (2015), ellos identificaron los embarazos registrados en el Hospital General de Singapore entre el 2001 y el 2012 y reportaron 10 embarazos en 9

mujeres entre las 349 receptoras en edad reproductiva. Su edad media al momento de la concepción fue de 34.6 años, 9 embarazos se llevaron a cabo 24 meses después del trasplante y uno a los 12 meses. La duración gestacional media fue de 35.4 semanas y el peso medio fue de 2353g., esto se debe a que el 70% de los neonatos fueron prematuros y mostraron bajo peso al nacer.

Otra investigación realizada en Asia incluyó a hijos de mujeres y hombres con trasplante renal. En total se incluyeron los resultados de 252 niños, 219 hombres concibieron a 223 niños, mientras que el resto fue producto del embarazo de 29 mujeres. Entre los hijos de los hombres receptores el 4.9% fueron prematuros, nacieron el 44% vía cesárea y su peso medio al nacer fue de 3,255g., mientras que el 24.1% de los 29 hijos de las mujeres trasplantadas fueron prematuros y nacidos el 93% por cesárea obteniendo un peso al nacer medio de 2,923 g. Esto muestra mayor riesgo fetal cuando es la madre la receptora del órgano trasplantado (Xu, et. al., 2014).

Similar a estos un estudio analizó 22 embarazos reportados entre 1980 y 2012 en el Centro de Trasplantes Gdansk. Estos embarazos ocurrieron en 17 mujeres, con una edad media al momento del embarazo de 26.5 años y un intervalo medio de tiempo de 2.8 años después del trasplante. El 77% fueron exitosos y tuvieron una duración media de 36 semanas, el 24% nacieron antes de este tiempo. Tuvieron un peso medio de 2.480g., el 60% pesaron por debajo de esta cantidad. El 71% nacieron por cesárea (Debska, et. al., 2014).

De acuerdo con Estados Unidos y el Reino Unido para el 2007 el 50% de los embarazos en mujeres con trasplante renal concluyeron en parto prematuro mientras que en

Canadá fue alrededor del 44%. Por otro lado, entre el 40% y el 60% pueden resultar con bajo peso al nacer (Fuchs, Wu, Ebcioğlu, 2007; Tendron, Gouyon & Decramer, 2002)

De estos estudios se puede concluir que el embarazo en trasplante renal puede concluir con el nacimiento exitoso bajo cuidados particulares, sin embargo, el neonato presenta alta posibilidad de nacer de manera prematura y con bajo peso por lo que es importante conocer las repercusiones que estos factores podrían tener en el neurodesarrollo y la esfera cognitiva.

2.2.1. Complicaciones asociadas al Parto Prematuro y Bajo Peso al Nacer

El parto a término y el trabajo de parto prematuro son fundamentalmente el mismo proceso, excepto por la edad gestacional en el que ocurren, ocurriendo en el segundo caso antes de las 36 semanas. El parto prematuro es una condición heterogénea, por lo que la manera de prevenirlo sería corregir el proceso patológico subyacente, sin embargo, en el caso del trasplante renal esto se vuelve complicado (Espinoza, 2008).

El bajo peso al nacer se asocia con el parto prematuro. Si el neonato pesa menos de 2500g. se considera bajo peso (Fuchs, Wu, Ebcioğlu, 2007). Este se relaciona con alteraciones en la perfusión vascular uterina y la recepción de nutrientes y por consecuencia el feto presenta reducción en su peso (Blume, et al., 2014).

Los niños nacidos de manera prematura muestran mayor vulnerabilidad biológica y riesgo de padecer problemas del desarrollo, por lo que presentan mayor probabilidad de alteraciones cerebrales, mientras que el bajo peso al nacer también se relaciona con dificultades en el desarrollo cerebral y posibles alteraciones neurosensoriales (Jongbloed, et al., 2012; Streimish et. al., 2012).

El embarazo prematuro y el bajo peso al nacer se relacionan más tarde en la infancia con dificultades cognitivas y alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas, algunas de estas provocan dificultades de aprendizaje, bajo coeficiente intelectual, peor repertorio motor y problemas conductuales que los niños nacidos a término. Las dificultades motoras tienden a incrementar durante la edad escolar y la adolescencia y se correlacionan con dificultades en atención e impulsividad. Por ello es importante monitorear el desarrollo de niños en situación vulnerable, ya que estas dificultades pueden ser moduladas por factores ambientales modificando su intensidad (Moreira, Magalhães & Alves, 2014; Jaekel, Bartmann, Schneider, Wolke, 2014; Streimish et. al., 2012; Peterson & Ment, 2001; McKay & Josephson, 2005).

A nivel cognitivo se reportan dificultades en funciones ejecutivas, atención, memoria, lento procesamiento de la información, dificultades en el aprendizaje, en la comprensión del lenguaje y en habilidades matemáticas (Lascarez, Vélez, Sánchez, Orozco & Cruz, 2013; Jongbloed, Janssen, Steenbergen & Nijhus-van, 2012).

Cuando el parto es extremadamente prematuro, es decir, nacimiento antes de las 32 semanas, se asocia con cambios regionales en estructuras cerebrales como el cerebelo, tálamo, hipocampo, corteza orbitofrontal y cingular posterior. A nivel cognitivo se ven problemas en atención, dificultades en el aprendizaje, en la respuesta inhibitoria, tareas visuoespaciales y flexibilidad mental (Fischi, et. al., 2016).

En algunos casos las dificultades cognitivas pueden estar relacionadas con bajo rendimiento académico, sin embargo, esto dependerá de la gravedad de las dificultades. Un estudio reveló que niños entre 6 y 8 años nacidos de manera prematura mostraron un

adecuado coeficiente intelectual, no obstante, aquellos que nacieron antes de las 32 semanas mostraron dificultades atencionales. Esto no se reportó en aquellos niños que nacieron antes de las 37 semanas ya que no mostraron diferencias significativas en comparación con los que nacieron a las 41 semanas (Eryigit & Wolke, 2015).

Estas dificultades dependen de la edad a la que el niño se evalúa. Los niños evaluados entre los 3 y 4 años muestran dificultades en atención, procesamiento visuoespacial y memoria de trabajo espacial. Mientras que en los niños entre los 5 y 6 años se reportó menor capacidad en el span mnésico (Jongbloed, et al., 2012).

Las dificultades podrían aminorarse o desaparecer dependiendo de factores ambientales y el desarrollo de cada niño, particularmente, si el niño mantiene una sana alimentación y recupera peso dentro de los primeros seis meses puede obtener un exitoso desarrollo escolar y alto coeficiente intelectual en comparación con niños con bajo peso al nacer y parto prematuro que no logran normalizar su peso. A esto se le conoce como recuperación del crecimiento (Varella & Moss, 2015).

2.3. Comunicación Materno-fetal

Dado que todo el tiempo se mantiene la interacción entre la madre y el feto, es importante conocer más acerca de sus funciones y los mecanismos por los que se lleva a cabo ya que esto nos permitirá mejorar la comprensión sobre los riesgos a los que se expone el feto debido a cuestiones relacionadas con la salud de la madre.

La vía de comunicación es por medio de la circulación materno-fetal la cual involucra el flujo de sangre fetal desoxigenada a través de la arteria umbilical a la placenta y el flujo de nutrientes y sangre oxigenada de regreso desde la placenta al feto mediante la

vena umbilical (Sadovsky & Jansson, 2015; Guttmacher, Maddox & Spong, 2014; Sandovici, Hoelle, Angioloni & Constancia, 2012).

La principal interfaz materno-fetal resulta ser la placenta, ya que es aquí donde llega la circulación materna y se deriva la circulación fetal, por lo que se encarga del intercambio de sustancias entre ambos (Fuchs & Coustan, 2007).

La placenta interviene en la nutrición fetal, en el control del crecimiento del feto y la regularización de su metabolismo. La interacción con el medio materno se lleva a cabo mediante las vellosidades terminales las cuales aparecen a partir de la tercera semana posfecundación y la circulación fetal intraplacentar queda totalmente establecida al final de la quinta semana. Estas conformarán la barrera placentaria cuyo grosor varía según la evolución del embarazo notándose un adelgazamiento progresivo a partir de la semana 16, iniciando con 10 micras y concluyendo el embarazo con 1 a 2 micras de grosor aumentando la capacidad de difusión (Sadovsky & Jansson, 2015; Parizaca, 2008).

El útero gestante a término recibe el 12% del gasto cardiaco total en comparación con el gasto cardiaco que recibe al inicio de la gestación, 3.5%. Esto aunado con el adelgazamiento de la placenta, facilita el proceso de intercambio entre la madre y el feto (Apaza & Huamán, 2015; Myren, Mose, Mathiesen & Knudsen, 2007; Tejada et. al., 2007).

De esta manera, la transferencia de sustancias a través de la placenta depende del grosor de la misma, del flujo sanguíneo materno, placentario y fetal, la concentración de la sustancia, el metabolismo placentario y la edad gestacional (Donnelly, 2014; Parizaca, 2008; Tejada et. al., 2007).

De manera particular, el paso de fármacos se realiza a través de poros existentes en la barrera, estos poros celulares tienen un diámetro de 1nm, análogo a los de la barrera hematoencefálica (Parizaca, 2008).

La mayoría de los fármacos que cruzan la barrera placentaria mediante la circulación fetal son filtrados por el hígado fetal, ya que por su posición entre la vena fetal inferior y la vena umbilical evita que las sustancias lleguen directamente a la circulación fetal (Atallah, et. al., 2015; Tejada et. al., 2007). Debido a que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga y el feto son diferentes al adulto es difícil predecir las concentraciones del fármaco en circulación materna que podrían afectar al feto (Sadovsky & Jansson, 2015; Fuchs & Coustan, 2007).

La distribución de la droga a nivel fetal es determinada por factores como la solubilidad de la droga, su peso molecular y su metabolismo de la droga a través de enzimas que son expresadas diferencialmente en la placenta y el tejido fetal, así como de cambios ontogenéticos (Tejada et. al., 2007; McKay & Josephson, 2006).

Las drogas administradas durante el primer trimestre pueden causar malformaciones congénitas, mientras las que se consumen en los trimestres siguientes pueden causar problemas que afectan el crecimiento o desarrollo funcional del feto (Donnelly, 2014).

2.4. Tratamiento Farmacológico

Debido a la comunicación materno-fetal, además de los riesgos potenciales que podría presentar la madre y que resultarían en posibles alteraciones fetales, existe otro riesgo que debe considerarse durante este embarazo y es el tratamiento que deben seguir estas mujeres y al que estará expuesto el feto sin excepción. Las principales

consideraciones médicas se relacionan con el mantenimiento de la función renal, por lo que estas mujeres deben mantener su tratamiento farmacológico a lo largo de su vida, aún durante el embarazo, ya que de lo contrario podría haber rechazo del órgano y posible pérdida fetal (Singh & Pradeep, 2012; Josephson & McKay, 2010).

El tratamiento que estas mujeres deben consumir es a base de fármacos conocidos como inmunosupresores cuya función es mantener el sistema inmunológico suprimido, es decir, con una función disminuida (Díaz, 2008).

El régimen inmunosupresor se divide en tres etapas: el esquema de inducción, conformado por los fármacos administrados durante la inducción de anestesia; el esquema antirechazo, usado para tratar los episodios de rechazo durante los primeros 3 meses e incluye dosis elevadas de los fármacos y por último se encuentra el esquema de mantenimiento consistente en el consumo de los fármacos a largo plazo (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Mahendran & Barlow, 2014).

Los fármacos recetados durante el embarazo son los que formarán parte del esquema de mantenimiento, este se conformará por las dosis de inmunosupresores que recomiende el médico, los recetados con mayor frecuencia son conocidos como corticoesteroides, tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato, sirolimus y everolimus (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014).

El primer embarazo exitoso en una receptora de trasplante renal que mantuvo un esquema de inmunosupresores a base de azatioprina y corticoesteroides fue reportado en 1976 (Atallah, et. al., 2015).

Todos los inmunosupresores pasan la barrera placentaria a través de la circulación materno-fetal por lo que la Federación de Administración de Drogas (FDA por sus siglas en inglés) los clasifica según su grado de toxicidad durante el embarazo (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; McKay & Josephson, 2008; Fuchs & Coustan, 2007).

Tabla 2. *Clasificación de los inmunosupresores según la FDA.* Basada en McKay & Josephson, 2008.

Categoría	Características
A	Muestran un adecuado control durante el embarazo y los estudios no muestran riesgo en el feto en el primer trimestre, lo cual es evidencia de riesgos en los trimestres posteriores.
B	No revelan riesgo en el feto en modelos animales, pero no es adecuado ni bien controlado su uso en los estudios en mujeres embarazadas.
C	En estudios animales muestran efectos adversos en el feto, pero no son consistentes los datos en humanos, además de que el beneficio en las mujeres embarazadas es aceptable a pesar de los riesgos potenciales.
D	Existe evidencia de riesgos en el feto humano basada en reacciones adversas, pero el beneficio en las mujeres embarazadas es mayor al riesgo potencial.
X	Los riesgos son claros en estudios animales y humanos tanto para el feto como para la mujer embarazada.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides como la prednisona, prednisolona y metilprednisolona se ubican en la categoría B. Estos cruzan la barrera placentaria, sin embargo, parte de este fármaco es metabolizado, se ha sugerido que entre el 51% y 67%, por la placenta y el feto se ve expuesto a dosis menores que las consumidas por la madre. La dosis terapéutica se

encuentra por debajo de los 10 mg/d. El eficiente metabolismo de la placenta puede proteger al feto de efectos adversos, sin embargo, se ha reportado que dosis altas de corticoesteroides se han asociado con insuficiencia adrenal en el feto e hipoplasia del timo (Singh & Pradeep, 2012; Josephson & McKay, 2008; Prévot, Martini & Guignard, 2002).

