



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

TRASPLANTE RENAL: EFECTOS EN EL PERFIL COGNOSCITIVO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

SOFÍA SÁNCHEZ ROMÁN

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

DIRECTORA: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

COMITÉ: DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

DR. JOSÉ HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

DR. EDUARDO JAVIER AGUILAR VILLALOBOS

DR. LUIS MIGUEL GUTIÉRREZ ROBLEDO

MÉXICO, D.F.

2010

El Presente trabajo ha sido realizado con el apoyo del Fondo
Institucional para el fomento de la Ciencia, el fomento de la Tecnología y
el fomento, desarrollo y consolidación de científicos y tecnólogos
(SEP-CONACYT). Número de proyecto:
24124-CB-2005-01-51560



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.

Quiero dedicar este trabajo a:

Marcos, mi remanso de paz, mi motor, mi brújula, mi compañero de vida. Gracias por tu infinito amor, por nunca cansarte de regalarme felicidad, por seguir deseando vivir esta aventura junto a mí. “Ni por encima de ti, ni por debajo de ti... siempre a tu lado”.

Santiago, llegaste a mi mundo y lo llenaste de luz. Me recuerdas continuamente el significado del amor. Te dedico mi trabajo diario, tratando con ello de transmitirte que ames lo que hagas, que te rodees de personas que te hagan querer ser mejor y que encuentres la felicidad en el día a día. Gracias por regalarme la dicha de ser madre.

Mis padres: Carlos y Lulis. Estoy aquí gracias a ustedes. Me regalaron una hermosa familia, me enseñaron a amar, decidieron formarme y al final permitirme volar. Ahora sé los desvelos y el trabajo que implica educar a un hijo, se los reconozco y se los agradezco. Gracias por su infinito amor y ternura, por reprenderme cuando fue necesario, por enjugar mis lágrimas cuando lo necesité, por enseñarme a reír y a disfrutar de lo más simple de la vida. Por encima de todo, ustedes han sido mis más grandes maestros, los quiero.

Mis hermanos: Ricardo, Daniel y Felipe. Mis compañeros de juegos, mis cómplices. Con ustedes aprendí a compartir, son mis mejores y más grandes amigos y siempre lo serán. Sus familias son ahora mi familia y seguiremos compartiendo felicidades, tristezas, temores, enseñanzas, etc. Los quiero.

Los otros hermanos que he venido eligiendo en mi vida:

Nancy, desde pequeñas hemos compartido sueños. Nos hemos acompañado en momentos cruciales de nuestras vidas y somos casi familia. Gracias por tu amistad.

Naty, gracias por abrirme tu corazón, por escucharme y permitirme escucharte, por confiar en mí, porque con cada plática que tenemos hago una introspección, por los grupos “Balín”, porque sé que cuando lo necesito estás ahí, por empujarme a crecer.

Coquis, mi brother, gracias por tu entusiasmo, tu transparencia, tu lealtad, por ser testigo y cómplice de muchos momentos en mi vida. Por todos los momentos que hemos compartido y sé que seguiremos compartiendo.

Mis amigas las moradas: Lilian, Navita, Elis, Diana, Ale, Karyme, Ceci. Hemos vivido tantas cosas juntas que me resulta difícil agradecerles de manera específica. A todas y cada una de ustedes las quiero y les agradezco su amistad y su cariño. Me enorgullece ser su amiga. Lilian: amiga, un día me dedicaste tu tesis y espero poder estar a la altura para corresponderte.

Vero, te admiro por todo lo que has logrado profesionalmente y sé que lograrás mucho más. Directa o indirectamente nos empujamos para crecer y nos une un cariño muy grande. Gracias por todo.

Jaky †, llegaste a mi trabajo a apoyarme, llenarme de energía, brindarme tu amistad... y te quedaste.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ostrosky, gracias Feggy porque has sido mi tutora, mi mentora, pero sobre todo mi amiga. Un día toqué a las puertas de tu laboratorio esperando aprender un poco de investigación y de neuropsicología, y no sólo me abriste las puertas de tu laboratorio, sino las de tu casa y de tu corazón. Gracias por confiar en mi trabajo, por invitarme a participar en tus proyectos y aventuras. Sabes que te admiro en muchos sentidos, que me llenas de orgullo y que siempre podrás contar conmigo.

A la Dra. Valencia, un ejemplo de tenacidad, de fortaleza, de amor al trabajo y a la vida. Una mujer que pone muy en alto el nombre de la psicología en México y en el INCMNSZ. Gracias por sus recomendaciones a mi trabajo y por permitirme colaborar con su equipo.

Al Dr. Nicolini. En cada visita a Carracci obtuve optimismo, muy buenas ideas y mucho apoyo. Gracias doctor por aceptar ser parte de mi comité y gracias por todas sus recomendaciones y por compartir sus conocimientos.

Al Dr. Aguilar, por sus enseñanzas y recomendaciones en el área de estadística que no se han limitado a este trabajo y que me han sido muy útiles en mi quehacer diario.

Al Dr. Gutiérrez, por aceptar ser parte de mi comité. Por sus puntuales comentarios a mi trabajo, por su tiempo a pesar de lo ocupado que sé siempre está.

Al Dr. Ariel Graff Guerrero, por aceptar formar parte de mi jurado de candidatura. Gracias Ariel porque siempre que te he pedido tu apoyo me has respondido con rapidez y sin pedir nada a cambio. Espero que podamos concretar más proyectos juntos.

A la Dra. Josefina Alberú Gómez, por creer en el proyecto, por comprometerse con él y por llenarme de entusiasmo. Gracias por abrirme las puertas del departamento de Trasplantes y por estar ahí solo para apoyarme. Para mí usted es un ejemplo de humildad y de grandeza.

Al Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro, porque fuiste el primero en creer en mi proyecto. Creo que eres el que mejor lo conoce y quien más se ha involucrado en él, de una manera desinteresada y genuina. Desde que entraste en mi vida has estado ahí solo para apoyarme tanto laboral como personalmente. No hay palabras para agradecerte.

Al Dr. Guillermo García Ramos, por proporcionarme todo el apoyo para realizar mis estudios de doctorado y este proyecto en particular. Porque ha estado ahí para escuchar mis necesidades profesionales y personales.

A la Dra. Brüggmann, por ser mi maestra en el área de Psicología Clínica. Gracias por compartir conmigo sus conocimientos en psicología, psicoterapia y psicometría. Por llenarme de curiosidad y amor por el conocimiento. Para mí, igual que para su hija usted es una enciclopedia andante y me da mucho orgullo haber sido y seguir siendo su alumna.

A mis queridas compañeras de trabajo: Lore, Lupita y Alma, porque sin su invaluable ayuda hubiera sido impensable terminar esta tarea. Gracias por su apoyo para encontrar e invitar a los pacientes, con las evaluaciones y con la revisión de expedientes. Gracias por decidir hacer de éste también su proyecto.

A las alumnas de la maestría en Medicina Conductual, de servicio social y voluntarias que han trabajado conmigo, pues me llenan de juventud, entusiasmo y ganas de aprender y ser mejor profesionista.

A todos mis compañeros del laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología: Alicia, Diana, Gaby Castillo, Julio, Gaby Orozco y demás miembros de la “pecera”, a Azu, Maura, Daniel, Víctor, Sandy... imposible nombrar a todos... gracias pues cuando me sentía desorientada me apoyaron, compartimos ideas, risas, llantos, ojeras y me permitieron tener un lugar en ése, su espacio.

A los pacientes y donadores que aceptaron colaborar con el proyecto. Por su tiempo, nobleza y compromiso. Gracias por compartir sus experiencias y por transmitirme el significado de la lucha por vivir y de regalar vida a otro ser humano.

Al equipo de Nefrología y de Trasplantes del INCMNSZ, en especial a Caro y a los residentes de Nefrología, fueron piezas clave para la cuestión operativa de mi proyecto.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Porque ha sido mi casa por más de 10 años, me ha cobijado y me ha permitido crecer como profesionista y como persona. Por enseñarme que detrás de la “mística” hay en esencia un profundo amor por tu trabajo.