Tacrolimus y Ciclosporina

Son conocidos como inhibidores de calcineurina, cruzan la interfaz materno-fetal y se ubican en la categoría C. Han sido detectados en el fluido amniótico, la placenta y en tejido fetal, por lo que se ha asociado un efecto inmunosupresor en la descendencia y muestran una prevalencia de anomalías estructurales fetales del 4%, aunque depende de la dosis consumida por la madre (Josephson & McKay, 2011; Fuchs & Coustan, 2007).

La ciclosporina se introdujo al mercado en 1980 y rápidamente llegó a ser el inmunosupresor de primera elección debido a sus bajas tasas de rechazo y altas tasas de supervivencia del órgano renal. La dosis utilizada va en un rango de 2 a 10 mg/kg/d. Se ha sugerido que la concentración en la sangre fetal podría llegar a ser de la mitad de la concentración reportada en la circulación materna (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Fuchs & Coustan, 2007).

También se han reportado concentraciones en la placenta y el cordón umbilical, sugiriendo un efecto inmunosupresor en la sangre fetal. Su consumo se ha asociado con hipertensión y toxicidad fetal en modelos animales cuando se emplean dosis elevadas, por arriba de las dosis usadas en la clínica y con mayor frecuencia con parto prematuro (Josephson & McKay, 2010; McKay & Josephson, 2006; Schena, et. al., 2002).

El tacrolimus es un fármaco más potente que la ciclosporina y las dosis empleadas van de los 0.05-0.2 mg/kg/d dividido en dos tomas. Se reportan concentraciones en placenta, líquido amniótico y circulación fetal. Al igual que la ciclosporina, los modelos animales lo asocian con reabsorción fetal a dosis elevadas mientras que a dosis bajas (0.16 mg/kg/d) hay supervivencia fetal (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Constantinescu, et. al., 2014; Fuchs & Coustan, 2007).

Azatioprina y Micofenolato

Estos fármacos son conocidos como antiproliferativos ya que inhiben la producción de células inmunológicas. La azatioprina es rápidamente metabolizada en el metabolito 6-mercaptopurina, su forma activa. Se sugiere que la placenta no cuenta con la enzima necesaria para metabolizar la azatioprina, conocida como inosina pirofosforilasa, sin embargo, los niños expuestos a este inmunosupresor *in utero* han presentado linfopenia e inmunodeficiencia, por lo que no se descarta un posible efecto fetotóxico (Singh & Pradeep, 2012; Meyer & Bierach, 2012; Fuchs & Coustan, 2007).

A través de modelos animales se han reportado que el consumo de azatioprina a dosis equivalentes a las dosis humanas recetadas podría ocasionar reabsorción del embrión y anomalías fetales, por lo que se ha hecho la recomendación de no utilizar este fármaco durante el embarazo. Debido a lo reportado este fármaco su ubica en la categoría D (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; McKay & Josephson, 2006).

Antes de la introducción de la ciclosporina, este era el fármaco de primera elección y se recetaba a dosis de 2.5 mg/kg/d, actualmente se utiliza como fármaco adjunto y se

utilizan dosis de 0.5-1 mg/kg/d. (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014).

Por su parte, el micofenolato de mofetil actúa a través de su metabolito activo conocido como ácido micofenólico y las dosis clínicas van de 1000 a 2000 mg/kg/d. La exposición a ácido micofenólico durante el embarazo se ha asociado con mayor riesgo de aborto espontáneo durante el primer trimestre (Blume, et al., 2014; Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Días, 2008).

Inicialmente se agrupó en la categoría C, sin embargo, hubo reportes en humanos que lo asociaron a malformaciones por lo que actualmente se encuentra en la categoría D (Josephson & McKay, 2010). Por ello el uso de este fármaco es contraindicado durante el embarazo. En caso de que la mujer consuma este fármaco y después decida embarazarse, este debe ser suspendido 6 semanas antes del embarazo y remplazarlo temporalmente con azatioprina o sirolimus en conjunto con prednisona (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; McKay & Josephson, 2008).

Sirolimus y Everolimus

Estos se identifican como inhibidores del blanco de rapamicina. Para el sirolimus, las dosis típicas recetadas para receptores de trasplante renal van de 1mg a 5 mg y se suele utilizar en conjunto con otro inmunosupresor. Se ha relacionado con bajo peso fetal en modelos animales y cuando se consume con ciclosporina se ha relacionado con reabsorción fetal sugiriendo mayor toxicidad. Por esto se ubica en la categoría C (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014).

El everolimus tiene un mecanismo de acción similar al sirolimus, aunque con una vida media más corta y se ha relacionado con niveles estables más rápidos en sangre. La información disponible sobre este fármaco es menor, sin embargo, se ha reportado reabsorción fetal en modelos animales por lo que también se ubica en la categoría C. (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014).

La mayoría de los centros de trasplante utilizan un esquema de mantenimiento que combina un corticoesteroide como la prednisona, con un antiproliferativo y un inhibidor de la calcineurina en la población de mujeres embarazadas (Fuchs & Coustan, 2007).

Un estudio retrospectivo analizó los embarazos en mujeres con trasplante renal reportados entre 1999 y 2008 y encontraron un total de 30 casos, dentro de los cuales el esquema inmunosupresor consumido con mayor frecuencia consistió en ciclosporina, azatioprina y prednisona, seguido por la combinación de tacrolimus, azatioprina y prednisona, los cuales se reportaron en el 83% y 11% de la población respectivamente (Romero, Ayala & Jiménez, 2008).

Por su parte Pongpirul y colaboradores (2014) analizaron los trasplantes renales realizados entre 1987 y 2012, encontrando un total de 3975 trasplantes. La edad promedio de los pacientes fue de 42 años y el 38% fueron mujeres. En total reportaron que el 95.87% de los pacientes consumieron prednisona, mientras que la ciclosporina y tacrolimus, micofenolato, azatioprina y sirolimus se consumieron en el 95.67%, 64.22%, 12.25% y 2.31% de los casos respectivamente.

En el estudio reportado por Sgro y colaboradores (2002) 28 mujeres embarazadas consumieron ciclosporina, azatioprina y prednisona, 13 recibieron prednisona y azatioprina y las restantes ciclosporina y prednisona.

En un estudio reciente realizado por Cándido y su grupo de trabajo (2015), exploró los datos relacionados con los embarazos reportados entre 1958 y el 2014 en la Unidad de Trasplante del Hospital de Lisboa Occidental y reportaron 18 embarazos en 13 mujeres con trasplante renal. De estos sólo 12 llegaron a término. En promedio nacieron a las 36 semanas. El régimen farmacológico varió, aunque todas consumieron ya sea ciclosporina o tacrolimus, 16 consumieron azatioprina o micofenolato y 15 consumieron prednisona. En cuatro de estas pacientes se reportó un progresivo decaimiento en los niveles séricos de ciclosporina en el tercer trimestre por lo que se requirió ajustar la dosis. Esto se puede relacionar con el incremento del metabolismo y en el volumen de distribución durante este periodo.

La información acerca de los efectos que la exposición a inmunosupresores *in utero* ocasiona a largo plazo es extremadamente limitada debido a que la exploración médica y psicológica generalmente no es prescrita para los hijos de mujeres con trasplante renal (McKay & Josephson, 2008).

2.5. Lactancia y Consideraciones Postparto

La lactancia confiere una mejor respuesta inmunológica para varios agentes de infección, además se asocia con mejor desarrollo en niños con bajo peso al nacer y parto prematuro (Constantinescu, et. al., 2014; Prévot, Martini & Guignard, 2002).

Tradicionalmente a las receptoras de trasplante de algún órgano se les contraindicaba amamantar debido a la posible transmisión de la medicación materna a través de la leche y la cuestionable seguridad de los inmunosupresores en el neonato (Fuchs & Coustan, 2007).

Actualmente la sociedad Americana de Trasplante sugiere que el amamantamiento no es necesariamente contraindicado, pero la madre debe recibir información sobre el riesgo de posible exposición a inmunosupresores para el infante y del beneficio del amamantarlo. El riesgo dependerá del tipo de inmunosupresores que consuma. En el caso de la ciclosporina y tacrolimus los resultados son inconsistentes, en algunos casos es indetectable y en otros las concentraciones son equivalentes a los encontrados en la sangre de la madre (Josephson & McKay, 2010).

En el caso de la prednisona, se ha reportado que el 10% llega a la leche materna y esta alcanza su máxima concentración aproximadamente dos horas después de ingerir la dosis, por lo que la exposición neonatal puede minimizarse si se amamanta después de este lapso. En cuanto a la azatioprina, su metabolito activo ha sido detectado en la leche, aproximadamente el 0.1% de la dosis materna, a pesar de ser dosis bajas se ha llegado a detectar también en la circulación del neonato aunque no se relacionaron con alteraciones en el desarrollo. En el caso de la ciclosporina se sugiere que el feto consuma menos de 0.1mg/kg (Constantinescu, et. al., 2014; Fuchs & Coustan, 2007; Prévot, Martini & Guignard, 2002).

Por su parte, la Asociación Americana de Pediatras apoya la opción de amamantar a mujeres que consumen prednisona, pero advierte riesgos a quienes consumen ciclosporina

y lo contraindica en consumidoras de tacrolimus y azatioprina. No se cuenta con información respecto a niveles en leche materna de micofenolato de mofetil, sirolimus y everolimus (Atallah, et. al., 2015; Josephson & McKay, 2010; Fuchs & Coustan, 2007).

Las principales alteraciones reportadas en los niños expuestos durante el embarazo a estos fármacos se relacionan con su posible efecto sobre el sistema inmunológico, sin embargo, este sistema mantiene comunicación con el resto del organismo, por lo que se debe considerar el efecto de la posible inmunosupresión sobre los sistemas con los que este interactúa. Tal es el caso del sistema nervioso ya que se ha reportado que mantiene interacción con el sistema inmunológico durante su desarrollo a través de lo denominado como comunicación neuroinmunológica. La comprensión de esta comunicación permitirá entender más el posible efecto de la exposición a inmunosupresores en el funcionamiento cerebral y cognitivo (Bilbo & Schwarz, 2012).

Capítulo 3

Inmunosupresión, Neurodesarrollo y Cognición.

3.1. INMUNOSUPRESORES Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Dado que el régimen de inmunosupresores más frecuente entre las mujeres embarazadas con trasplante renal incluye entre dos y tres fármacos que afectan a diferente nivel el funcionamiento del sistema inmunológico, es importante conocer su funcionamiento y el efecto que estos fármacos tienen sobre él (Díaz, 2008).

El sistema inmunológico está conformado por la acción complementaria de dos componentes separados: el sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo. El primero ejerce una respuesta no específica ante agentes patógenos a través de interferón, factor de necrosis tumoral o TNF (por sus siglas en inglés) y células asesinas, por otro lado, el segundo otorga una respuesta específica a través de los leucocitos denominados linfocitos, estos se dividen en dos grandes grupos, B y T. Los linfocitos B se diferencian y maduran en la médula ósea y actúan a través de anticuerpos conocidos como inmunoglobulinas. Durante la vida fetal e infancia temprana algunos linfocitos inmaduros migran de la médula ósea al timo donde siguen madurando para convertirse en linfocitos T los cuales se dividen en CD8, CD4 y CD25 principalmente y actúan mediante liberación de citosinas e interleucinas (IL) (Sherwood, 2011).

La respuesta de los linfocitos se puede dividir en 3 pasos principales; 1) el reconocimiento del agente externo provocará la liberación de calcineurina 2) ésta estimula la producción de IL-2 y otras citosinas 3) con lo que se activará el blanco de rapamicina

promoviendo la proliferación celular (Lemaitre, Antinac, Verdier, Bellissant & Fernández, 2013; Alberú & Mancilla, 2005).

Aparte de su clasificación considerando su grado de toxicidad durante el embarazo, los inmunosupresores se pueden clasificar considerando su efecto en el sistema inmunológico. Según su sitio de acción encontramos a los corticoesteroides, los inhibidores de la calcineurina, los agentes antiproliferativos y los inhibidores del blanco de rapamicina. (Lemaitre, Antinac, Verdier, Bellissant & Fernández, 2013; Alberú & Mancilla, 2005).

Los corticoesteroides inhiben la transcripción de genes necesarios para la transcripción de citosinas y el resultado es un decremento en la respuesta inmunológica. Se ha reportado disminución de IL-1, IL-2, IL-6, interferón y TNF, así como un decremento en los linfocitos T (Taylor, Watson & Badley, 2005).

Los inhibidores de la calcineurina son el tipo de inmunosupresor prescrito con mayor frecuencia. Se unen a proteínas conocidas como inmunofilinas e inhiben la producción de calcineurina, sustancia necesaria para la transcripción de citosinas involucradas en la activación y proliferación de células T, principalmente la IL- 2 (Coscia, Constantinescu, Davison, Moritz & Armenti, 2014; Meyer & Bierach, 2012; Avrmut, Zeevi & Achim, 2001).

Los antiproliferativos son fármacos que inhiben el metabolismo de las purinas, enzimas necesarias para la proliferación de células T (Pani, 2013). Por último se encuentran los inhibidores del monto de rapamicina, estos mantienen un mecanismo inhibitorio de las citosinas que dirigen la proliferación de células T interrumpiendo el ciclo celular dos fases

después de haber iniciado y su consumo se ha asociado con deficiencia en las células T (Meyer & Bierach, 2012).

Los inmunosupresores no son selectivos, por lo que se han utilizado biomarcadores para identificar más sitios de acción, encontrando que su principal efecto es sobre la proliferación de los linfocitos T y la producción de IL-2 e IL-1, las cuales disminuyen durante el consumo del inmunosupresor, pero se recupera cuando este se suspende (Pani, 2013; Millán, et. al., 2010).

Respecto a la producción de citosinas se ha identificado una disminución de IL-2 e interferón en los consumidores de ciclosporina y tacrolimus, mientras que los consumidores de sirolimus presentan disminución en la IL-17 (Verma, et al., 2014; Millán, et. al., 2010). En el caso de los corticoesteroides se reporta reducción en la circulación de linfocitos, ocasionando disminución de mediadores proinflamatorios, TNF, IL-1 y apoptosis de células T; ante el uso crónico también se reporta decremento en inmunoglobulinas. Por su parte, al consumir azatioprina y micofenolato se ha reportado disminución en la proliferación de linfocitos T y B, así como en la actividad de las células asesinas (Pani, 2013; Tell, Hellinger, Schabbauer & Gruber, 2013).

Por otro lado, se ha reportado disminución en la población de células B y T dentro de los primeros meses de vida en bebés sometidos a terapia inmunosupresora *in utero* nacidos de madres con trasplante renal con normalización dentro del primer año de vida. A pesar de que alcanzan niveles normales, las implicaciones que puede tener esta alteración temprana en el sistema inmunológico son desconocidas (Pallardo & Crespo, 2008).

La exposición *in utero* a ciclosporina o tacrolimus se ha asociado con alteraciones en el infante como insuficiencia adrenocortical, trombocitopenia, atrofia del timo, hipoplasia de los órganos linfáticos (donde se almacenan los linfocitos), alteraciones en el desarrollo de las células T e inhibición en su funcionamiento (McKay & Josephson, 2008; Fuchs & Coustan, 2007; McKay & Josephson, 2006).

En el caso de los hijos de mujeres con enfermedades autoinmunes que consumieron ciclosporina, azatioprina y dexametasona no se reportan alteraciones en los niveles séricos de inmunoglobulinas o en la población de linfocitos al año de edad, sin embargo, no se tiene información respecto a los primeros meses de vida (Motta, Tincani, Meroni & Cimaz, 2008).

En general se ha reportado una alteración en la producción de los linfocitos B y T, aunque principalmente en estos últimos, afectando en mayor medida la producción de citosinas y en menor grado la de anticuerpos en los consumidores directos de los inmunosupresores. A pesar de que la información en el caso de los infantes expuestos *in utero* es escasa, la literatura reporta que los riesgos asociados al consumo de los inmunosupresores que conforman el tratamiento después del trasplante renal pueden alterar órganos en el neonato incluyendo atrofia del timo, detectando en los primeros meses de vida una deficiencia en los linfocitos (Singh & Pradeep, 2012; Josephson & McKay, 2008; Fuchs & Coustan, 2007).

A pesar de que el sistema inmune se normaliza alrededor del año, es importante considerar las repercusiones que esta deficiencia o inmunosupresión podría tener en el

desarrollo, por lo que debemos conocer el rol que tiene el sistema inmunológico durante el mismo, particularmente sobre el neurodesarrollo.

3.2. SISTEMA INMUNOLÓGICO Y NEURODESARROLLO

La naturaleza de la biología es que es un sistema holístico, es decir, que la acción y el efecto de un componente biológico es dependiente del contexto en el que ocurre y puede afectar a su vez otros componentes (Broderick & Adrian, 2013). En particular, el desarrollo cerebral es extremadamente sensible a la influencia de otros componentes, ya sean biológicos o contextuales, que pueden alterar significativamente la trayectoria de células nerviosas o circuitos neuronales resultando en modificaciones cognitivas y conductuales (Bilbo & Schwarz, 2012).

El concepto de “programación en la vida temprana” es usado para describir la asociación entre factores ambientales y biológicos que pueden ocurrir durante la vida temprana (prenatal o posnatal) que podrían incrementar el riesgo de alteraciones en la vida tardía. Durante el desarrollo ocurren una gran cantidad de eventos que podrían modificar esta programación, especialmente en el cerebro (Cartier, Zeng & Drake, 2016).

Se ha sugerido que durante el desarrollo el ambiente neonatal es de suma importancia, particularmente el estado del sistema inmunológico materno ya que la respuesta que este tenga podría generar modificaciones en el neurodesarrollo del niño (Bilbo & Schwarz, 2012).

La exposición a cambios ambientales *in utero* o durante la vida temprana puede permear cambios en la estructura corporal, fisiológica y en el metabolismo que pueden dirigir alteraciones en la infancia o vida adulta. Tanto el sistema nervioso como el sistema

inmune tienen una amplia ventana de tiempo para su desarrollo, por lo que tienen un largo periodo de vulnerabilidad y susceptibilidad a modificaciones (Sunyer, et. al., 2010).

El desarrollo del sistema nervioso comienza entre el día 18 y 21 después de la concepción con la formación del tubo neural. A partir del día 28 y hasta la semana siete se dará el fenómeno de neurogénesis, es decir, el surgimiento de nuevas células nerviosas. A partir de la semana 7 se darán los fenómenos de diferenciación y migración celular, que duran aproximadamente 3 meses. Para el primer trimestre ya se encontrarán formadas las vesículas que darán origen a las estructuras cerebrales. Durante el resto del desarrollo se dará lugar al fenómeno de sinaptogénesis (formación de conexiones entre neuronas), mielinización y apoptosis o muerte celular programada (Chu, 2011; Carlson, 2006).

Algunos periodos de desarrollo de mayor vulnerabilidad a cambios son cuando ocurre la neurogénesis, la migración celular, la diferenciación y sinaptogénesis, los cuales ocurren principalmente durante el primer trimestre del embarazo. Este desarrollo es organizado por la exposición a hormonas y otras moléculas que servirán como guía durante el proceso (Clift, et. al., 2015; Bale, et. al., 2010).

Las moléculas liberadas por el sistema inmune participan también durante el neurodesarrollo en fases como la migración, proliferación y crecimiento axonal. Las citosinas como la IL-4, IL-6, IL-10, TNF e interferón tienen participación en la diferenciación celular y en el refinamiento sináptico (Deverman & Patterson, 2009).

Algunas de las regiones cerebrales susceptibles ante las modificaciones endógenas o exógenas en el sistema nervioso son la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el cuerpo estriado (Cartier, Zeng & Drake, 2016). Por su parte, las regiones que se han

reportado mantienen mayor interacción con las células y moléculas liberadas por el sistema inmunológico son la corteza frontal, el cíngulo, el hipocampo y la zona periventricular (Baruch & Schwartz, 2013; Garay, Hsiao, Petterson & McAllister, 2013).

Recientemente se han dirigido investigaciones que exploran la relación que mantienen el sistema inmunológico y el sistema nervioso, sugiriendo un rol clave de las células inmunes sobre el funcionamiento del cerebro sano incluyendo la respuesta al estrés, el aprendizaje espacial, la memoria y la neurogénesis (Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

Dentro del sistema nervioso, las neuronas, la glía y las células endoteliales liberan citocinas, lo cual demuestra la influencia del sistema inmune sobre él. Particularmente, la estructura inmunológica dentro del sistema nervioso central es la microglia, la cual se encargará de secretar citosinas y neuromoduladores que permitirán el crecimiento neuronal y la ramificación sináptica (Bilbo & Schwarz, 2012; Maier, 2003).

El sistema inmune adaptativo se ha sugerido como un regulador clave en la renovación de células cerebrales, la conducta, el aprendizaje y la memoria. De manera particular las células T se han propuesto como un mediador con propiedades neuroprotectoras a través de la producción de neurotrofinas, la liberación de glutamato y la producción de citosinas (Baruch & Schwartz, 2013; Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

La circulación de linfocitos, particularmente CD4 tienen un rol primordial en el mantenimiento de la plasticidad cerebral. Este fenómeno se ha denominado como autoinmunidad protectora (Ellwardt, Walsh, Kipnis & Zipp, 2016; Baruch & Schwartz, 2013). Estas células pueden penetrar al parénquima del sistema nervioso central, pero sólo en baja cantidad o por periodos específicos de tiempo, aunque aún se desconoce el

mecanismo. Una vía sugerida mediante la cual interactúan los linfocitos T con el sistema nervioso es que éstos liberan citosinas dentro de la circulación llegando a penetrar la barrera hematoencefálica (Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

La barrera hematoencefálica es significativamente más permeable durante el desarrollo cerebral temprano, por lo que la invasión de citosinas desde el sistema inmune periférico dentro del cerebro es mayor durante su desarrollo que en el cerebro adulto, como consecuencia, el riesgo potencial de la alteración en el sistema inmune puede ser mayor en el neonato que en el adulto (Bilbo & Schwarz, 2012).

Otro medio de interacción entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso es el líquido cefalorraquídeo (LCR) ya que este contiene aproximadamente 5×10^5 células T, siendo las más abundantes las de tipo CD4. Estas células pueden recibir y entender la señal de las neuronas a través de la liberación de neurotransmisores al LCR (Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

Los linfocitos T cuentan con receptores para monoaminas y acetilcolina. La dopamina ha recibido particular atención ya que tiene una función inmunomoduladora, se ha identificado la expresión de receptores D1 y D5 en los linfocitos T, los cuales liberarán factor de necrosis tumoral, IL-10 y principalmente IL-4. La IL-4 se ha relacionado con estimulación de los astrocitos y liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual beneficia la neurogénesis (Baruch & Schwartz, 2013; Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

Estas vías de comunicación interactúan entre sí para lograr la apropiada comunicación neuroinmunológica. La producción periférica de citosinas induce la producción de citosinas en el espacio subaracnoideo en el LCR y en el parénquima cerebral

promoviendo la producción de diferentes sustancias. La disminución en la producción de citosinas puede resultar en alteraciones cerebrales y cognitivas (Baruch & Schwartz, 2013; Maier, 2003).

Dado que todo el tiempo existe una relación neuroinmunológica que comienza desde el desarrollo gestacional, es importante conocer más respecto a las repercusiones que puede tener sobre el sistema nervioso las alteraciones en el sistema inmunológico en diferentes condiciones, de manera particular durante la vida intrauterina.

3.3. ALTERACIONES EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y SU EFECTO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Un modelo empleado ampliamente para confirmar la existencia de una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso es el estudio de una enfermedad como es el caso de la gripe común. En este estado las citosinas interactúan con las neuronas para producir una constelación de signos y síntomas conocidos como “comportamiento enfermo”. Esto producirá la activación del sistema inmune afectando múltiples conductas como el sueño, el dolor, el apetito, el aprendizaje y la memoria (Broderick & Adrian, 2013). Estas alteraciones se han visto también durante la depresión, patología asociada con alteraciones inmunológicas (Bilbo & Schwarz, 2012).

Un estudio reveló que la ejecución de ratones en el Laberinto de Morris se acompaña de un incremento en el número de células T y en la cantidad de IL-4 en el espacio subaracnoideo (Kipnis, Gadani & Drecki, 2012).

En el envejecimiento se sugiere que una de las alteraciones presentadas es en la comunicación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso, reflejándose en

alteraciones cognitivas, principalmente en la memoria. Recientemente, a través de un modelo animal, se reportó que la alteración en la memoria puede atenuarse con la inyección de inmunomoduladores periféricos (Baruch & Schwartz, 2013).

Estas investigaciones destacan el rol de la comunicación neuroinmunológica y la liberación de citosinas en el cerebro en aspectos de procesamiento sensorial y cognición que no son tradicionalmente considerados como parte de las alteraciones inmunológicas (Maier & Watkins, 2003).

Durante el embarazo, la activación del sistema inmune materno es un factor de riesgo para el desarrollo de la descendencia ocasionando desórdenes neuropsicológicos a largo plazo. Algunos de estos desórdenes del neurodesarrollo son la esquizofrenia y el autismo (Meyer, Nyffeler, Yee, Knuesel & Feldon, 2008). Estos niños también presentan alteraciones inmunológicas, en el caso de los que sufren esquizofrenia se reportan niveles anormales de IL-1, IL-6 y factor neurotrófico derivado del cerebro. Por otro lado, en el caso del autismo se reportan bajos niveles de inmunoglobulinas y alteración en la activación de las células T (Bilbo & Schwarz, 2012). Estas patologías presentan dificultades cognitivas asociadas al funcionamiento de la corteza prefrontal, tales como la teoría de la mente, atención y memoria de trabajo (Knapp & Mastergeorge, 2009).

Las crías nacidas de ratas tratadas con medicamento que activa el sistema inmunológico a la mitad de la edad gestacional muestran conductas repetitivas, déficit en la conducta social y en las tareas que demandan inhibición y memoria de trabajo (Bauman, Losif, Smith, Bregere, Amaral & Patterson, 2014).

Una deficiencia en el sistema inmune puede verse ligado a daño en la plasticidad cerebral (Baruch & Schwartz, 2013). En ratones privados de células T se identificó menor expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, alterando el crecimiento neuronal (Ellwardt Walsh, Kipnis & Zipp, 2016).

Se ha reportado la existencia de inmunofilinas en las células del sistema nervioso central y periférico. A pesar de que se conoce poco acerca del mecanismo de su función a nivel cerebral se han relacionado con el funcionamiento de neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, así como con una función enriquecedora durante el desarrollo cerebral fetal al igual que la calcineurina, por lo que si éstas son inhibidas podría haber una alteración durante el neurodesarrollo (McKay & Josephson, 2008; Sosa, Reyes & Kuffler, 2005; Avramut, Zeevi & Achim, 2001).

Las mayores complicaciones neurológicas relacionadas al consumo de inhibidores de calcineurina se presentan entre el 15% y 40% de los consumidores, principalmente si se consume tacrolimus. Dosis elevadas de estos fármacos se relacionan con encefalopatía, epilepsia y en casos menos graves, temblor y dificultades de atención. Los inhibidores del monto de rapamicina se relacionan con mielosupresión. El consumo de corticoesteroides se relaciona con ansiedad, insomnio, dificultades de concentración y en memoria (Patchell, 2014).