A la UNAM, y dentro de ella a la Facultad de Psicología y a todos los involucrados con el Programa de Maestría y Doctorado en Psicología. Me

llena de orgullo pertenecer a la Máxima Casa de Estudios y finalmente comprender el verdadero significado de “universalidad” que hay intrínseco en una universidad.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
1. Conceptos Básicos	6
1.1 Riñón	6
1.2 Parámetros para medir la función renal	6
1.3 Insuficiencia Renal Crónica	7
1.3.1 Patofisiología de la Insuficiencia Renal Crónica	7
1.3.2 Historia Natural de la Insuficiencia Renal Crónica	8
1.3.3 Causas de la Insuficiencia Renal Crónica	10
1.3.4 Epidemiología	11
1.3.5 Tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica	
1.3.5.1 Diálisis	12
1.3.5.1.1 Hemodiálisis	12
1.3.5.1.2 Diálisis Peritoneal	13
1.3.5.2 Trasplante Renal	15
2. Manifestaciones de la Insuficiencia Renal Crónica en el Sistema Nervioso	15
2.1 Manifestaciones de la Insuficiencia Renal Crónica en el Sistema Nervioso	
Periférico	15
2.2 Manifestaciones de la Insuficiencia Renal Crónica en el Sistema Nervioso	
Central	16
2.3 Complicaciones neurológicas asociadas con el tratamiento de la	
Insuficiencia Renal Crónica	17
2.4 Toxinas urémicas y enfermedad neurológica	24

2.5 Estudios de Neuroimagen en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica	25
2.6 Funciones cognoscitivas alteradas en la Insuficiencia Renal Crónica	33
2.5.1 Pruebas neurofisiológicas	
2.5.1.1 Electroencefalograma	33
2.5.1.2 Potenciales Evocados	
2.5.1.2.1 Potenciales evocados auditivos y Somatosensoriales	35
2.5.1.2.2 Potenciales Relacionados a Eventos	37
2.5.1.3 Estimulación Magnética Transcraneal	38
2.5.2 Pruebas Neuropsicológicas	39
2.5.2.1 Inteligencia General	40
2.5.2.2 Memoria	44
2.5.2.3 Otras funciones cognoscitivas	46
2.5.3 Causas del deterioro cognoscitivo en pacientes con Insuficiencia Renal crónica	55
2.5.3.1 Mecanismos bioquímicos asociados con los trastornos Neurológicos en pacientes con Insuficiencia Renal	56
2.5.3.2 Aspectos psicológicos del paciente con Insuficiencia Renal Crónica	
2.5.3.2.1 Adaptación	57
2.5.3.3 Factores psicosociales en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica	58
2.5.3.4 Trastornos psiquiátricos en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica	58
2.5.3.5 Papel de la anemia y la eritropoyetina en el funcionamiento Cognoscitivo	61

2.5.3.6	Papel de la Hormona Paratiroidea en el funcionamiento Cognoscitivo	64
2.5.3.7	Trastornos del Sueño	64
2.5.3.7.1	Insomnio	65
2.5.3.7.2	Somnolencia Diurna Excesiva	66
2.5.3.8	Polifarmacia	66
3.	Trasplante Renal	67
3.1	Estadísticas Generales	67
3.2	Complicaciones neurológicas asociadas al trasplante renal	67
3.3	Efectos del trasplante renal en la función cognoscitiva	69
3.3.1	En población infantil	69
3.3.2	En adultos	71
4.	Metodología	78
4.1	Justificación	78
4.2	Planteamiento del problema	78
4.3	Hipótesis de investigación	79
4.4	Objetivos	79
4.5	Método	80
4.5.1	Diseño	80
4.5.1.1	Población de estudio	80
4.5.1.2	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	80
4.5.2	Tamaño de la muestra	81
4.5.3	Variables	82
4.5.4	Procedimiento	83
4.5.4.1	Instrumentos de medición	83
4.6	Análisis estadístico	85

5. Resultados	87
5.1 Primera fase del estudio (parte transversal)	87
5.1.1 Resultados del Neuropsi atención y Memoria para el grupo total	87
5.1.2 Resultados del Neuropsi Atención y Memoria dividiendo de acuerdo con indicadores de severidad de la IRC	89
5.1.3 Resultados del Neuropsi Atención y Memoria de acuerdo con la modalidad terapéutica	92
5.1.4 Resultados en el Neuropsi Atención y Memoria basados en comorbilidades	96
5.1.5 Variables médicas y fisiológicas	97
5.2 Segunda fase del estudio (parte longitudinal)	98
6. Conclusiones y Discusiones	108
7. Referencias	120

RESUMEN

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es un padecimiento común y debilitante que puede impactar el funcionamiento neurocognoscitivo. La mayoría de los estudios relacionados con este tema han variado en su diseño metodológico y rigor, por lo que no se pueden obtener conclusiones definitivas de ellos. El objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de trastornos cognoscitivos en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y el impacto del Trasplante Renal exitoso sobre su funcionamiento cognoscitivo. Se dividió en dos fases: 1) en la fase transversal se aplicó el Neuropsi Atención y Memoria, el Hospital Anxiety and Depression Scale, la Escala de Somnolencia de Epworth y la Escala Isquémica de Hachinski a 120 pacientes con IRC y 41 controles sanos; 2) para la fase longitudinal se evaluó con los mismos instrumentos a 42 receptores renales antes del trasplante, 28 fueron seguidos seis meses después del mismo y 15 un año después. Se valoró en los mismos tiempos a sus donadores renales. 23% presentaron alguna alteración cognoscitiva. El funcionamiento cognoscitivo global del grupo IRC mejoró después del trasplante renal aún controlando los efectos de aprendizaje. Se encontraron algunos factores asociados al deterioro en el funcionamiento cognoscitivo y al cambio postrasplante en el mismo. Se concluye que a medida que la IRC va progresando, los pacientes comienzan a presentar alteraciones cognoscitivas que pueden ser sutiles en un grupo de pacientes, pero que pueden progresar en una alteración moderada a severa. La IRC afecta áreas predominantemente de atención y ejecutivas probablemente debido a mecanismos relacionados con la uremia. La hemodiálisis parece afectar áreas cerebrales que involucran funciones de memoria. El trasplante renal se aprecia como una solución ideal que elimina factores (medibles o no medibles) que están impactando en el funcionamiento cognoscitivo.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a common and debilitating illness that impacts neurocognitive function. However, the majority of previous studies varied in methodologic design and rigor, thus minimizing definitive conclusions. This paper assesses the prevalence of cognitive impairment in Chronic Kidney Disease patients and the impact of kidney transplantation on neuropsychological functioning. Study was divided in two phases: 1) For the transversal phase 120 CKD patients and 41 healthy donors were tested by: Neuropsi Attention and Memory, the Hospital Anxiety and Depression Scale, The Epworth Sleepiness Scale and the Hachinski Ischemic Scale. 2) For the longitudinal phase the same instruments were used to assess 42 kidney transplant (KT) recipients before the transplant. 28 of them were followed up 6 months after KT and 15 of them were assessed 1 year after KT. Their kidney donors were evaluated pre as well as post donation for comparison. Global impairment was present in 23% CKD patients. An improvement in global cognitive functioning after KT was showed (when learning effects were controlled). Some factors associated with cognitive impairment in these patients and with cognitive improvement after renal transplant were determined. We concluded that as well as CKD progress, patients may present cognitive disorders that can be mild for a group of patients, but may progress in a moderate or severe impairment in other group of patients. Probably due to uremic-related mechanisms, CKD has an impact in attention and executive functions and the cerebral areas related with them. Hemodialysis seems to affect cerebral areas involved with memory functioning. Renal transplant is suggested as an ideal solution as it eliminates factors (possible or not to assess) that have an impact over cognitive functioning.

INTRODUCCIÓN

Los riñones son responsables de mucho más que sólo filtrar productos de desecho de nuestro cuerpo, intervienen en funciones metabólicas fundamentales para nuestro cuerpo y funcionan como catabolizadores de proteínas de bajo peso molecular (Tisher, 2002). Debido a esto, cuando fallan los riñones, como en el caso de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), diversas partes de nuestro cuerpo se ven comprometidas, entre ellas, el sistema nervioso central.

La IRC se ha convertido en un problema de salud pública. De acuerdo con el “United States Renal Data System” del 2004, se predice que el número de individuos que estarán en diálisis en Estados Unidos se duplicará para el año 2010. Aún cuando hay pocos datos para nuestro país, la prevalencia en México se muestra similar a la de los países desarrollados (Paniagua, Ramos, Fabian, Lagunas, & Amato, 2007).

El estudio de la IRC ha sido ampliamente abordado por las diversas disciplinas médicas. La psicología ha incursionado desde hace unos 30 años en el estudio de esta enfermedad en lo que se refiere a los factores de adaptación al padecimiento, todos los procesos emocionales implicados en la aceptación de la enfermedad y en la evaluación de candidatos idóneos para terapias sustitutivas del funcionamiento renal o para trasplante renal (el tratamiento ideal para la IRC). Sin embargo, el estudio del funcionamiento neuropsicológico en este tipo de pacientes es relativamente nuevo.