En el 40% de los receptores de trasplante que consumen inmunosupresores se han reportado alteraciones neurológicas como temblor, dolor de cabeza, convulsiones epilépticas parestesias e incluso ceguera cortical. Sin embargo, estas alteraciones varían según la ontogenia, es decir, son dependientes de la edad a la que el sujeto se exponga a los

inmunosupresores, ya que según esta característica variarán las propiedades toxicodinámicas de los fármacos (Gottschalk, et. al., 2011).

El consumo de micofenolato durante el embarazo es contraindicado por la alta probabilidad de alteraciones fetales. En los niños expuestos a este fármaco *in utero* se ha reportado agenesia del cuerpo calloso (Fuchs & Coustan, 2007).

Un estudio analizó el efecto que tenía el consumir inmunosupresores sobre el metabolismo neuronal en ratas jóvenes versus ratas adultas y reportaron alteraciones más pronunciadas cuando el consumo fue en edades más tempranas. Todas recibieron el tratamiento una vez al día por una semana. Las ratas jóvenes expuestas a ciclosporina (10mg/kg) mostraron aumento en la producción de lactato y disminución en glutamato y GABA. Mientras que las expuestas tanto a sirolimus (3 mg/kg) como a everolimus (3 mg/kg) mostraron disminución en lactato y aumento en glutamato. En cuanto a las ratas adultas sólo se reportó un decremento en N-acetil de aspartato en los expuestos a ciclosporina. En el grupo donde se combinó ciclosporina y sirolimus, en ambos casos, se reportó una disminución de todos los metabolitos. Estos resultados se asocian con toxicidad cerebral al mostrar disminución del metabolismo neuronal, lo cual podría vincularse con muerte celular. En este estudio el riesgo de toxicidad aumentó con el consumo de ciclosporina, en particular cuando fue aunado al consumo de sirolimus (Gottschalk, et. al., 2011).

En el 2015, Clift y colaboradores, colocaron embriones del pez cebra en un ambiente con ciclosporina. Esta exposición se realizó en 3 grupos; de manera inmediata después de la ovulación, al segundo día y hasta el tercer día, esto con la intención de

determinar si el efecto a nivel cerebral dependía de los periodos críticos del neurodesarrollo. Estudiaron el desarrollo cerebral después de la exposición a través de microscopía confocal en combinación con visualización en 3D y encontraron una reducción en el tamaño cerebral de manera general y únicamente en el caso de los embriones expuestos después de la ovulación se encontró una reducción significativamente mayor en la zona anterior del cerebro.

A través de un modelo animal se buscó ver el efecto de la alteración inmunológica de ratas sobre la memoria de trabajo de su descendencia. Para esto se buscó una activación del sistema a través de la inyección de un virus. La alteración se realizó en el día 9 y 17 de gestación, correspondientes al final del primer trimestre y segundo trimestre del embarazo en humanos, respectivamente. La tarea utilizada fue el Laberinto de Morris. En este estudio se reportó que no hubo diferencias en la resolución de la tarea cuando el tiempo entre ensayos fue mínimo (10s.), en ambos grupos, sin embargo, en el grupo de exposición tardía, al aumentar el tiempo de intervalo (30s.) aumentó el tiempo para resolver la tarea (Meyer, Nyffeler, Yee, Knuesel & Feldon, 2008).

Por otro lado, un estudio decidió explorar los efectos del consumo de ciclosporina en niños, para ello se reclutaron niños que debieran consumir este medicamento excluyendo a aquellos con patología neurológica previa. Se incluyeron niños desde los 0 a los 18 años y se les tomó imagenología cerebral a través de resonancia magnética. Lo que reportaron fue que los niños que comenzaron el consumo de ciclosporina antes de los 6 años presentaban atrofia en la corteza cerebral de las regiones frontales y parietales. Los autores concluyeron que entre más temprano sea el consumo hay mayor probabilidad de presentar alteraciones

neurológicas sugiriendo una relación dependiente de la edad entre el consumo de ciclosporina y la vulnerabilidad cerebral (Chen, et al., 2015).

Un equipo de investigadores estudió el efecto que tiene el sistema inmunológico en la resolución de una tarea de memoria. Para esto utilizaron ratas con inmunodeficiencia, es decir, disminución de linfocitos, y se sometieron al laberinto de Morris. Lo que se reportó fue que las ratas con inmunodeficiencia requirieron mayor número de ensayos y mayor tiempo que los ratones del grupo control. Este déficit se revirtió a las 2 semanas después de inyectar linfocitos. El experimento se repitió, pero solamente se suprimieron los linfocitos CD4 a través de anticuerpos específicos y los resultados fueron similares, por lo que se sugiere una participación, directa o indirecta, de este tipo de linfocitos en el aprendizaje (Kipnis, Cohen, Cardon, Ziv & Schwartz, 2004).

El consumo de inmunosupresores tiene un efecto directo sobre el sistema inmunológico materno. Al cruzar la barrera placentaria, también podría disminuir las células inmunológicas fetales. La literatura sugiere una principal reducción de los linfocitos T, los cuales se ha reportado tienen un rol importante en el desarrollo cerebral y la cognición. Según los estudios, una de las regiones con mayor probabilidad de sufrir alteraciones por cambios en el sistema inmunológico es el lóbulo frontal, principalmente en su porción anterior. Por otro lado, el consumo de inmunosupresores se ha relacionado con dificultades en funciones cognitivas como atención, aprendizaje y memoria. Debido a esto se debe considerar la posibilidad de alteraciones a nivel cognitivo en los niños expuestos a inmunosupresores durante el embarazo, sin embargo, los estudios dirigidos a resolver esta interrogante son escasos.

El primer estudio interesado en esto fue el realizado por Nulman y colaboradores en el 2010, el cual tuvo por objetivo evaluar el desarrollo neurocognitivo a largo plazo. Participaron 39 niños expuestos a ciclosporina durante el embarazo de mujeres con trasplante renal en comparación con 38 niños no expuestos. La evaluación consistió en la aplicación de la Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolares, test para valorar aspectos visuo-motores y una escala de comportamiento. Ellos reportaron que el 33% de los niños expuestos fueron prematuros mientras que sólo el 0.5% lo fue en el grupo de no expuestos. Considerando la exposición o no a ciclosporina no se reportaron diferencias significativas, sin embargo, al considerar el parto prematuro ellos reportaron diferencias en el coeficiente intelectual total y en el índice verbal. También encontraron que el CI materno y el nivel socioeconómico fue un predictor del CI de los niños.

Otra investigación similar tuvo por objetivo conocer el perfil neurocognitivo de los hijos de mujeres con trasplante renal expuestos a inmunosupresores. Para ello evaluaron el coeficiente intelectual a través de las Escalas de Inteligencia Wechsler de 25 niños (edad media de 11.38 años) que cursaron un embarazo de este tipo y de 23 niños sanos (edad media de 11.44 años) como grupo control. La selección de la escala se hizo en función de la edad. Todas las madres fueron evaluadas con la escala de inteligencia Wechsler para adultos, el inventario de depresión de Beck y un cuestionario de estatus socioeconómico. El estudio reportó que el embarazo de los niños expuestos tuvo una duración media de 33.50 semanas, mientras que en los no expuestos fue de 37.39. En cuanto a los resultados de las escalas de inteligencia reportaron diferencias significativas en el CI total, ya que el 50% de los niños expuestos obtuvo un puntaje menor al promedio (90), mientras que en los no expuestos esto se observó sólo en el 18.2%. El análisis por sub pruebas mostró diferencias

en figuras incompletas y matrices en la escala para adultos (16 años en adelante) ya que los niños expuestos obtuvieron puntajes más bajos. El CI total de los niños mostró una correlación positiva con el CI total de la madre, el puntaje del inventario de Beck y el nivel socioeconómico, aunque no hubo diferencias entre grupos (Morales, Sánchez, Lazcares, Niebla, López... & Alberu, 2015).

CAPÍTULO 4

MÉTODO

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el embarazo después de un trasplante renal recibe mejor pronóstico, éste sigue siendo de alto riesgo; pues se asocia con la exposición a fármacos con grado de fetotoxicidad durante todo el periodo gestacional y el incremento de casos de prematuridad (McKay & Josephson, 2008).

Con base en la literatura, se han reportado alteraciones anatómicas en la corteza frontal anterior, así como dificultades en los procesos cognitivos (Clift, et al., 2015; Chen et al., 2015). La memoria de trabajo, es un proceso que en particular se relaciona con la corteza frontal anterior y que requiere de la atención para un apropiado funcionamiento, por lo que este podría ser susceptible a alteraciones en este tipo de población (Baddeley, 2003).

Se debe considerar que la información disponible involucra a niños expuestos a un solo inmunosupresor o se enfocan en el análisis de puntajes globales obtenidos a través de escalas de inteligencia. Por ello, se sugiere estudiar el efecto que tiene la exposición al esquema inmunosupresor seguido por las mujeres con trasplante renal durante el embarazo retomando la aplicación de escalas de inteligencia, pero haciendo un análisis más detallado sobre el índice de memoria de trabajo incluyendo variables sugeridas en los diferentes modelos expuestos. Otro aspecto importante es comparar a estos niños no sólo con pares no expuestos a inmunosupresores, sino también pareados en otras variables como edad gestacional y peso al nacer las cuales no han sido consideradas en otros estudios.

El estudiar a esta población permitirá retribuir a las madres con información actual de la esfera cognitiva de sus hijos y recomendaciones enfocadas a mejorar su desempeño, así como mayor información preventiva para las futuras madres sobre los riesgos a los que se expondría su descendencia, lo que les permitirá tomar una decisión más informada sobre un embarazo bajo estas condiciones.

OBJETIVO GENERAL

Conocer si existen diferencias en el desempeño de tareas de memoria de trabajo entre niños expuestos a inmunosupresores durante un embarazo post-trasplante renal y niños no expuestos a inmunosupresores durante el embarazo pareados en género, edad, escolaridad, lateralidad, duración del embarazo y peso al nacer.

Objetivos Específicos

- 1.- Comparar el índice de memoria de trabajo (IMT) obtenido por los niños expuestos a inmunosupresores con el índice de los niños no expuestos.
- 2.- Comparar el span mnésico por sub-prueba que compone el índice de memoria de trabajo y el span promedio entre ambos grupos.
- 3.- Comparar el tiempo requerido para resolver cada sub-prueba entre ambos grupos.
- 4.- Buscar una asociación entre pertenecer a un grupo y el uso del ensayo articulatorio para resolver las sub-pruebas del IMT.
- 5.- Comparar la frecuencia con que presentaron errores de omisión y errores de orden por sub-prueba IMT entre ambos grupos.

HIPÓTESIS

H1- Existirán diferencias significativas en el Índice de Memoria de Trabajo entre el grupo de niños expuestos y el grupo de niños no expuestos.

H1- Existirán diferencias significativas en el span mnésico por sub-prueba y span promedio entre el grupo de niños expuestos y el grupo de niños no expuestos.

H1- Existirán diferencias significativas en el tiempo requerido para resolver las sub-pruebas entre el grupo de niños expuestos y el grupo de niños no expuestos.

H1- Existirá una asociación entre pertenecer a un grupo y el uso del ensayo articulatorio para resolver las sub-pruebas del IMT

H1- Existirán diferencias significativas en la frecuencia de errores de omisión y errores de orden presentados por el grupo de niños expuestos en comparación con el grupo de niños no expuestos.

VARIABLES

Variable Independiente: Exposición a inmunosupresores durante el embarazo post-trasplante renal.

Definición Conceptual: Contacto de inmunosupresores con la circulación fetal durante el periodo gestacional por el consumo de la madre debido a un trasplante renal (Josephson & McKay, 2008).

Definición Operacional: Reporte médico que confirme sean madres en periodo postrasplante y entrevista que confirme consumo de inmunosupresores durante el embarazo.

Variable Dependiente: Memoria de Trabajo

Definición Conceptual. Sistema de capacidad limitada que permite mantener, manipular y administrar la información requerida para completar una tarea (Baddeley, 2000).

Definición Operacional: Puntajes obtenidos en el Índice de Memoria de Trabajo de las escalas Wechsler, así como el span obtenido, el tiempo requerido, el uso del ensayo articulatorio y los errores presentados durante su ejecución.

PARTICIPANTES

Se contactaron 1077 mujeres a través de los principales institutos y hospitales de la Ciudad de México donde se atiende a población post-trasplante renal. Sesenta y un mujeres habían cursado al menos un embarazo exitoso de las cuales 47 aceptaron que sus hijos participaran en la evaluación y 16 niños cumplieron con los criterios de inclusión de la presente investigación conformando así el grupo de “expuestos”. También a través de las mujeres con trasplante renal, hospitales y centros médicos se reclutaron 16 niños de mujeres que no consumieron inmunosupresores durante el embarazo.

En total participaron 32 niños divididos en dos grupos, el grupo conformado por 16 niños expuestos a inmunosupresores durante un embarazo post-trasplante renal y el grupo conformado por 16 niños que no estuvieron expuestos a inmunosupresores, pareados por

género [Femenino (7% y 7%)] edad (M= 10.96 y M=11.03), escolaridad (M=5.19 y M=5.38), lateralidad [Diestros (75% y 93.75%)], edad gestacional (M=37.13 y M=37.63) y peso al nacer (M=2616,88 y M=2694,33). Se sugiere ver la Tabla 2.

Los niños expuestos a inmunosupresores se reclutaron a través de los principales Centros Médicos de la Ciudad de México, donde se realizan trasplantes renales y se mantiene el contacto con las pacientes: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y Centro Médico Nacional La Raza. Se invitó a las mujeres que tuvieran hijos con la edad mínima requerida a participar en el proyecto. A todas las candidatas se les explicó de manera general en qué consistiría la evaluación y los beneficios que obtendrían al concluirla. A las interesadas se les ofreció apoyo para viáticos, así como un consentimiento informado y asentimiento para el menor el día de la evaluación. También se les sugirió asistieran con una acompañante que tuviera un hijo de la misma edad y escolaridad no expuesto a fármacos durante el embarazo. Por otro lado, se reclutaron niños nacidos prematuramente a través de hospitales y consultorios médicos sin exposición a inmunosupresores.

Diseño

- Estudio transversal de tipo comparativo-correlacional.

Criterios de Inclusión

- Haber estado expuestos a inmunosupresores *in utero* debido a un embarazo post-trasplante renal.
- Contar con una edad de entre 6 y 16 años.

- Obtener un Coeficiente Intelectual dentro del promedio.

Criterios de Exclusión

- Tener diagnóstico de alguna enfermedad neurológica o psiquiátrica.
- Tener algún problema visual o auditivo no corregido.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.

Instrumentos

Entrevista: Se aplicó una entrevista individual estructurada a la madre para conseguir información sobre aspectos clínicos y sociodemográficos.

Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños: Se aplicó en su última versión, WISC-IV (Wechsler, 2007). Permitió obtener datos referentes al coeficiente intelectual integrado por índices, retomando de manera particular la información del Índice de Memoria de Trabajo.

Hoja de Registro: La escala de inteligencia se complementó con una hoja de registro para las tareas que conforman el Índice de Memoria de Trabajo. Esta hoja permitió registrar la respuesta textual que proporcionó el menor, el tipo de error, registrar lo obtenido a través de la observación (uso de ensayo articulatorio) y el tiempo que requirió para realizar la tarea.

PROCEDIMIENTO

Todas las participantes se reclutaron con el apoyo de los hospitales a través de las listas de pacientes que asistirían a consulta proporcionadas por las enfermeras. Se

seleccionó a las pacientes femeninas para una entrevista inicial después de su valoración médica con la finalidad de conocer si eran candidatas para el proyecto.

A las candidatas se les explicó en qué consistía la evaluación, el objetivo de la misma y que recibirían un reporte sobre los datos obtenidos y retroalimentación para sus hijos. Con las mujeres que aceptaron participar se agendó el día de la evaluación en función de sus horarios y comodidad. En caso de conocer a alguien con un hijo de características sociodemográficas y clínicas similares a las del candidato se sugirió se hiciera la invitación a participar para conformar el grupo control informando que obtendrían los mismos beneficios clínicos y económicos.

Las mujeres junto con sus hijos asistieron al departamento de psicología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán para la evaluación. Se les proporcionó un consentimiento informado a ambos participantes, así como un asentimiento para el menor. Después de esto se aplicó la escala WISC-IV a los niños en el orden que marca la prueba proporcionando las instrucciones recomendadas en el manual y utilizando la hoja de registro únicamente en las tres subpruebas que conforman el índice de memoria de trabajo. Posteriormente, se aplicó la entrevista a las madres para obtener datos clínicos y sociodemográficos.

En general, la evaluación tuvo una duración promedio de dos horas. Por último, se calificó la prueba y se retroalimentó a la madre en una segunda sesión con los resultados obtenidos así como recomendaciones para trabajar con sus hijos en los casos donde se identificó alguna dificultad.

Análisis estadístico

Utilizando el programa SPSS Statistics 20 se realizó un análisis descriptivo de acuerdo al nivel de medición de las variables con apoyo de las medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las variables continuas y análisis de frecuencia y porcentaje para las variables discretas. Con la finalidad de detectar diferencias en las puntuaciones de las prueba así como en las diversas variables clínicas y sociodemográficas entre grupos de niños expuestos a inmunosupresores y no expuestos se utilizó la prueba U de Mann Whitney. También se usó χ^2 para determinar si había asociación entre la presentación de las variables clínicas y la pertenencia al grupo de expuestos y no expuestos (Hernández, Fernández & Baptista, 2014). Se definió un valor de $p < 0.05$.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

Para describir las características sociodemográficas y clínicas se muestra la Tabla 2. Los grupos fueron homogéneos respecto de las variables género, edad, escolaridad, lateralidad, duración del embarazo, peso al nacer y tipo de parto. Por otro lado, se encontró una asociación entre pertenecer a un grupo y la variable lactancia, siendo menos frecuente el amamantamiento en niños expuestos (6.25%) que en los niños no expuestos (93.75%), [$\chi^2(1, N=32) = 24.50, p < 0.001$].

En el grupo expuestos el 81% de las madres (n=13) consumieron durante el embarazo un esquema de mantenimiento a base de tres fármacos mientras que el resto mantuvo un esquema doble. El 100% de los niños estuvo expuesto a prednisona, cerca del 81% a ciclosporina y/o azatioprina, mientras que el 12% estuvo expuesto a tacrolimus y el 6% a micofenolato de mofetil, antes de saber que estaban embarazadas (Ver Fig. 5).

En la presente investigación no se encontraron diferencias significativas en el Índice de Memoria de Trabajo entre los niños expuestos a inmunosupresores ($M= 86, DS= 12.23$) y no expuestos ($M= 86.69, DS= 12.09$), ($Z= -.605, p>.05$). Estos resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2. Características Sociodemográficas y Clínicas de niños expuestos y no expuestos a inmunosupresores.

	Expuestos (n=16)				No Expuestos (n=16)				P valor
	M	(DS)	n	(%)	M	(DS)	n	(%)	
Género (femenino)			7	(43.75)			7	(43.75)	1.00
Edad (años)	10.96	(2.47)			11.03	(2.52)			.867
Escolaridad (años)	5.19	(2.31)			5.38	(2.44)			.897
Lateralidad (diestro)			12	(75)			15	(93.75)	.144
Duración del embarazo (semanas)	37.13	(2.63)			37.63	(2.44)			.590
Peso al nacer (gramos)	2616.88	(634.16)			2694.33	(614.92)			.520
Tipo de parto (cesárea)			15	(93.75)			11	(68.75)	.070
Lactancia (amamantamiento)			1	(6)			15	(93.75)	.001 **
Esquema de mantenimiento (triple)			13	(81.25)					

M=media; DS=desviación estándar
 * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

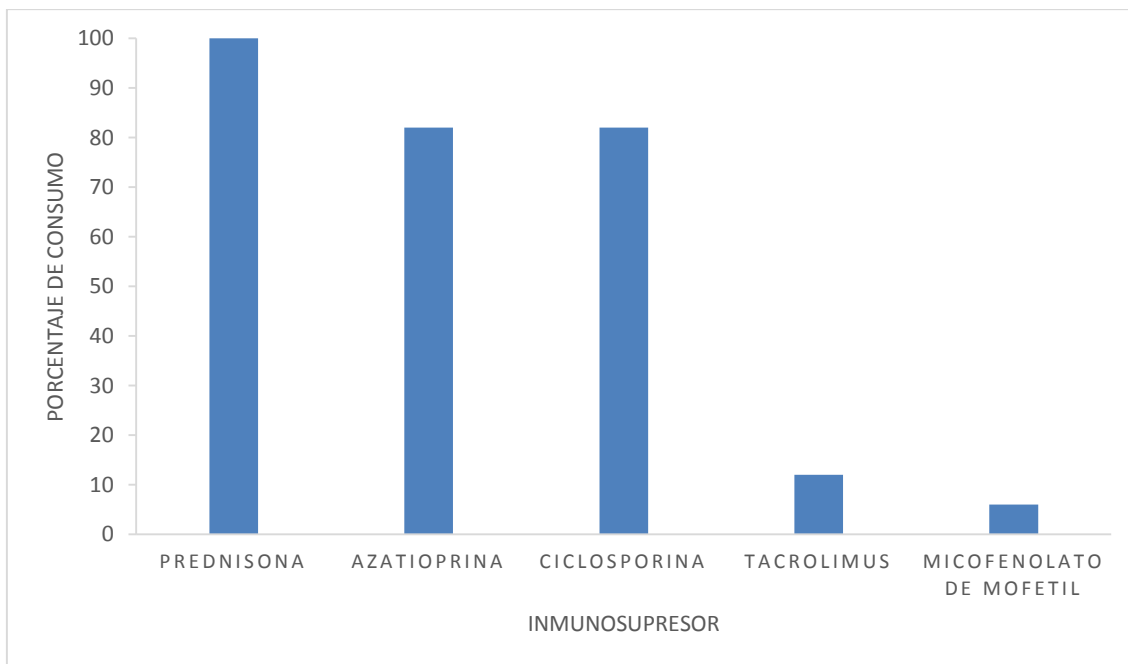


Fig. 5. Porcentaje de consumo de inmunosupresores en mujeres embarazadas postrasplante renal.

Tabla 3. Puntajes obtenidos en Índice de Memoria de Trabajo (IMT).

	Expuestos (n=16)		No Expuestos (n=16)		P valor
	M	(DS)	M	(DS)	
Índice de Memoria de Trabajo	86	(12.23)	89.69	(12.09)	.564

M=media; DS=desviación estándar

Respecto al span mnésico obtenido por sub prueba no se encontraron diferencias en dígitos en progresión ($Z = -.124$, $p > .05$), dígitos en regresión ($Z = -.454$, $p > .05$) o sucesión de números y letras ($Z = -.727$, $p > .05$). Tampoco se reportaron diferencias en el span promedio ($Z = -.487$, $p > .05$) entre ambos grupos (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Span mnésico obtenido por sub-prueba del IMT y span promedio.

	Expuestos (n=16)		No Expuestos (n=16)		P valor
	M	(DE)	M	(DE)	
Span Progresión	4.69	(.602)	4.81	(.911)	.926
Span Regresión	3.06	(.574)	3.25	(1)	.696
Span Sucesión	3.69	(.704)	3.94	(.929)	.515
Span Promedio	3.75	(.577)	3.93	(.884)	.669

M=media; DE=desviación estándar

En relación al tiempo requerido para resolver las sub-pruebas tampoco se encontraron diferencias significativas en dígitos en progresión ($Z = -1.302$, $p > .05$), dígitos en regresión ($Z = -.961$, $p > .05$) o sucesión de números y letras ($Z = -.471$, $p > .05$). Los datos se presentan en el Tabla 5.

Tabla 5. *Tiempo en segundos requerido para concluir las sub-pruebas del IMT*

	Expuestos (n=16)		No Expuestos (n=16)		P valor
	M	(DE)	M	(DE)	
Progresión	92.13	(25.40)	79.56	(41.64)	.196
Regresión	92.75	(40.09)	76.63	(34.46)	.341
Sucesión	212.19	(112.25)	214.13	(87.59)	.642

M=media; DE=desviación estándar

Los datos obtenidos no mostraron asociación entre pertenecer a un grupo y el uso del ensayo articulatorio como estrategia utilizada durante la resolución de dígitos en progresión [χ^2 (1, N=32) = .821, $p > .05$] y dígitos en regresión [χ^2 (1, N=32) = .155, $p > .05$]. Sin embargo, sí se encontró una asociación durante la ejecución de sucesión de números y letras ya que mayor porcentaje de niños expuestos a inmunosupresores (87.5%) recurrieron al uso del ensayo articulatorio en comparación con los niños no expuestos (43.75%), [χ^2 (1, N=32) = 6.788, $p < .05$]. Los datos se encuentran en la Tabla 6.

Tabla 6. *Tipo de estrategia utilizada durante la ejecución de las sub-pruebas del IMT*

	Expuestos (n=16)		No Expuestos (n=16)		P valor
	n	(%)	n	(%)	
Progresión (articulación)	4	(25)	2	(12.5)	.365
Regresión (articulación)	5	(31.25)	4	(25)	.694
Sucesión (articulación)	14	(87.5)	7	(43.75)	.009 *

* $p < 0.05$

El análisis del tipo de error presentado durante la resolución de las sub-pruebas no mostró diferencias significativas. Los errores de omisión presentados fueron similares en dígitos en progresión ($Z = -.080$, $p > .05$), dígitos en regresión ($Z = -.256$, $p > .05$) y sucesión de números y letras ($Z = -.330$, $p > .05$) entre ambos grupos. Por su parte los errores de orden identificados en dígitos en progresión ($Z = -1.447$, $p > .05$), dígitos en regresión ($Z = -.826$, $p > .05$) y sucesión de números y letras ($Z = -1.153$, $p > .05$) tampoco difirieron entre grupos (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Errores de omisión y orden presentados en los ensayos por sub-prueba del IMT

	Expuestos (n=16)		No Expuestos (n=16)		P valor
	M	(DE)	M	(DE)	
Progresión Omisión	2	(.730)	1.94	(.929)	.956
Progresión Orden	.81	(.750)	1.25	(.856)	.184
Regresión Omisión	1.38	(.957)	1.44	(1.03)	.809
Regresión Orden	1.63	(.957)	1.44	(.892)	.445
Sucesión Omisión	3.50	(2.09)	3.63	(1.70)	.752
Sucesión Orden	3.38	(3.05)	2.31	(2.79)	.270

M=media; DE=desviación estándar

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

El número de trasplantes renales ha aumentado en los últimos años al igual que el porcentaje de mujeres sometidas a este tratamiento que pueden mantener un embarazo exitoso (SIRNT, 2016). En la actualidad se estima que el 92% de las mujeres con trasplante renal podrían tener un embarazo a término si se siguen cuidados especiales (Atallah, et al., 2015). Sin embargo, este embarazo sigue siendo de alto riesgo debido a factores a los que estará sometida la madre y que afectarán al feto. Uno de ellos es la exposición a inmunosupresores durante la gestación y los efectos que puede tener en el desarrollo neurocognitivo de la descendencia de estas mujeres (McKay & Josephson, 2008).

Todos los inmunosupresores se ubican dentro de las categorías B o C según la FDA, por lo que cruzan barrera placentaria y se han asociado con riesgos en el feto en modelos animales y de manera inconsistente en modelos con humanos sugiriendo alteraciones en el sistema inmunológico del feto (McKay & Josephson, 2008).