Mucho se ha estudiado acerca de las manifestaciones que puede traer consigo la IRC sobre el sistema nervioso. Sin embargo, las manifestaciones y repercusiones conductuales de la uremia –esto es, las alteraciones en las funciones cognoscitivas- a pesar de que pueden ser comunes, no suelen ser identificadas y en general se pasan por alto cuando un paciente se encuentra recibiendo atención médica para este padecimiento.

Debido a los avances médicos y tecnológicos, el enfermo renal crónico ha logrado una sobrevida larga, con recuperación y productividad por décadas cuando reciben diálisis adecuada o un trasplante renal exitoso. El paciente con IRC puede presentar fallas a nivel cognoscitivo y está comprobado que el deterioro en las funciones cognoscitivas se asocia con un deterioro en la calidad de vida (Tozzi, Balestra & Galgani, 2003), con un incremento en el tiempo dedicado al cuidado del paciente, mayor uso de recursos para el cuidado de la salud, hospitalizaciones más frecuentes, así

como con incremento en el número de días en hospitalización (Sehgal, Grey, DeOreo , & Whitehouse, 1997). Así, nos encontramos con el problema de un elevado número de pacientes que pudieran estar teniendo repercusiones a nivel cognoscitivo que probablemente no les permiten funcionar adecuadamente en el área laboral, educativa o en los problemas de la vida diaria, lo que implicaría un costo social que se sumaría al costo de la enfermedad por sí misma. Por otro lado, aunque se han realizado algunos estudios acerca del tema, aún no queda completamente claro cuál sería el impacto del trasplante renal sobre el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes y si, de presentarse alteraciones, cuáles serían reversibles y cuáles no.

La presente investigación pretende abordar el tema de la IRC desde el punto de vista de la neuropsicología, para por un lado determinar si existen alteraciones en los pacientes con IRC y si es así, de qué tipo, y por otro lado establecer si existen cambios en las funciones cognoscitivas posterior al trasplante renal.

En el Capítulo 1 se repasan los conceptos médicos básicos de la IRC, desde la descripción del riñón y su funcionamiento, los parámetros que se han establecido para medir la función renal y la patofisiología, historia natural, etiología, epidemiología y tratamiento de la IRC. Se consideró necesario resumir estos conceptos para el lector no médico y para comprender el por qué un daño en el riñón puede tener un impacto en las funciones mentales superiores.

En el Capítulo 2 se hace un resumen de los estudios implicados en la evaluación del impacto de la IRC sobre el sistema nervioso, con énfasis en aquellos que involucran el sistema nervioso central. Se comienza abordando las complicaciones neurológicas asociadas tanto con el padecimiento como con el tratamiento, así como los estudios de neuroimagen relacionados. Posteriormente, se realiza un análisis de los estudios (tanto neurofisiológicos como neuropsicológicos) que involucran a las funciones cognoscitivas. El capítulo concluye con un análisis de los factores que se han descrito como posibles causas del deterioro cognoscitivo en estos pacientes.

El Capítulo 3 aborda el tema del trasplante renal, de las complicaciones neurológicas que pueden presentarse asociadas al mismo, así como de los estudios que involucran la evaluación de funciones cognoscitivas en sujetos trasplantados.

En el Capítulo 4 se explica la metodología del presente estudio, en el Capítulo 5 se presentan los resultados y finalmente se lleva a cabo la discusión y conclusiones en el Capítulo 6.

1. CONCEPTOS BÁSICOS

Riñón

El riñón se encarga de mantener el volumen y la composición iónica de los líquidos corporales, excretando los productos de desecho metabólicos fijos o no volátiles, como la creatinina, la urea y el ácido úrico, y eliminando medicamentos y toxinas exógenos. Además, el riñón es un órgano endocrino importante, ya que produce renina, eritropoyetina, 1,25-dihidroxicolecalciferol, prostaglandinas y cininas. También es el órgano blanco de muchas hormonas. Igualmente funciona como catabolizador de proteínas de bajo peso molecular e interviene en diversas funciones metabólicas, como sería la génesis de amoníaco y la gluconeogénesis (Tisher, 2002).

Parámetros para Medir la Función Renal.

El filtrado glomerular es el parámetro más preciso para medir la función renal. En 1976, Crockcroft y Gault publicaron una ecuación predictiva de la aclaración de creatinina en la que se incluyen como variables predictivas: la creatinina sérica, la edad, el peso corporal y el sexo (Crockcroft, & Gault, 1976). Esta fórmula ha tenido una amplia difusión, pero algunos sugieren que sus resultados son poco fiables debido a que las características de la población que desarrolla IRCT han experimentado cambios notables en las últimas décadas.

A principios de los 90, Klahr, Levey, Beck, Caggiula, Hunsicker, Kusek, Striker, y el grupo de estudio para la modificación de la dieta en la enfermedad renal (1994) realizaron un estudio multicéntrico muy amplio en donde se trató de evaluar el efecto de la restricción proteica en la dieta sobre la progresión de la insuficiencia renal: the Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD). Durante dicho estudio, se desarrolló una ecuación predictiva en la que la edad, el sexo, la raza, los niveles de creatinina, el nitrógeno ureico y la albúmina sérica, fueran las mejores variables predictivas (Levey, Bosch, Lewis, Greene, Rogers, Roth, & grupo de estudio para la modificación de la dieta en la enfermedad renal, 1999). Esta fórmula ha sido ampliamente aceptada y está siendo utilizada en investigaciones clínicas como método para estimar el filtrado glomerular. La fórmula MDRD para estimar el filtrado glomerular fue: $\text{Filtrado glomerular (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina sérica, mg/dl}]^{-1.154}$

$$0.999 \times [\text{Edad, años}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ si sexo femenino}] \times [\text{nitrógeno ureico sérico, mg/dl}]^{-0.170} \times [\text{albúmina sérica, g/dl}]^{+0.318}.$$

Insuficiencia Renal Crónica.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un proceso fisiopatológico con múltiples etiologías, que resulta en una disminución significativa tanto del número como de la función de las nefronas y que generalmente progresa hacia una Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). La IRCT representa una condición clínica en la que existe una pérdida irreversible de la función renal y que es de un grado suficiente como para llevar al paciente a depender de manera permanente de una terapia de reemplazo renal (ya sea diálisis o trasplante) para evitar las amenazas que puede traer consigo la uremia. La uremia es un síndrome que refleja una disfunción de todos los órganos de los sistemas que se produce como resultado de una falla renal crónica mal tratada o sin tratamiento (Skorecki, Green, & Brenner, 2005).

La National Kidney Foundation (NKF) (2002) clasifica la IRC en 5 estadios, en función del filtrado glomerular renal (FGR), que se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de la IRC en función del filtrado glomerular.

Estadio	Descripción	FGR
I	Daño renal con FGR normal	> 90 ml/min
II	Leve	60-89 ml/min
III	Moderado	30-59 ml/min
IV	Severo	15-29 ml/min
V	Fallo renal (diálisis)	< 15 ml/min

Patofisiología de la IRC

La patofisiología de la IRC involucra mecanismos iniciales específicos a la etiología subyacente, así como a un grupo de mecanismos progresivos que son una consecuencia común que sigue a la reducción de la masa renal, independientemente de

la etiología. Dicha reducción de la masa renal causa hipertrofia estructural y funcional de las nefronas supervivientes. Esta hipertrofia compensatoria es mediada por moléculas vasoactivas, citoquinas y factores de crecimiento y se debe inicialmente a hiperfiltración adaptativa, mediada por incremento en la presión y flujo de los capilares glomerulares. Eventualmente, estas adaptaciones a corto plazo pueden llegar a ser desadaptativas, debido a que predisponen a la esclerosis de la población de nefronas que permanece. Además, el incremento de la actividad intrarenal del eje renina-angiotensina parece que contribuye a su vez tanto a la hiperfiltración inicial adaptativa como a la hipertrofia desadaptativa subsecuente y a la esclerosis (Skorecki et al., 2005).

El primer estadio común a todas las formas de IRC es una pérdida de la reserva renal. Cuando la función renal es completamente normal, la tasa de filtración glomerular (TFG) puede aumentar de un 20 a un 30% en respuesta a la estimulación de un reto de proteínas. Durante las primeras etapas de la pérdida de reserva renal, la TFG puede ser normal o incluso elevarse (hiperfiltración), pero la elevación posterior esperada en respuesta al reto de proteínas se atenúa. En esta etapa los únicos datos que pueden hacer sospechar insuficiencia renal se encuentran a nivel de mediciones de laboratorio, con los que se estima la TFG. Las mediciones de laboratorio usadas más comúnmente son la urea y la creatinina sérica. En el momento en que las concentraciones de urea y creatinina sérica se encuentran aún ligeramente elevadas, ya ocurrió un daño sustancial crónico en la nefrona (Skorecki et al., 2005).