A pesar de que se recupera dentro del primer año de vida, según la hipótesis de “programación en la vida temprana” esto podría ocasionar otro tipo de alteraciones en el desarrollo de los menores. Esta hipótesis describe la asociación entre modificaciones en factores ambientales exógenos o endógenos durante la vida temprana (pre-natales o postnatales) y el incremento del riesgo de alguna alteración en la vida tardía (Cartier, Zeng & Drake, 2016).

Según esta hipótesis, alguna alteración en el ambiente intrauterino durante periodos críticos del desarrollo, en este caso la alteración inmunológica fetal, podría resultar en

modificaciones posteriores a nivel fisiológico y funcional (Pallardo & Crespo, 2008; Cartier, Zeng & Drake, 2016). Apoyando esta hipótesis, el estudio dirigido por Clift (2015) analizó el efecto de la exposición a un fármaco (ciclosporina) en embriones del pez cebra durante periodos equivalentes a los periodos críticos en humanos. El estudio concluyó que una exposición temprana se asoció con alteraciones anatómicas y en el caso de la exposición tardía se asoció con alteraciones comportamentales.

Ya que el sistema inmunológico influye durante el neurodesarrollo, este podría verse modificado. Según la literatura, la corteza frontal en su porción anterior, conocida como corteza prefrontal, podría ser más susceptible a modificaciones vinculadas con alteraciones a nivel inmunológico. La corteza prefrontal se ha relacionado con diferentes procesos cognitivos que contribuyen a la inteligencia, tales como razonamiento, abstracción, secuenciación, atención y memoria de trabajo (Sellers, Mellin, Lustenberger, Boyle, Hee... & Fröhlich, 2015).

De estos procesos, la memoria de trabajo participa en el desarrollo posterior de otros procesos complejos como la lectura y el cálculo (Towse, Hitch & Hamilton, 2008). Por otro lado, ha sido un proceso cognitivo vinculado con la actividad de regiones frontales (Baddeley, 2003). Por esto se sugiere que las posibles alteraciones, anatómicas o funcionales, relacionadas con la exposición a inmunosupresores durante el embarazo pueden impactar en la resolución de tareas que exploran la memoria de trabajo. Un ejemplo de estas tareas han sido tareas de span utilizando listados de dígitos o letras las cuales se incluyen en diferentes pruebas neuropsicológicas y escalas de inteligencia (Leonberger, Nicks, Larrabee & Goldfader, 1992).

Las tareas utilizadas para explorar memoria de trabajo tienen alta correlación con las pruebas tradicionales para evaluar inteligencia, sugiriendo que las subpruebas que requieran del mantenimiento, procesamiento y manipulación de información pueden utilizarse para evaluar este proceso (Baddeley, 1998b). De manera particular se ha mencionado una relación entre la memoria de trabajo y tareas encargadas de explorar la inteligencia fluida (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2008). La Escala Wechsler de Inteligencia para Niños incluye tareas de listados de dígitos que conforman lo denominado Índice de Memoria de Trabajo, estas tareas se dividen en tres: dígitos en progresión, dígitos en regresión y sucesión de números y letras; de las cuales se puede obtener un puntaje y el span (Wechsler, 2007).

El Índice de Memoria de Trabajo se puede complementar con otras variables para explorar esta función. Según el modelo de recursos compartidos, el tiempo es algo que también influye en la carga cognitiva de la memoria de trabajo. Por otro lado, el modelo de facetas múltiples menciona la capacidad de la memoria de trabajo necesaria para procesar la información relevante para la tarea y mantenerla para su futura evocación, integrándola apropiadamente para resolver la tarea. Con base en esto, aunados al puntaje y el span mnésico, se analizaron las variables de tiempo y errores, considerando dos tipos: omisión y orden.

La literatura disponible ha buscado diferencias en el coeficiente intelectual haciendo una comparación de los puntajes generales entre niños expuestos y no expuestos a inmunosupresores. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios posiblemente por las diferencias entre los fármacos a los que estuvo expuesta la población o por ser una valoración general (Nulman, et al., 2010; Morales, et. al., 2015). Por ello, el presente

estudio tuvo por objetivo explorar de manera particular la memoria de trabajo en niños expuestos al esquema mantenido por mujeres con trasplante renal de la Ciudad de México a través de la aplicación de la escala de inteligencia de Wechsler para niños, pero retomando el índice de memoria de trabajo y las variables anteriormente mencionadas.

Para explorar este objetivo, se evaluaron en total 16 niños expuestos a inmunosupresores y 16 niños no expuestos. El 81% (n=13) de los hijos de mujeres con trasplante renal estuvieron expuestos a un esquema de mantenimiento a base de tres fármacos, mientras que el resto estuvo expuesto a dos. Los esquemas triples consistieron en prednisona-azatioprina-ciclosporina, prednisona-azatioprina-tacrolimus y prednisona-micofenolato-ciclosporina, por su parte los esquemas dobles se conformaron por prednisona-azatioprina o prednisona-ciclosporina. Esto concuerda con los principales esquemas de mantenimiento reportados en la literatura. Ya que el cien por ciento de los niños estuvo expuesto a un corticoesteroide y el 81% a un inhibidor de la calcineurina o un antiproliferativo no se puede descartar riesgo fetal, ya que todos se ubican en las categorías B y C según la FDA (Fuchs & Coustan, 2007).

No se encontraron diferencias en género, edad, escolaridad, lateralidad, duración del embarazo, peso al nacer ni tipo de parto. La homogeneidad entre los grupos en todas estas variables nos permite controlar las condiciones entre ambos grupo, dado que la literatura ha reportado diferencias asociadas principalmente con la edad gestacional y el peso al nacer. Las diferencias se han reportado principalmente en niños nacidos antes de las 32 semanas (Fischi, et al., 2016) o con un peso al nacer por debajo de los 2500g (Blume, et al., 2014), lo cual no se encontró en este estudio ya que en ambos grupos se reportó una edad media superior a las 37 semanas y un peso al nacer arriba de los 2600 g.

Respecto a la variable lactancia, sí se reportaron diferencias significativas ya que los niños expuestos fueron amamantados en menor porcentaje que los niños no expuestos. Esto es debido a que medicamente se recomienda no amamantar a los infantes por la posible transmisión del fármaco a través de la leche materna (Josephson & McKay, 2010). Según la Asociación Americana de Pediatría podría permitirse el amamantamiento si se consume prednisona, pero se contraindica si se consume ciclosporina, tacrolimus o azatioprina (Atallah, et al., 2015). Por otra parte, la Sociedad Americana de Trasplantes menciona que el amamantamiento no es necesariamente contraindicado, siempre y cuando las madres tengan conocimiento de las posibles consecuencias (Josephson & McKay, 2010). En el caso de la muestra que participó en la presente investigación, todas las madres consumían un régimen farmacológico que incluyó al menos un fármaco contraindicado por la Asociación Americana de Pediatras, por lo que el amamantar fue contraindicado y disminuyó la exposición a inmunosupresores durante el periodo postnatal.

Respecto a los resultados obtenidos a través de las tareas aplicadas se obtuvo un puntaje promedio en el Índice de Memoria de Trabajo de los niños expuestos a inmunosupresores, aunque puntuaron dentro del rango del promedio bajo al comparar el puntaje obtenido entre ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas. Esto concuerda con lo reportado por el equipo dirigido por Nulman (2010), quienes exploraron el desempeño en la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños en menores expuestos a ciclosporina. Este estudio no reportó diferencias en el Coeficiente Intelectual total ni en los índices, tampoco encontraron diferencias en las subpruebas que conforman el Índice de Memoria de Trabajo. Estos resultados no muestran diferencias en el IMT de niños expuestos a esquemas de entre uno y tres inmunosupresores.

Con la finalidad de hacer una valoración más sensible se retomaron las diferentes sub-pruebas que conforman el índice de memoria de trabajo: retención de dígitos en progresión, regresión y sucesión de números y letras. Estas sub-pruebas permiten hacer una valoración modal; según el modelo multicomponente participa el bucle fonológico vinculándose con el almacenamiento de información acústico-fonológica (Baddeley 1993) y según el modelo de facetas múltiples se relacionan con contenido numérico-verbal (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2003).

Respecto a las sub-pruebas del índice de memoria de trabajo, se retomó el span mnésico, el cual ha sido la principal herramienta para evaluar este proceso. Ninguno de los análisis reportaron diferencias significativas ya que en ambos grupos se reportó un span promedio de 4, lo cual se ubica dentro del promedio esperado en niños al entrar en el rango de 5 +/-2. Aunque el puntaje se ubica dentro del rango del promedio bajo, esto no puede asociarse con la exposición a inmunosupresores dado que fue un resultado que se obtuvo en ambos grupos (Baddeley & Hitch, 2000; Chen & Cowan, 2009).

El tiempo se consideró para explorar el efecto de la carga cognitiva en la Memoria de Trabajo ya que, según el modelo de recursos compartidos basados en el tiempo, el desempeño en una tarea dependerá de la cantidad de información que deba ser procesada y mantenida en función del tiempo. Si la cantidad incrementa o la información se complejiza debe darse un cambio en el tiempo empleado o en la ejecución (Barrouillet, et al., 2007). En este estudio no se reportaron diferencias significativas en el tiempo necesario para resolver cada sub-prueba entre ambos grupos, aunque en el caso los niños expuestos se observó un incremento en el tiempo conforme aumentó la complejidad de la tarea en comparación con los niños no expuestos, aunque se destaca que esto no fue significativo.

Adicionalmente, se analizó el uso del ensayo articulatorio, ya que este modelo destaca la influencia de dos recursos que determinarán la carga cognitiva y repercutirán en el mantenimiento de la información: el repaso atencional y el ensayo articulatorio, siendo este último un proceso periférico basado en la articulación lo que lo hace susceptible de observación y registro (Gavens & Barouillet, 2004). En este análisis, no se encontró una asociación entre pertenecer a un grupo y mayor uso del ensayo articulatorio para resolver la sub-prueba de dígitos en progresión ni en dígitos en regresión, sin embargo, en sucesión de números y letras sí se encontró una asociación, siendo los niños expuestos a inmunosupresores quienes se apoyaron con mayor frecuencia del ensayo articulatorio que los niños no expuestos.

La tarea de sucesión de números y letras presentó mayor carga cognitiva al incrementar la complejidad de la tarea. Ya que la codificación fonológica no es dependiente del ensayo articulatorio, es considerada una imagen auditiva abstracta la cual se puede beneficiar del repaso atencional (Camos, Lagner & Barrouillet, 2009). El que los niños expuestos hayan recurrido más a este tipo de estrategia podría relacionarse con dificultades para dividir su atención entre el procesamiento y el mantenimiento de la información cuando se tiene información de dos categorías distintas (números y letras) que cuando sólo se trabaja con información de un tipo (números). El no encontrar diferencias en el tiempo puede asociarse al hecho de que los niños no expuestos también hicieron un repaso de la información, pero esta fue principalmente a través del repaso atencional, es decir, lograron dividir su atención entre el procesamiento de la información presentada y su mantenimiento para su evocación posterior (Barrouillet, Plancher, Guia & Camos, 2013). Según el modelo

de facetas múltiples, este funcionamiento sería parte de la Capacidad de la Memoria de trabajo (Oberauer, Sub, Wilhem & Wittmann, 2003).

Según el modelo multicomponente, la capacidad para alternar la atención está a cargo del ejecutivo central, por lo que los hijos de las mujeres con trasplante renal podrían tener dificultades en este componente el cual se ha vinculado con la participación de la corteza prefrontal dorsolateral y ventromedial (Baddeley, 2006). A pesar de que otros estudios han reportado participación de la corteza prefrontal en el repaso atencional (Raye, 2007) y con el mantenimiento y monitoreo durante la resolución de tareas de alta interferencia (Petrides, 2000) el presente estudio no cuenta con la metodología necesaria para reportar alteraciones en esta región.

Por último, se hizo un análisis del tipo de error. Esta variable también se asocia con la capacidad de la memoria de trabajo, entendida esta como un apropiado procesamiento y mantenimiento permitiendo la evocación integrando la información. La evocación de todos los elementos se analizó para los errores de omisión y la integración relacional al pedir una evocación con un orden determinado por cada sub-prueba, permitió analizar errores de orden (Oberauer, Sub, Wilhem & Wittmann, 2003). El análisis no mostró diferencias en la frecuencia con que se presentaron ambos tipos de errores entre ambos grupos. Los datos muestran que en la capacidad de la memoria de trabajo entre ambos grupos no hubo diferencias en cuanto al mantenimiento, al no diferir en los errores de omisión, así como tampoco en el orden en que evocaron la secuencia, lo cual habla del nivel de integración relacional (Oberauer, Süb, Wilhem & Wittmann, 2008).

CAPÍTULO 7

CONCLUSIÓN

La presente investigación incluyó a niños expuestos a los principales esquemas farmacológicos de mantenimiento consumidos por las mujeres con trasplante renal en la Ciudad de México pareados en género, edad, escolaridad, lateralidad, duración gestacional y peso al nacer con niños no expuestos a estos fármacos con la finalidad de explorar el desempeño de la memoria de trabajo en el primer grupo. Para esto se hipotetizó que habría diferencias en el índice de memoria de trabajo la cual fue rechazada. La segunda y tercera hipótesis consistieron en la existencia de diferencias en el span mnésico promedio, por subprueba y el tiempo de resolución entre los niños expuestos y no expuestos las cuales no se reportaron, por lo que ambas hipótesis también se rechazaron. La cuarta buscó una asociación entre pertenecer a uno de los grupos y el uso del ensayo articulatorio como estrategia para resolver las sub-pruebas, la cual se retuvo ya que se reportó que los niños expuestos a inmunosupresores recurren en mayor porcentaje a la articulación ante tareas de mayor carga cognitiva, en este caso la tarea de sucesión de números y letras, que los niños no expuestos. La última hipótesis fue rechazada ya que no se encontraron diferencias en el porcentaje de errores de omisión y de orden, relacionados con la capacidad de la memoria de trabajo, entre ambos grupos.

La asociación entre haber estado expuesto a inmunosupresores durante la gestación debido a un embarazo post-trasplante renal y un mayor uso del ensayo articulatorio para resolver una tarea cuando la carga cognitiva aumenta se puede relacionar con dificultades en la capacidad de la memoria de trabajo, particularmente en el procesamiento de la

información, teniendo dificultades para dividir su atención entre procesar y mantener. Dado que no hubo diferencias en las variables asociadas al mantenimiento, los datos sugieren que los niños expuestos a inmunosupresores tienen una capacidad de memoria de trabajo limitada, por lo que requieren del uso de estrategias periféricas como el ensayo articulatorio para el procesamiento de la información, pero logran mantenerla y evocarla de manera similar a los niños que no estuvieron expuestos a inmunosupresores durante el embarazo.

En la presente investigación no se encontraron diferencias en los aspectos generales de la memoria de trabajo ya que ambos grupos obtuvieron puntajes similares, a pesar que en el índice de memoria de trabajo y el análisis del span mnésico puntuaron en el rango del promedio bajo, se ubican dentro de lo esperado para su grupo de referencia dado que los análisis no mostraron diferencias significativas con el grupo control, por lo que esto no se puede asociar a la exposición de inmunosupresores durante el desarrollo gestacional.

Estos hallazgos permitirán complementar la educación para la salud proporcionada a las mujeres con trasplante renal que consideran embarazarse incrementando la información disponible respecto a la esfera neuropsicológica de los niños expuestos a inmunosupresores durante el embarazo. En caso de decidir tener hijos se les puede apoyar con sugerencia de actividades enfocadas en los aspectos que conforman la memoria de trabajo que presentaron diferencias, como lo son el mantenimiento y la atención alterna a través de tareas sencillas y cotidianas que no representen una inversión excesiva de recursos y puedan realizar las futuras madres con sus hijos durante sus actividades de la vida diaria, similares a las que recibieron las madres e hijos que participaron en la investigación.

LIMITACIONES Y SUGERENCIAS

Una de las limitaciones del estudio es el número de la muestra, ya que al ser un número reducido no se pueden generalizar los datos y sólo pueden ser aplicables a las mujeres que conformaron la muestra.

El número de la muestra impidió realizar un análisis por edad, por lo que se sugiere considerar un análisis por rango de edad ya que la literatura reporta diferencias en el uso de recursos como el repaso atencional y el ensayo articulatorio en niños de diferentes edades.

Debido a que el estudio se basó en la Escala de Inteligencia de Wechsler se siguieron las reglas de aplicación descritas en el manual y no se realizó supresión articulatoria, por lo que tareas que incluyan este tipo de interferencia podrían explorar más sobre la memoria de trabajo al impactar en la carga cognitiva impidiendo el uso de recursos periféricos, demandando el uso de recursos centrales. Esto también podría impactar en el tiempo necesario para resolver la tarea.

También se sugiere la aplicación de otras tareas complejas para valorar diferentes aspectos de la atención alterna o dividida al sugerirse dificultades en el ejecutivo central referentes a la alternancia y repaso atencional.

REFERENCIAS

- Alberú, J. & Mancilla, E. (2005). Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Revista de Investigación Clínica*, 57(2), 213-224.
- Al-Khader, A., Basri, N., Shaheen, A., Flaiw, H & Qureshi, J. (2004). Pregnancies in Renal Trasplantant Recipients-Whith A Focus on Babies. *Annals of Transplantation*, 9(3), 65-67.
- Anderson, N. (1969). The influence of acoustic similarity on serial recall of letter sequences. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 21 (3), 248-255
- Apaza, J. & Huamán, M. (2015). Flujo sanguíneo uterino en el embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 127-133.
- Armenti, V. (2011). Pregnancy After Transplantation: Milestones and Assessments of Risk. *American Journal of Transplantation*, 11: 2275–2276. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03716.x
- Atallah, D., El Kassis, N., Sala,eh, C., Safi, J., Bejjani, L., Lufallah, F... & Moukarzel, M. (2015). Pregnancy and Renal Transplantation. *Labanese Medical Journal*, 63(3), 131-137.
- Avrmut, M., Zeevi, A. & Achim, C. (2001). The immunosuppressant drug FK506 is a potent thophic agent for human fetal neuron. *Developmental Brain Research*, 132, 151-157.
- Baddeley, A. (1981). The concept of working memory: A view of its current state and probable future development. *Cognition*, 10, 17-23.

- Baddeley, A. (1993). Verbal and visual subsystems of working memory. *Current Biology*, 3 (8), 563-565.
- Baddeley, A. (1998a). Recent developments in working memory. *Cognitive Neuroscience*, 234-238
- Baddeley, A. (1998b). Working Memory. *Académie des sciences*, 321, 167-173.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (11), 417-422.
- Baddeley, A. (2003). Working Memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews*, 4, 829-839
- Baddeley, A. (2006). Working Memory: An Overview. *Working Memory and Education*, 1st ed. University of York: Academic Press, 1-31.
- Baddeley, A. & Hitch, G. (2000). Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *Journal of Experimental Child Psychology*, 77, 128-137.
- Bale, T., Baram, T., Brown, A., Goldstein, J., Insel, T., McCarthy, M...Nestler, E. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Society of Biology and Psychiatry*, 68, 314-319.
- Barbas, H. (2009). Prefrontal Cortex: Structure and Anatomy. *Encyclopedia of Neuroscience*, 909-918.
- Barrouillet, P. & Camos, V. (2001). Developmental Increase in Working Memory Span: Resource Sharing or Temporal Decay? *Journal of Memory and Language*, 45, 1-20.

- Barrouillet, P., Bernardin, S., Portrat, S., Vergauwe E., & Camos, V. (2007). Time and Cognitive Load in Working Memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 33 (3), 570-585.
- Barrouillet, P., Plancher, G., Guia, A. & Camos, V. (2013). Forgetting at short term: When do event-based interference and temporal factor have an effect? *Acta Psychologica*, 142, 155-167.
- Baruch, K. & Schwartz, 2013. CNS-specific T cells shape brain function via choroid plexus. *Brain, Behavior and Immunity*, 34, 11-16.
- Bastian, C. & Oberauer, K. (2013). Distinct transfer effects of training different facet of working memory capacity. *Journal of Memory and Language*, 69, 36-58.
- Bauman, M., Iosif, A., Smith, S., Bregere, C., Amaral, D. & Petterson, P. (2014). Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biology Psychiatry*, 75, 332-431.
- Bayliss, D., Bogdanovs, J. & Jarrold, C. (2015). Consolidating working memory: Distinguishing the effects of consolidation, rehearsal and attentional refreshing in a working memory span task. *Journal of Memory and Language*, 81, 34-50.
- Bilbo, S. & Schwarz, J. (2012). The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33, 267-286.
- Blume, C., Pischke, S., Versen, F., Günter, H. & Gross, M. (2014). Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1-14.

- Braunlich, K., Gomez, J. & Seger, C. (2015). Frontoparietal networks involved in categorization and ítem working memory. *Neuroimage*, 107, 146-162.
- Broderick, G. & Adrian, T. (2013). Systems biology of complex symptom profiles: Capturing interactivity cross behavior. *Brain and immune regulation. Brain, Behavior & Immunity*, 29, 1-8.
- Buchsbaum, B. & D'Esposito, M. (2017). Short Term and Working Memory. *Learning and Memory*, 237-260.
- Camos, V., Langer, P. & Barrouillet, P. (2009). Two maintenance mechanisms of verbal information in working memory. *Journal of Memory and Lenguage*, 61, 457-469.
- Campoy, G & Baddeley, A. (2008).Phonological and semantic strategies in immediate serial recall. *Memory*, 16 (4), 329-340.
- Cándido, C., Viegas, M., Matias, P., Birne, R., Jorge, C., Weigert, A... & Machado, D. (2015). Pregnancy in renal transplanted patients: effects on the mother and the newborn-29 years of experience in a single centre. *Port J Nephrol Hypert*, 29 (3), 228-235.
- Carlson, N. (2006). *Estructura del Sistema Nervioso*. Fisiología de la Conducta. Pearson, 8va edición, España.
- Cartier, J., Zeng, Y. & Drake, A. (2016). Glucocorticoids and the prenatal programming of neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 7, 1-7.

- Chassé, V. & Belleville, S. (2009). Input and output modes modulate phonological and semantic contributions to immediate serial recall: Evidence from a brain-damaged patient. *Cognitive Neuropsychology*, 26 (2), 195-216.
- Chen, L., Chen, J., Tu, Y., Wang, S., Wang, L., Tsai, Y., Huang, C. (2015). Age-dependent vulnerability of cyclosporine-associated encephalopathy in children. *European Journal of Pediatric Neurology*, 19, 464-471.
- Chen, Z. & Cowan, N. (2009). Core verbal working-memory capacity: The limit in words retained without cover articulation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 62 (7) 1420-1429.
- Chu, J. (2011). Selected Comparison of Immune and Nervous System Development. *Advances in Immunology*, 77, 297-322.
- Clift, D., Thorn, R., Passarelli, E., Kapoor, M., LoPiccolo, M., Richendrfer, H...Creton, R. (2015). Effects of embryonic cyclosporine exposures on brain development and behavior. *Behavioural Brain Research*, 282, 117–124
- Conlin, J., Gathercole, S. & Adams, J. (2005). Children's working memory: Investigating performance limitations in complex span tasks. *Journal of Experimental Child Psychology*, 90, 303–317.
- Constantinescu, S., Akshita, P., Coscia, L., Davison, J., Moritz, M. & Armenti, V. (2014). Breast-feeding after transplantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28, 1163-1173.

- Cools, R. & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biology and Psychiatric*, 69, 113-125.
- Coscia, L., Constantinescu, S., Davison, J., Moritz, M. & Armenti, V. (2014). Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1-14.
- Cowan, N., Saults, S. & Morey, C. (2006). Development of working memory for verbal-spatial association. *Journal of Memory and Lenguaje*, 55, 274-289.
- Debska, A., Galgowska, J., Chamienia, A., Bullo, B., Król, E., Lichodziejewska, M... & Rutkowski, B. (2014). Pregnancy After Kidney Transplantation: A single-center experience and review of the literature. *Transplantation Proceedings*, 46, 2668-2672.
- Deshpande, James, Kucirka, Boyarsky, Garonzik, Montgomery & Segev. (2011). Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*, 11: 2388–2404
- Deverman, B. & Patterson, P. (2009). Cytokines and CNS Development. *Neuron*, 64, 61-78.
- Diaz, C. (2008). Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. *Revista Chilena de Reumatología*, 24(2), 73-88.
- Donnelly, L. (2014). Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 15 (3), 136-139.

- Ellwardt, E., Walsh, J., Kipnis, J. & Zipp, F. (2016). Understanding the role of T cells in CNS homeostasis. *Trends in Immunology*, 37 (2), 154-165.
- Eryigit, S. & Wolke, D. (2015). Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestacional age. *Early Human Development*, 91, 131-138.
- Espinoza, J. (2008). Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 54, 15-21.
- Farr, A., Bader, Y., Husslein, P., Györi, G., Mühlbacher, F. & Margreiter, M. (2014). Ultra-high-risk pregnancies in women after renal trasplantation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180, 72-76.
- Fischi, E., Muñoz, E., Vasung, L., Griffa, A., Borradori, C., Monnier, M... & Hüppi, P. (2016). Brain network characterization of high-risk preterm-born school-age children. *NeuroImage: Clinical*, 11, 195-209.
- Fuchs, K. & Coustan, D. (2007). Immunosuppressant Therapy in Pregnant Organ Transplant Recipients. *Seminars in Perinatology*, 31, 363-371.
- Fuchs, K., Wu, D. & Ebcioğlu, Z. (2007). Pregnancy in Renal Transplant Recipients. *Seminars in Perinatology*, 31, 339-347.
- Gaillard, V., Barrouillet, P., Jarrold, C. & Camos, V. (2011). Developmental differences in working memory: Where do they come from? *Journal of Experimental Child Psychology*, 110, 469-479.

Garay, P., Hsiao, E., Petterson, P. & McAllister, A. (2013). Maternal immune activation causes age-and-region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain, Behavior and Immunity*, 31, 54-68.

Gavens, N. & Barouillet, P. (2004). Delays of retention, processing efficiency and attentional resources in working memory span development. *Journal of Memory and Language*, 51, 644-657.

Gottschalk, S., Cummins, C., Leibfritz, D., Christians, U., Benet, L. & Serkova, N. (2011). Age and sex differences in the effects of the immunosuppressants ciclosporine, sirolimus and everolimus on rat brain metabolism. *NeuroToxicology*, 32, 50-57.

Grimault, S., Nolden, S., Lefebvre, C., Vachon, F., Hyde, K...Jolicoeur, P. (2014). Brain activity is related to individual differences in the number of items stored in auditory short-term memory for pitch: evidence for magnetoencephalography. *NeuroImage* 94, 96–106

Guttmacher, A., Maddox, Y. & Spong, C. (2014). The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. *Placenta*, 35, 303-304.

Harvey, A. & Beaman, P. (2007). Input and output modality effects in immediate serial recall. *Memory*, 15 (7), 693-700

Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. México, McGraw Hill.