En tanto la TFG declina a niveles tan bajos como al 30% de lo normal, los pacientes pueden continuar asintomáticos y únicamente con evidencias bioquímicas del decremento en la TFG. Sin embargo, el escrutinio cuidadoso puede revelar otras manifestaciones clínicas y de laboratorio, como nocturia, anemia leve y pérdida de energía, disminución del apetito, trastornos en el estado nutricional y anormalidades en el metabolismo del calcio y el fósforo (insuficiencia renal moderada). Cuando la TFG cae debajo del 30% de lo normal, las manifestaciones urémicas incrementan en número y en severidad (insuficiencia renal severa)

Historia Natural de la Insuficiencia Renal Crónica

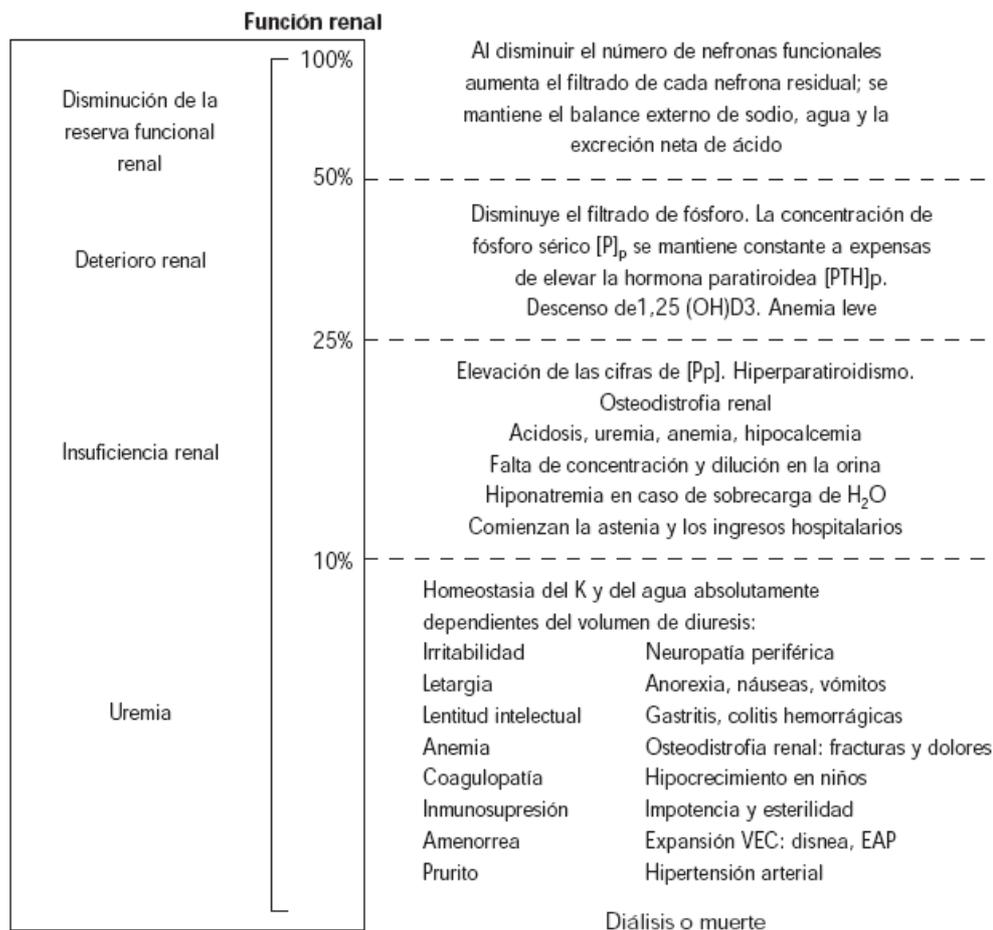
En fases iniciales de la enfermedad, los pacientes generalmente se encuentran asintomáticos. Cuando el TFG disminuye por debajo de 30 ml/min, pueden aparecer

ciertos síntomas como astenia y malestar general (como consecuencia de la anemia que se da secundaria al déficit de eritropoyetina). También se presentan alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis, hiperpotasemia) y del metabolismo calcio-fósforo.

Cuando se alcanza un nivel por debajo de los 15 ml/min suelen aparecer síntomas digestivos (náuseas, anorexia), cardiovasculares (disnea, edemas, cardiopatía isquémica) y neurológicos. Por debajo de estos niveles son necesarios tratamientos sustitutivos de la función renal (como la diálisis) para evitar complicaciones potencialmente normales.

La historia natural se encuentra resumida de manera gráfica en la siguiente tabla:

Tabla 2. Historia Natural de la insuficiencia renal crónica (extraído de Normas de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Nefrología).



Historia natural de la insuficiencia renal crónica.

P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; ODR: osteodistrofia renal; VEC: volumen extracelular; EAP: edema agudo de pulmón.

Causas de la IRC

Se conocen cuáles son las diversas causas de la IRC, pero no existe tanta seguridad de la prevalencia y de la frecuencia relativa de los tipos de nefropatía crónica. Las enfermedades de índole general a menudo afectan y pueden destruir los riñones. En la siguiente tabla, extraída de Luke (2002) se presentan las principales causas de IRC descritas:

Tabla 3. Causas de la insuficiencia renal crónica.

Glomerulosclerosis diabética *

Nefrosclerosis hipertensiva*

Enfermedad glomerular

Glomerulonefritis

Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras*

Lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener*

Enfermedad tubulointersticial

Nefropatía por reflujo (pielonefritis crónica)

Nefropatía por analgésicos

Nefropatía obstructiva (cálculos, hipertrofia prostática benigna)

Mieloma en riñón*

Enfermedades vasculares

Esclerodermia*

Vasculitis*

Insuficiencia renal renovascular (nefropatía isquémica)

Enfermedad renal ateroembólica*

Enfermedades quísticas

Enfermedad poliquística dominante autonómica

Enfermedad renal quística medular

* Enfermedad sistémica que afecta a los riñones.

Epidemiología

La IRC es un problema de salud pública mundial, con una incidencia y prevalencia crecientes y alto costo. Estados Unidos tiene la incidencia más alta de IRCT: 317 casos por millón de pobladores (Dhingra & Laski, 2003). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), reportaron que la prevalencia de IRC en la población estadounidense mayor de 20 años incrementó de 14.5% en 1988-1994 a 16.8% en el periodo de 1999-2004 (CDC, 2007; Coresh et al., 2003). Se pronostica que en EU el crecimiento anual de las poblaciones con IRCT será de 4.1% para los nuevos pacientes, 7.1% para los pacientes en diálisis, 8.2% para los pacientes en lista de espera para trasplante y de 6.1% para los pacientes con trasplantes funcionales (Xue, Ma, Louis, & Collins, 2001).

En Latinoamérica, la tasa de prevalencia de pacientes con reemplazo renal incrementó de 119 a 352 pacientes por millón entre los años 1991 y 2001 (Cusumano et al., 2005).

En 1995, se calculó que 40,000 urémicos en México demandaron servicios de atención al sistema de salud en cualquiera de sus modalidades público-privadas (Hernández, 1995). De acuerdo con el Sistema Nacional de Información en Salud (2002), para el 2001 la insuficiencia renal constituyó la causa número 15 de egresos hospitalarios, además de una de las principales causas de atención hospitalaria ocupando el 4° lugar en hombres con 55033 casos y el 10° lugar en mujeres con 50924 casos en mujeres con una tasa de 115.0 y 101.5 por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente, del sector público del sistema nacional de salud.

No existe información confiable acerca de la epidemiología de IRCT en México. De acuerdo con Cueto-Manzano (2003), datos de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión refieren que la prevalencia de IRCT en México fue de 268 pacientes por millón en 1999. Él plantea que esta información no indica que México tenga una menor prevalencia de IRCT que otros países desarrollados o latinoamericanos, sino que refleja la limitada disponibilidad a terapias de reemplazo renal en nuestro país.

Tratamiento de la IRC

Diálisis

El procedimiento de diálisis está basado en dos principios científicos: difusión y ultrafiltración. Aunque la difusión no es una función propia del riñón normal, tiene una intervención decisiva en la diálisis. La ultrafiltración (que es más semejante a la función renal normal) tiene una participación menos decisiva en la diálisis (Curtis, 2002).

Cuando están separadas por una membrana delgada semipermeable, partículas pequeñas diluidas a diferentes concentraciones en dos soluciones distintas igualarán finalmente su concentración. La membrana peritoneal es una membrana semipermeable natural. Cuanto más pequeña sea la partícula, tanto más movimiento browniano habrá y tanto mayor será la rapidez con que atravesará la membrana semipermeable. La dirección del movimiento neto que adopta la partícula (o soluto) va de la solución de mayor a la de menor concentración. Las partículas mayores traspasarán la membrana, pero con más lentitud. No la van a atravesar las partículas de diámetro mayor que los poros de la membrana (Curtis, 2002).

Los criterios comúnmente aceptados para iniciar a un paciente en tratamiento de diálisis incluyen: la presencia de síndrome urémico; la presencia de hipercalemia que no responde a medidas conservadoras; expansión del volumen extracelular; acidosis refractaria a terapia médica; y un aclaramiento de creatinina de $<10\text{cc/min por } 1.73\text{m}^2$ (Singh & Brenner, 2005).

A continuación se explicarán brevemente los principales tipos de diálisis.

Hemodiálisis

El procedimiento de hemodiálisis (HD) tiene como finalidad remover solutos de pesos moleculares tanto pequeños como grandes, consiste en bombear la sangre a través de un dializador a una tasa de flujo de 300 a 500 mL/min, mientras que el flujo del dializado está en una dirección opuesta a contra-corriente de 500 a 800 mL/min. Para realizarla es necesario realizar una fístula o poner un catéter por medio del cual la sangre es obtenida. La complicación aguda más común que puede ocurrir durante la hemodiálisis es la hipotensión, así como calambres musculares (Singh & Brenner, 2005).

Diálisis peritoneal

Consiste en infundir de 1 a 3 litros de una solución que contiene dextrosa en la cavidad peritoneal y permitir al fluido drenarse durante 2 a 4 horas. Como en la HD, los materiales tóxicos se remueven a través de una combinación de ultrafiltración y difusión. La diálisis peritoneal (DP) se puede realizar como Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA), Diálisis Peritoneal Cíclica Continua (DPCC) ó Diálisis Peritoneal Nocturna Intermitente (DPNI). En la DPCA, la solución de diálisis es infundida manualmente en la cavidad peritoneal durante el día y cambiada 3 a 4 veces al día. El drenaje del dializado se lleva a cabo de manera manual con apoyo de la gravedad para sacar el fluido del abdomen. En la DPCC, los intercambios se realizan de una manera automatizada, usualmente en la noche. El paciente se conecta a un ciclador automatizado que realiza de 4 a 5 intercambios de ciclo mientras el paciente duerme. En la DPNI el paciente toma aproximadamente 10 horas de ciclos cada noche, con lo cual el abdomen queda seco durante el día (Singh & Brenner, 2005).

Las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con falla renal dependen de si ésta es aguda o crónica. En la falla renal aguda, los tratamientos incluyen la hemodiálisis, las terapias de reemplazo renal continuo y la diálisis peritoneal. En la IRC, las opciones incluyen la HD (en un centro o casera); la diálisis peritoneal, ya sea la diálisis peritoneal continua ambulatoria o la diálisis peritoneal cíclica continua; o el trasplante. Aunque existen variaciones geográficas, la HD sigue siendo la modalidad terapéutica más común para tratar a los pacientes con IRC (>80% de los pacientes en E.U.) (Singh & Brenner, 2005). Cueto-Manzano & Rojas-Campos (2007) refieren que México es aún el país que más uso hace de la diálisis peritoneal en el mundo, con 18% de pacientes en diálisis peritoneal automatizada, 56% en DPCA y 26% en HD. La tasa de complicaciones que puede traer consigo la DP (morbi-mortalidad, peritonitis) en México es comparable a la de otros países. Sin embargo, la desnutrición y la diabetes mellitus (que son condiciones que se encuentran entre las de riesgo más importante de pobre mejoría), son altamente prevalentes en pacientes mexicanos que se encuentran en programas de DPCA.

La amplia variedad de tipos de diálisis sugiere que ninguna de ellas es la mejor. La HD se considera más eficiente, en tanto que la DP se juzga más sencilla de aplicar. El paciente puede aprender con facilidad a efectuar la DP, lo que le permite tener cierto

control sobre el tratamiento. La depuración de toxinas (ante todo de moléculas pequeñas) es más eficaz en la HD. A intensidades de depuración máximas, espaciadas entre periodos prolongados de no depuración, la HD es menos funcional que la DP. Por otra parte, la DP es mejor para depurar moléculas grandes (Curtis, 2002). La elección entre HD o DP involucra un interjuego de varios factores, que incluyen la edad del paciente, la presencia de condiciones comórbidas, la habilidad para realizar el procedimiento y las propias concepciones del paciente acerca de la terapia. La DP es preferible en pacientes más jóvenes debido a su destreza manual y a que tienen mayor agudeza visual, además que los pacientes más jóvenes prefieren la independencia y la flexibilidad de las diálisis caseras. En contraste, para pacientes más grandes (>80 kg), sin función renal residual, con obesidad o con cirugías abdominales previas se indica la HD (Singh & Brenner, 2005).

En la siguiente tabla se resumen los tipos de diálisis (Tabla obtenida de Curtis, 2002):

Tabla 4. Tipos de diálisis en la práctica clínica		
Hemodiálisis	Diálisis peritoneal	
↓	↓	} Dos principales formas de diálisis en la práctica clínica
Aguda, crónica	Aguda, crónica	
↓	↓	} Diferentes grupos de hemodiálisis y diálisis peritoneal
En casa	Diálisis peritoneal ambulatoria	
Intrainstitucional por utilidad hospitalaria	crónica: DPCA	
	Diálisis peritoneal cíclica crónica: DPCC	
	Diálisis peritoneal intermitente: DPI	} Ventajas
Más eficiente en cuanto a tiempo	Más fisiológica: menos picos y depresiones en la depuración	
Más experiencia clínica y control a largo plazo	Procedimiento fácil de aprender	

Trasplante renal

El trasplante es la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro y que integren el organismo (Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, 2001). El órgano trasplantado puede ser de un donador vivo (relacionado o no relacionado) o de un donador cadavérico.

El trasplante renal es frecuentemente el tratamiento más efectivo para la IRC avanzada. En un apartado posterior se expondrá el trasplante renal con mayor detalle.

2. MANIFESTACIONES DE LA IRC EN EL SISTEMA NERVIOSO

Los pacientes con falla renal pueden llegar a manifestar una amplia variedad de trastornos neurológicos. La uremia puede llegar a afectar tanto el sistema nervioso central como el periférico.

Manifestaciones de la IRC en el Sistema Nervioso Periférico

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica pueden incluir disfunciones en el sistema nervioso autónomo como anormalidades en la variabilidad de la tasa cardíaca, que llevan a tener un riesgo incrementado de padecer disritmia, presión sanguínea inestable e intolerancia a la diálisis (Harnett & Parfrey, 1994). La polineuropatía axonal mixta sensorial y motora se presenta también de una manera común en pacientes urémicos no tratados o controlados de una manera inadecuada (Alberts, 1993; Asbury, 1993). También se ha descrito la miopatía asociada con falla renal (Burn & Bates, 1998).

Se ha encontrado evidencia de que el tratamiento con DP o HD mejora la función autonómica en los pacientes urémicos (Heidreder, Schafferhans, & Heidland, 1985; Laaksonen, Voipio-Pulkki, Erkinjuntti, Asola, & Falck, 2000). La relación entre la disfunción autonómica y el trasplante renal aún no es claramente definitiva. Muchos estudios han demostrado una mejoría o normalización de los parámetros autonómicos después del trasplante renal, aunque los estudios más recientes sugieren que por ejemplo, la neuropatía autonómica urémica requiere de un largo tiempo para que sea

mejorada después de un trasplante renal (Savica, Musolino, Di Leo, Santoro, Vita., & Bellinghieri, 2001).

Manifestaciones de la IRC en el Sistema Nervioso Central.

De las manifestaciones centrales, la más común es la encefalopatía urémica, que consiste en un síndrome orgánico cerebral que generalmente ocurre en pacientes con falla renal no tratada (aguda o crónica), con tasas de filtración glomerular 10% debajo de lo normal (Fraser & Arieff, 2001).

La encefalopatía es usualmente más severa y progresa más rápidamente en pacientes con deterioro agudo de la función renal. Los pacientes que presentan este síndrome pueden manifestar una serie de alteraciones como trastornos en: la conciencia, conducta psicomotriz, pensamiento, memoria, lenguaje, percepción y emociones. El curso clínico se caracteriza por ser variable durante el día y a medida que la condición va empeorando pueden llegar a presentarse delirium o convulsiones (Burn & Bates, 1998). Los síntomas son manejados por medio de los procedimientos de diálisis y se sugiere que pueden ser eliminados completamente al recobrar la función renal después de un trasplante renal exitoso (Fraser & Arieff, 2001).