- Hutjetz, A. & Oberauer, K. (2007). The effects of processing time and processing rate on forgetting in working memory: Testing four models of the complex span paradigm. *Memory & Cognition*, 35 (7), 1675-1684.
- Jaekel, J., Bartmann, P., Schneider, W. & Wolke, D. (2014). Neurodevelopmental pathways to preterm children's specific and general mathematic abilities. *Early Human Development*, 90, 639-644.
- Jarrold, C., Hall, D., Harvey, C., Tam, H., Towse, N. & Zarandi, A. (2015). What can we learn about immediate memory from the development of children's free recall? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*,
DOI:10.1080/17470218.2014.995110
- Jongbloed, M., Janssen, A., Steenbergen, B. & Nijhus-van, M. (2012). Motor learning and working memory in children born preterm: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1314-1330.
- Josephson, M. & McKay, D. (2010). Pregnancy in the Renal Transplant Recipient. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*, 37, 211-222.
- Josephson, M. & McKay, D. (2011). Pregnancy and Kidney Transplantation. *Seminars in Nephrology*, 23, 100-110.
- Khan, Z. & Muly, E. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behavioural Brain Research*, 219, pp. 329-341.
- Knapp, P. & Mastergeorge, A. (2009). Clinical Implications of current findings in Neurodevelopment. *Psychiatric Clinics of North America*, 32, 177-197.

- Kociszewska, B., Pietrzak, B., Cyganek., A., Szpotanska, M., Schreiber, J., Jabiry, Z. & Wielgos, M. (2011). Intrauterine Hypotrophy and Premature Births in Neonates Delivered by Female Renal and Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 43, 3048-3051.
- Langer, N., Bastian, C., Wirz, H., Oberauer, K. & Jancke, L. (2013). The effects of working memory training on functional brain network efficiency. *Cortex*, 49, 2424-2438.
- Lascarez, S., Vélez, A., Sánchez, R., Orozco, G. & 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.
- Lemaitre, F., Antinac, M., Verdier, M., Bellissant, E. & Fernández, C. (2013). Opportunity to monitor immunosuppressive drugs in peripheral blood mononuclear cells: Where are we and where are we going? *Pharmacological Research*, 74, 109-112.
- Leonberger, T., Nicks, S., Larrabee, G. & Goldfader, P. (1992). Factor Structure of the Wechsler Memory Scale—Revised Within a Comprehensive Neuropsychological Battery. *Neuropsychology*, 6 (3), 39-249.
- Liang, J., Tey, V., Yang, L., Kanagalingam, D. & Kee, T. (2015). Renal and Obstetric outcomes in pregnancy after kidney transplantation: Twelve-year experience in Singapore transplant center. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41 (9), 1337-1344.

- Logie, R., Del Sala, S., Wynn, V. & Baddeley, A. (2000). Visual similarity effects in immediate verbal serial recall. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53A (3), 626-646.
- Mahendran, A. & Barlow, A. (2014). Kidney Transplantation. *Surgery*, 32 (7), 364-370.
- Maier, S & Wartkins, L. (2003). Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. *Brain, Behavior & Immunity*, 17, S125-S131.
- Maier, S. (2003). Bi-directional immune.brain communication: Implications for understanding stress, pain and cognition. *Brain, behavior & Immunity*, 17, 69-85
- McKay, D. & Josephson, M. (2005). Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 5, 1592-1599.
- McKay, D. & Josephson, M. (2006). Pregnancy in Recipients of Solid Organs —Effects on Mother and Child. *The new England journal of medicine*, 35 (4), 1281-1293.
- McKay, D. & Josephson, M. (2008). Pregnancy after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3: S117–S125.
- Meyer, K. & Bierach, J. (2012). Immunosuppressive therapy for autoimmune lung diseases. *Immunology Allergy Clinical N Am*, 32, 633-669.
- Meyer, U., Nyffeler, M., Yee, B., Knuesel, I. & Feldon, J. (2008). Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 22, 469-486.

- Millán, O., Benitez, C., Guillén, D., López, A., Rimola, A., Sánchez, A. & Brunet, M. (2010). Biomarkers of immunoregulatory status in stable liver transplant recipients undergoing weaning of immunosuppressive therapy. *Clinical Immunology*, 137, 337-346.
- Morales, L., Sánchez, S., Lazcares, S., Niebla, A., López, D... & Alberu, J. (2015). Neurocognitive Profile of Children Born to Kidney Transplant Recipients Mothers. *American Journal of Transplantation Meeting Abstracts*, 15 (suppl 3), 797.
- Moreira, R., Magalhães, L. & Alves, C. (2014). Effect of Preterm birth on motor development, behavior and school performance of school-age children: a systematic review. *Journal of Pediatrics*, 90 (2), 119-131.
- Motta, M., Tincani, A., Meroni, P., Cimaz, R. (2008). Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology*, 47, iii32-iii34.
- Müller, N. & Knight, R. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*. 139, 51–58.
- Myren, M., Mose, T., Mathiesen, L. & Knudsen, L. (2007). The Human Placenta- An alternative for studying foetal exposure. *Toxicology in Vitro*, 21, 1332-1340.
- Nakako, T., Murai, T., Ikejiri, M., Ishiyama, T., Taiji, M. & Ikeda, K. (2013). Effects of a dopamine D1 agonist on ketamine-induced spatial working memory dysfunction in common marmosets. *Behavioural Brain Research*, 249, 109-115.

- Nulman, I., Sgro, M., Barrera, M., Chitayat, D., Cairney, D. & Koren, G. (2010). Long-Term Neurodevelopment of Children Exposed In Utero to Ciclosporin After Maternal Renal Transplant. *Pediatric Drugs*, 12 (2), 113-122.
- Oberauer, K. & Lewandowsky, S. (2014). Further evidence against decay in working memory. *Journal of Memory and Language* 73, 15–30.
- Oberauer, K., Lewandowsky, S., Farrell, S., Jarrold, C. & Greaves, M. (2012). Modeling working memory: An interference model of complex span. *Psychonomic Bulletin and Review*, 19, 779–819.
- Oberauer, K., Süb, H., Wilhelm, O & Wittman, W. (2003). The multiple faces of working memory: Storage, processing, supervision, and coordination. *Intelligence*, 31, 167-193.
- Oberauer, K., Süb, H., Wilhelm, O & Wittman, W. (2008). Which working memory functions predict intelligence? *Intelligence*, 36, 641-652.
- Packiam, T., Kerr, I. & Langheinrich, T. (2010). The effect of articulatory suppression and manual tapping on serial recall. *European Journal of Cognitive Psychology*, 22 (2), 297-305.
- Pallardo, L. & Crespo, J. (2008). Lights and shadows in pregnancy and renal transplant. *Nefrology*, 28 (2), 148-150.
- Pani, A. (2013). Standar immunosuppressive therapy of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmunity Reviews*, 12, 848-853.

- Parizaca, M. (2008). La Placenta y La Barrera Placentaria. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 54 (2), 270-278.
- Patchell, R. (2014). Neurologic Complications of Organ Transplantation and Immunosuppressive Agents. *Aminoff's Neurology and General Medicine*, 5, 911-923.
- Pérez, P., Cohen, A., Arreaza, I., Bermúdez, C. & Schuitemaker, J. (2007). Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 67(4), 246-267.
- Peterson, B. & Ment, L. (2001). Response: abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *TRENDS in Neurosciences*, 24 (3), 131-132.
- Petrides, M. (2000). Dissociable Roles of Mid-Dorsolateral Prefrontal and Anterior Inferotemporal Cortex in Visual Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 20(19), 7496-7503.
- Pongpirul, K., Pongpirul, W., Avihingsanon, Y., Noppakun, K., Ingsathit, A., Pongskul, C.,...Sumethkul, V. (2014). Potential Impact of Thai Kidney Trasplant Program on Immunosuppressive Utilization: A Analysis of the National Transplant Registry. *Transplantation Proceedings*, 46, 422-424.
- Postle, B. (2006). Working Memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139, 23–38.

- Prévo, A., Martini, S. & Guignard, J. (2002). In utero Exposure to Immunosuppressive Drugs. *Biology the Neonate*, 81, 73-81.
- Pueyo, M., San Martín, A., Caparrós, M. & Jiménez, C. (2016). Educación para la salud en el paciente trasplantado y su familia en una unidad de cuidados intensivos. *Enfermería Intensiva*, 27, 31-39.
- Romero, J. Ayala, J. & Jiménez, G. (2008). Embarazo en pacientes con trasplante renal: morbilidad materna y fetal. *Ginecología y Obstetricia de México*, 76(11), 643-51.
- Rosselli, M., Matute, E. & Ardila, A. (2010). *Neuropsicología del desarrollo infantil*. México, El Manual Moderno.
- Sadovsky, Y. & Jansson, T. (2015). *Placenta and Placental Transport Function*. Knobil and Neil's Physiology of Reproduction. Cuarta Edición, Texas, US.
- Sandovici, I., Hoelle, K., Angioloni, E. & Constanza, M. (2012). Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reproductive BioMedicine Online*, 25, 68-89.
- Schena, F., Stallone, G., Schena, A., Manfredi, G., Derosa, C., Procino, A & Paolo, A. (2002). Pregnancy in renal transplantation: immunologic evaluation of neonates from mothers with transplanted kidney. *Transplant Immunology*, 9, 161-164.
- Schlichting, M. & Preston, A. (2015). Memory integration: neural mechanisms and implications for behavior. *Behavioral Sciences*, 1, 1-8.

- Schulze, K., Mueller, K. & Koelsch, S. (2011). Neural correlates of strategy use during auditory working memory in musicians and non-musicians. *European Journal of Neuroscience*, 33, 189–196.
- Sellers, K., Mellin, J., Lustenberger, C., Boyle, M., Hee, W... & Fröhlich, L. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of frontal cortex decreases performance on the WAIS-IV intelligence test. *Behavioural Brain Research*, 290, 32–44.
- Sgro, M., Barozzino, T., Mirghani, H., Sermer, M., Moscato, L., Akoury, H... & Chitayat, D. (2002). Pregnancy Outcome Post Renal Transplantation. *Teratology*, 65, 5-9.
- Sherwood, L. (2011). *Defensas Corporales*. Fisiología Humana. De las células a los sistemas. Cengage Learning, 7ª edición, USA.
- Singh, R. & Pradeep, Y. (2012). Pregnancy in women with chronic kidney disease. *Clinical Queries Nephrology*, 1, 205 -214.
- SIRNT. (2016). Estadísticas de Trasplante Renal. 01-02-2016, de CENETRA Sitio web: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
- Sosa, I., Reyes, O. & Kuffler, D. (2005). Immunosuppressants: Neuroprotection and promoting neurological recovery following peripheral nerve and spinal cord lesions. *Experimental Neurology*, 195, 7-15.
- Streimish, I., Ehrenkranz, R., Allred, E., O’Shea, T., Kuban, K., Paneth, N. & Leviton, A. (2012). Birth weight-and fetal weight-growht restriction: Impact on neurodevelopment. *Early Human Development*, 88, 765-771.

- Sunye, J., Basagaña, X., González, J., Júlvez, J., Guerra, S., Bustamanté, M...Torrent, M. (2010). Early life environment, neurodevelopment and the interrelation with atopy. *Environmental Research*, 110, 733-738.
- Tam, H., Jarrold, C., Baddeley, A. & Sabatos, M. (2010). The development of memory maintenance: Children's use of phonological rehearsal and attentional refreshment in working memory tasks. *Journal of Experimental Child Psychology*, 107, 306–324.
- Tejada, P., Cohen, A., Font, I., Bermúdez, C. & Schuitemaker, J. (2007). Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: materna, fetales y neonatales. *Revista de Ginecología y Obstetricia Venezolana*, 67 (4), 246-267.
- Tell, K., Hellinger, R., Schabbauer, G. & Gruber, C. (2013). Immunosuppressive peptides and their therapeutic applications. *Drug Discovery Today*, 19 (5), 645-653.
- Tendron, A., Gouyon, J. & Decramer, S. (2002). In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol*, 17, 121–130.
- Tendron, A., Gouyon, J., Guignard, J., Decramer, S., Justrabo, E., Gilbert, T., Salomon, D. (2004). Long-Term effects of in utero exposure to ciclosporin A on renal function in the rabbit. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15, 2687-2693.
- Towse, J., Hitch, G. & Hutton, U. (1998). A Reevaluation of Working Memory Capacity in Children. *Journal of Memory and Language*, 39, 195–217.
- Towse, J., Hitch, G., Hamilton, Z. & Pierre, S. (2008). The endurance of children's working memory: A recall time analysis. *Journal of Experimental Child Psychology*, 101, 156–163.

- Tse, C., Li, Y. & Altarriba, J. (2011). The effect of semantic relatedness on immediate serial recall and serial recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 64 (12), 2425-2437.
- Unsworth, N., Brewer, G. & Sillers, J. (2007). Inter-and intra-individual variation in immediate free recall: An examination of serial position functions and recall initiation strategies. *Memory*, 19, 67-82.
- Varella, M. & Moss, W. (2015). Early growth patterns are associated with intelligence quotient scores in children born small-for-gestational age. *Early Human Development*, 91, 491-497
- Verma, M., Awdishu, L., Jane, J., Park, K., Bahua, B., Lwin, W... Perkins, D. (2014). Impact of single immunosuppressive drug withdrawal on lymphocyte immunoreactivity. *Journal of Surgical Research*, 188, 309-315.
- Wechsler, D. (2007). *WISC-IV, Escala de Wechsler de Inteligencia para Niños IV*. El Manual Moderno, México.
- Xu, L., Han, P., Liu, Y., Wang, H., Yang, Y., Qiu, F... & Zhu, Y. (2014). Study on the Effect of Kidney Transplantation on the Health of Patients' Offspring: A Report on 252 Chinese Children. *Cell Biochem Biophys*, 68, 173-179.
- Yassae, F. & Moshri, F. (2007). Pregnancy Outcome in Kidney Transplant Patients. *Orology Journal*, 4, 14-17.