Aunque las manifestaciones clínicas de la encefalopatía urémica están bien definidas, su patofisiología aún no está del todo clara, resultando sus causas múltiples y complejas. La falla renal da lugar a acumulación de numerosas sustancias orgánicas que posiblemente pueden actuar como neurotoxinas urémicas, pero ningún metabolito por sí mismo se ha identificado como la única causa de la uremia (Vanholder, De Smet, Glorieux, Argiles, Bourmeister, & Brunet, 2003). Entre las causas de la encefalopatía urémica se han estudiado: la disminución en el consumo cerebral de oxígeno en pacientes con IRCT (Hirakata, Yao, & Osato, 1992; Kaplan, Sadock, & Freedman, 1982), elevaciones en el contenido de calcio en la corteza cerebral como consecuencia de elevaciones en la hormona paratiroidea, (Cooper, Lazarowitz, & Arieff, 1978; Cogan, Covey, & Arieff, 1978), presencia de neurotoxinas urémicas (por ejemplo, ácido guanidinosuccínico) que tienen efecto en la función sináptica o en el funcionamiento del sistema nervioso en general (Burn & Bates, 1998; De Deyn, Marescau, & D'Hodge, 1995) o el papel del aluminio (Altmann, Al-Salihi, & Butter, 1987; Chazan, Blonsky, & Abuelo, 1988; Sprague, Corwin, Tanner, Wilson, Green, & Goetz, 1988) y la anemia (Pickett, Theberge, Brown, Schweitzer, & Nissenson, 1999).

Otra entidad que se ha descrito es la encefalopatía hipertensiva, en donde los pacientes manifiestan los síntomas de encefalopatía en combinación con una hipertensión severa. La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por hipertensión grave, disfunción vascular cerebral y alteraciones neurológicas. Se piensa que es causada por edema vasogénico, predominantemente en las áreas posteriores del cerebro, debido a una alteración en la autorregulación cerebrovascular, daño endotelial y una elevación en plasma de concentraciones de péptidos natriuréticos. Hesitad y Fitz (1996), sugieren que en la encefalopatía hipertensiva se presenta la triada de hipertensión grave, encefalopatía y resolución rápida con tratamiento. De acuerdo con ellos, la fisiopatología de esta alteración se relaciona con vasodilatación cerebral y alteración en la barrera hematoencefálica y la etiología con hipertensión arterial no tratada, enfermedad renal o reno-vascular.

La IRC provoca anemia secundaria a un decremento en la producción de eritropoyetina. Parece ser que la hipoxia en el tejido cerebral que se da debido a un envío insuficiente de oxígeno al cerebro es uno de los factores más importantes que incrementan el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes anémicos. Tanto el flujo sanguíneo cerebral como la fracción de extracción de oxígeno cerebral que se encuentran incrementadas en pacientes con anemia que se encuentran en HD, disminuyen tras la corrección de la anemia con la eritropoyetina humana recombinante (Kuwabara, Sasaki, Hirakata, Koga, Nakagawa, Chen, Kaneko, Masuda, & Fujishima, 2002).

Por otro lado, se sabe que esta misma eritropoyetina humana recombinante, puede causar hipertensión en alrededor del 35% de los pacientes. Se estima que la encefalopatía hipertensiva ocurre en un 5% de los casos de pacientes que toman eritropoyetina (Delanty, Vaughan, Frucht, & Stubgen, 1997). Esta complicación se asocia con un rápido incremento de la presión sanguínea.

Complicaciones neurológicas asociadas con el tratamiento de la insuficiencia renal.

1. El síndrome de desequilibrio por la diálisis, que es una condición clínica que ocurre en pacientes que están siendo tratados con HD. Puede incluir síntomas como cefalea, náusea, visión borrosa, contracturas musculares, desorientación, hipertensión, temblor o crisis convulsivas (Patel et al., 2008; Arieff, 1994). La epidemiología y patofisiología de este padecimiento sigue siendo imprecisa, aunque se supone que se

produce debido a un gradiente osmótico que se desarrolla entre el plasma y el cerebro durante la diálisis rápida (Burn & Bates, 1998) y era mucho más común antes de 1970. Los síntomas reportados en los últimos 25 años son mucho más leves y consisten en náusea, debilidad, dolor de cabeza, fatiga y calambres musculares. La mayoría de los casos han ocurrido en pacientes que se encuentran en sus primeras 4 HD (Burn & Bates, 1998), los casos graves que se han reportado pueden corresponder a enfermos críticos que pueden tener cierta susceptibilidad a padecer este síndrome (Bawshaw, Peets, Hameed, Boiteau, Laupland, & Doig, 2004). En el 2003, Sheth et al. (2003), describieron un estudio de caso en donde realizaron estudios de neuroimagen a un paciente que presentó cefaleas y estatus epiléptico después de comenzar la HD. Dichos estudios revelaron cambios en la materia blanca en los lóbulos parietales posteriores y occipitales y exponen que estos cambios son similares a los observados en pacientes con leucoencefalopatía posterior reversible. Debido a esto, concluyen que el síndrome de desequilibrio debido a la diálisis y la leucoencefalopatía posterior reversible pueden representar un espectro de trastornos en los cuales el mecanismo subyacente sea el edema vasogénico.

Se ha planteado que el edema cerebral presente en el síndrome de desequilibrio por la diálisis es presumiblemente causado por el “efecto de urea reversa”, esto es, un gradiente de urea que da como resultado un aumento en el contenido de agua del cerebro. Se ha establecido que el movimiento del agua y la urea a través de las membranas del plasma es “facilitado” por canales selectivos a agua (acuaporinas; AQP) y transportadores de urea (UTs) que permiten un rápido equilibrio transmembranoso. En ausencia de dichas proteínas, la difusión del agua y la urea a través de las membranas celulares es bastante lento y por lo tanto el equilibrio entre las células y su entorno intersticial se retrasa. El estudio de Trinh-Trang-Tan, Cartron, & Bankir (2005) revela que existen cambios significativos en la expresión de la AQP y UTs del cerebro de ratas con insuficiencia renal crónica. Debido a la disminución en la abundancia de UT-B, es más probable que la salida de urea de los astrositos se retrase durante la remoción rápida de la urea extracelular que se da en las diálisis rápidas. Esto crea una fuerza osmótica que promueve la entrada de agua a las células (favorecida por la abundancia de AQPs) y por consiguiente, la inflamación cerebral.

Por otro lado, existe controversia acerca de la naturaleza del edema cerebral resultado del síndrome de desequilibrio por la diálisis, pues algunos lo han clasificado como un edema citotóxico (Fishman & Chan, 1980) y otros como un edema intersticial

(Milhorat, 1987). Chen y cols. (2007) valoraron a 8 pacientes con IRCT a través de resonancia magnética con la técnica de tensor de difusión antes y después de la primera HD. Encontraron que los valores promedio del coeficiente de difusión aparente (ADC) en la materia gris y blanca de los pacientes con IRCT tanto antes como después de la HD fueron mayores que los de los controles sanos. Al investigar el efecto de la HD se encontró que el valor promedio de la materia blanca en el lóbulo frontal se incrementó de manera significativa posterior a la diálisis. Ellos sugieren que la azotemia severa presente en la IRCT puede dar lugar a edema cerebral de tipo intersticial que se refleja en un incremento en el ADC, un mayor incremento en este coeficiente posterior a la primera HD refleja que el edema asociado con este evento es intersticial más que citotóxico.

2. La llamada “demencia” debido a diálisis. Se ha sugerido que puede ser parte de un trastorno multisistémico que incluye encefalopatía, osteomalacia, miopatía proximal y anemia (Burn & Bates, 1998; Fraser & Arieff, 1988; Prior, 1982). Se ha visto en pacientes adultos tratados con HD crónica. Las primeras manifestaciones descritas son una mezcla de disartria-apraxia del lenguaje. El paciente puede tener un lenguaje vacilante o tartamudeo que ocurre únicamente durante e inmediatamente después de la diálisis. Puede estar cada vez más apático o deprimirse. A medida que el trastorno va progresando, el lenguaje se ve cada vez más severa y persistentemente involucrado. La demencia franca es obvia en más del 95% de los pacientes. La prevalencia se ha estimado entre el 0.6% y el 1.0% de los pacientes en diálisis (Burn & Bates, 1998). Se han propuesto varios agentes etiológicos, con cierto énfasis en la toxicidad por aluminio (Rob, Niederstadt, & Reusche, 2001). El establecimiento del aluminio como causa de la “demencia” debido a diálisis se debe a Alfrey y sus colaboradores, quienes en 1976 observaron que el contenido de aluminio en la sustancia gris del cerebro del pacientes con demencia debido a diálisis era 11 veces el valor normal, comparado con un valor de tres veces el normal en pacientes sometidos a diálisis pero no dementes. La concentración en aluminio era mayor en huesos y tejidos blandos. Sin embargo, actualmente, con las técnicas modernas de purificación de agua, la intoxicación aguda por aluminio es poco común aunque puede ocurrir una toxicidad más sutil (Elliot, Mac Dougal, & Fell, 1980). Otros factores de riesgo asociados a la demencia debido a la HD son la hipoalbuminemia y la hiperhomocisteinemia (Huang, Kuo, Lee, Lee, Hsiao, Wang, & Lee, 2008).

3. Evento vascular cerebral en pacientes tratados con HD crónica. Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con IRCT (Iseki, Kinjo, Kimura, Osawa, & Fukiyama, 1993; Iseki & Fukiyama, 1996; Kawamura, Fijimoto, Hisanaga, Yamamoto, & Eto, 1998; Sarnak & Levey, 2000). La tasa de mortalidad debido a estos factores en Estados Unidos se ha registrado de 11.1 por 1000 pacientes-años (Excerpts from United Status Renal Data System, 1999). En un estudio realizado en Okinawa, Japón, se encontró una tasa de mortalidad de 12.1 por 1000 pacientes-años (Iseki, Fukiyama, & Grupo OKIDS, 2000). Entre los factores que contribuyen a la aparición de eventos vasculares cerebrales en pacientes con IRCT tratados con HD se encuentra el alto índice de hipertensión y diabetes mellitus en estos pacientes, así como de aterosclerosis. Además, estos pacientes tienden a tener un nivel de colesterol más elevado y alta incidencia de obesidad. Existe un elevado índice de infecciones crónicas en los pacientes con diálisis, lo que puede producir una elevación en los niveles sanguíneos de citoquinas, que aparentemente contribuyen a la aparición de accidentes cerebro-vasculares y están relacionadas con la patogénesis de algunas enfermedades cardiovasculares, que a su vez pueden llevar a la aparición de isquemia cerebral (Fraser & Arieff, 2001).

Existen otros factores de riesgo no clásicos para desarrollar enfermedad vascular que se han estudiado en los pacientes con falla renal. En los pacientes con IRC, el balance entre la capacidad pro y anti oxidante es incrementada ante el estrés oxidativo. Se ha demostrado que existen muchas deficiencias en los diferentes componentes de los mecanismos de defensa anti-oxidantes, al mismo tiempo, se ve incrementada la actividad pro-oxidante. Estas alteraciones en la capacidad pro y antioxidante comienzan desde las primeras fases de la enfermedad, pero se ven más pronunciadas en los pacientes en diálisis. Parece ser que el estrés oxidativo promueve la presencia de disfunción endotelial y aterosclerosis y como consecuencia, la presencia de alteraciones cardiovasculares.

La aterosclerosis en los pacientes con falla renal es generalmente más difusa y se encuentra localizada de manera más distal que en la población general, probablemente por la combinación de los tradicionales factores de riesgo aterogénicos como: pertenecer al género masculino, la edad, diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia con factores que están relacionados de una manera más específica con la falla renal y su tratamiento (Cheung, Sarnak, Yan, Dweyer, Heyka, & Rocco, 1997).

Con la finalidad de reportar de una manera detallada las características clínicas de los pacientes con accidente vascular cerebral, Toyoda, Fujii, Fujimi, Kumai, Tsuchimochi, Ibayashi, & Iida (2005), estudiaron de manera consecutiva (durante 22 años) a 151 pacientes que desarrollaron un accidente vascular agudo de entre los pacientes que asistieron a HD en esos tiempos. Los dividieron en dos grupos: los que asistieron en los primeros 17 años (n=61) y los que asistieron en los últimos 5 años (n=90). Como grupo comparación, estudiaron a 1,017 pacientes con accidente vascular cerebral con funcionamiento renal normal. Se encontró que los pacientes con accidente vascular cerebral y que estaban recibiendo HD eran significativamente más jóvenes (64 ± 10 años vs 67 ± 13 años de edad) y presentaban más frecuentemente hipertensión (87% vs 43%) y diabetes (53% vs 23%) que los pacientes con accidente vascular cerebral y función renal normal. Se encontró que en el grupo que estuvo en HD los primeros años, el principal subtipo de accidente vascular cerebral fue la hemorragia cerebral (52%), mientras que en el grupo más reciente el infarto cerebral la reemplazó como subtipo principal (68%). La aterosclerosis de la arteria mayor tuvo mayor prevalencia en el grupo más reciente que en el grupo inicial (33% vs 12%). El infarto en territorio vertebrobasilar se encontró con mayor prevalencia en pacientes en HD que en pacientes con función renal normal (48% vs 33%). El infarto cerebral (especialmente la aterosclerosis de la arteria mayor y el cardioembolismo) ocurrió de manera más frecuente durante o menos de 30 minutos después del procedimiento de diálisis (34%) que la hemorragia cerebral. El hecho de recibir HD resultó un indicador independiente de peor mejoría y de mortalidad después del accidente vascular cerebral. Ellos concluyen que la población que se encuentra en HD muestra características únicas al compararla con la población control, entre las que se incluye una predominancia de infartos vertebrobasilares arteriales. Parece ser que el procedimiento de HD en sí mismo está asociado de una manera más frecuente con isquemia más que con accidentes cerebrales hemorrágicos.

La incidencia de hemorragia intracerebral es aproximadamente 5 a 10 veces mayor que la presentada en población general. Las micro-hemorragias pueden ser un factor de riesgo potencial para desarrollar hemorragia intracerebral (Kato, Izumiyama, Izumiyama, Takahashi, & Itoyama, 2002; Kwa, Franke, Verbeeten, & Stam, 1998). Yokohama, Hirano, Uomizu, Kajiya, Tajitsu, & Kusumoto (2005) investigaron la incidencia y característica de las micro-hemorragias que se presentan en pacientes en HD. Estudiaron a 57 pacientes con IRC que se encontraban en HD pero no tenían

historia previa de eventos vasculares cerebrales (EVC). Se les realizó imagen de resonancia magnética y se compararon con un grupo control de 53 pacientes sin historia previa de EVC o enfermedad renal crónica a las que se les realizó estudios cerebrales en los mismos periodos de tiempo. Las micro-hemorragias se definieron como lesiones homogéneas redondeadas con un diámetro de 2 a 5 mm en el gradiente T2*. Evaluaron la relación entre la historia de HD y las micro-hemorragias. La incidencia y número de micro-hemorragias se comparó entre los pacientes en HD con hipertensión y los de sin hipertensión. Se encontró que de los 57 pacientes en HD, 45 tenían hipertensión en contraste con los pacientes controles, en donde 16 de 53 tuvieron hipertensión. A través de la IRM, se identificaron 11 pacientes con micro-hemorragias. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la duración de la HD y la presencia de micro-hemorragias. La incidencia de estas lesiones en los diferentes grupos (con hipertensión o sin hipertensión) no mostró diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la incidencia de lagunas asintomáticas fue significativamente mayor en los pacientes en HD que en los pacientes que no estaban en este tipo de tratamiento. Discuten que la HD puede estar incrementando la presencia de microangiopatía en pacientes con falla renal crónica, lo que puede ser la causa de un incremento de eventos vasculares lacunares y daño isquémico en la materia blanca, así como micro-hemorragias. En este estudio ellos no encontraron correlación entre la duración de la HD y la presencia de micro-hemorragias, por lo que proponen que la HD no es la responsable del desarrollo de estas lesiones. Sugieren que existen otros factores de riesgo para desarrollar EVC de tipo hemorrágica que están por lo general presentes en los pacientes que se encuentran en HD como: la hipertensión, la heparinización sistémica, la ultrafiltración para tratar la acumulación de fluidos, una pobre adhesión de las plaquetas e infecciones.

Ikram, Vernooij, Hofman, Niessen, van der Lugt, & Breteler MM (2008) retomaron los estudios de resonancia magnética realizados a 484 pacientes (de 60 a 90 años de edad) en el Estudio de Rotterdam (un estudio de cohorte que comenzó en 1990 con la finalidad de investigar la prevalencia, incidencia y factores determinantes de enfermedades crónicas en los adultos mayores). Por medio de análisis de regresión lineal y regresión logística para investigar la asociación entre la tasa de filtración glomerular y los parámetros obtenidos en la imagen cerebral, encontraron que aquellos pacientes con menor tasa de filtración glomerular tenían menor volumen de materia blanca profunda y más lesiones de materia blanca. Concluyen que el deterioro en la

función renal se asocia con marcadores subclínicos de enfermedades de los pequeños vasos sanguíneos (un factor de riesgo para desarrollar eventos vasculares cerebrales), independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares.

4. Crisis epilépticas asociadas con la HD. Se ha reportado que ocurren en un 7 a un 50% de los niños con IRCT, y generalmente son reportadas como crisis tónico-clónicas generalizadas (Glenn, Astley, & Watkins, 1992). Parece ser que las crisis no convulsivas suelen presentarse raramente (Tanimu, Obeid, Awada, Huaib, & Igbal, 1998; Chow, Wang, Hui, Wong, Szeto, & Li, 2001). Los factores de riesgo para desarrollar crisis epilépticas asociadas a la diálisis incluyen el tener menos edad, historia previa de crisis epilépticas, hipertensión, enfermedades microvasculares, encefalopatía urémica y cardiomiopatía. Además, el desequilibrio de agua cerebral inducido por la HD, la hipocalcemia, las toxinas urémicas, el uso de acetatos en los dializados, la hemorragia intracraneal debida a la heparinización sistémica, el tratamiento con eritropoyetina recombinante, los defectos hemodinámicos y metabólicos, así como drogas como la penicilina y la teofilina, también se han considerado responsables de las crisis epilépticas asociadas a la HD (Glenn et al., 1992; Schwartz, 1993).

En un estudio realizado en Brasil, se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 189 pacientes con la finalidad de investigar la ocurrencia de crisis convulsivas en pacientes en diálisis del Instituto de Nefrología de Mogi das Cruzes (Scorza, de Albuquerque, Arida, Monterazzo, Guedes Henriques, Scorza, Cruz, Kesrouani, Gomes, & Cavalheiro, 2005). De 189 pacientes, 7 sufrieron de algún tipo de crisis convulsiva y se les invitó a participar en el estudio. Estos pacientes constituyeron el 2% del total de su población. De estos 7 pacientes, únicamente 5 aceptaron participar en el estudio. De éstos, 4 fueron hombres y una mujer con una edad promedio de 42 años (rango de 20 a 72 años). Los 5 tenían una hipertensión arterial sistémica severa y estaban usando medicamentos antihipertensivos. En todos se analizó el tiempo en diálisis, los electroencefalogramas y los factores desencadenantes de crisis epilépticas. Se encontró que 3 de los pacientes presentaban crisis tónico-clónico generalizadas, uno presentaba crisis parciales y uno de ellos presentó crisis no clasificables. Tres de los pacientes presentaron la crisis justo en el momento de la diálisis y fue su única crisis. Los otros dos pacientes ya habían presentado crisis antes de comenzar con el tratamiento de diálisis. Con esto, ellos concluyen que las crisis epilépticas en los pacientes en diálisis pueden ser consideradas eventos ocasionales que no suelen convertirse en problemas crónicos.

Toxinas urémicas y enfermedad neurológica

El estado urémico de la IRC se caracteriza por la retención de solutos que son tóxicos en concentraciones elevadas, como en el caso de la urea, creatinina, hormona paratiroidea, mioinositol y β 2-microglobulina (Meyer et al, 2007). Muchos estudios que han investigado la patofisiología de la enfermedad neurológica en la IRC se han enfocado en la hipótesis de que una o más de estas neurotoxinas retenidas son responsables de mediar en la disfunción neurológica. Dicha hipótesis ha sido sustentada con estudios que demostraron que la velocidad de conducción se encuentra disminuida en segmentos nerviosos no afectados. Estos cambios neurofisiológicos correlacionaron con la severidad del deterioro renal. Además, parece que los síntomas clínicos y los parámetros de conducción nerviosa tienden a mejorar rápidamente después del trasplante renal, aún pocos días después del mismo (Nielsen, 1974). Esta rapidez con la que se presentan los cambios sugiere que el bloqueo en la transmisión neural mediado por toxinas tiene un papel importante en la disfunción neurológica asociada con la IRC. Muchos estudios han postulado que las moléculas de peso medio (peso molecular de entre 300-12000 Da)²⁰ son las toxinas que subyacen el desarrollo de la disfunción neurológica en la IRC, aunque aún no existe suficiente evidencia para afirmar que dichas sustancias son realmente neurotóxicas (Vanholder et al., 1994). Se ha propuesto que una sustancia debe cumplir cinco criterios para ser considerada como una neurotoxina urémica: 1) debe ser una sustancia química identificable; 2) debe encontrarse elevada en los pacientes con uremia; 3) debe existir una relación directa positiva entre los niveles en sangre de esa sustancia y la disfunción neurológica; 4) debe causar disfunción neurológica en estudios experimentales con animales en niveles sanguíneos apropiados; y 5) su eliminación de la sangre debe eliminar la disfunción neurológica (Krishnan & Kiernan, 2009). Entre algunos estudios que se han realizado para estudiar neurotoxinas urémicas se han tratado de establecer relaciones causales entre hipercalemia y enfermedad neurológica en la IRC, ya que el potasio reúne todos los criterios propuestos para una neurotoxina urémica, además de que posee un papel en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo y la homeostasis neuronal (Bostock, 2004; Kiernan et al., 2002).

Estudios de neuroimagen en pacientes con IRCT

A principios de los ochenta, se realizaron estudios que pretendían estudiar la densidad cerebral en los pacientes dializados. Dettori, La Greca, Biasioli, Chiaramonte, Fabris, Feriani, Pinna, Pisan, & Ronco (1982) realizaron tomografías computarizadas a 38 pacientes que se encontraban recibiendo diferentes tratamientos de diálisis, 10 con IRC que aún no estaban en diálisis y a 15 sujetos sanos. En general no encontraron cambios morfológicos en alguno de los grupos. Sin embargo, sí hubo cambios significativos en la densidad cerebral después de la diálisis en aquellos pacientes que recibían diálisis de manera intermitente. En los pacientes con IRC y con DPCA los valores de densidad fueron normales, por lo que concluyen que los cambios en la densidad cerebral son causados únicamente por las diálisis que son de tipo intermitente. En otro estudio similar, La Greca, Biasioli, Chiaramonte, Dettori, Fabris, Feriani, Pinna, Pisan, & Ronco (1982) hicieron Tomografía Computarizada a 30 pacientes que estuvieran ya sea en HD o en diálisis peritoneal (DP). Con la finalidad de valorar las posibles alteraciones cerebrales inducidas por la diálisis, las valoraciones se realizaron antes, inmediatamente después y 6 horas después del final de la diálisis. No encontraron variaciones morfológicas después de la diálisis, pero la densidad cerebral disminuyó significativamente durante y después del tratamiento. No se observó un decremento en la densidad en sujetos normales o en pacientes que estuvieran en diálisis peritoneal continua, por lo que los cambios en los valores densitométricos del tejido cerebral sugieren que existe una ganancia de agua en el cerebro que se da posterior a la diálisis y que está ligada con el tratamiento intermitente.

Algunos estudios se han enfocado a valorar si existe atrofia cerebral en los pacientes con IRCT. Savazzi, Cusmano, & Degasperri (1985) estudiaron la presencia de atrofia cerebral en la forma de daño cortical (atrofia cortical) o daño subcortical (aumento de tamaño de las cavidades ventriculares) a través de Tomografías Computarizadas en 30 pacientes que estaban en tratamiento de HD por no menos de 10 años y que tenían menos de 50 años de edad. Encontraron que a comparación de los sujetos controles normales, su grupo de estudio mostraba evidencia de atrofia cerebral en 46.6% de los casos. Esta atrofia fue difusa en la mitad de los casos y predominantemente frontal en la otra mitad. Además, 16.6% mostraron atrofia subcortical, aún en ausencia de síntomas neurológicos evidentes. En el análisis estadístico, se encontró una correlación entre la atrofia cortical y la duración de la enfermedad. Los mismos autores concluyen en un estudio posterior, que la atrofia

cortical en este grupo de pacientes puede ser atribuida únicamente a las patologías relacionadas con la uremia y que tiende a empeorar a medida que el tratamiento regular de HD continúa (Savazzi, Cusmano, Allegri, 1995).

Baker, Brown, Byrne, Charlesworth, Jackson, Roe, & Warrington (1989) realizaron Tomografía Computarizada (TC) a diferentes grupos de pacientes con insuficiencia renal con la finalidad de tener información acerca de la prevalencia de evidencia radiológica de anomalías anatómicas en estos pacientes. Con estos datos, trataron de examinar la relación entre la evidencia de deterioro cognoscitivo y las anomalías anatómicas que se encontraran. Valoraron 4 grupos de pacientes: 13 pacientes (7hombres, 6mujeres) en HD de largo plazo (más de 5 años en HD); 12 pacientes (7h, 5m) en HD de corto plazo (menos de 5 años en HD); 9 (7h, 2m) en DPCA; y 10 (6h, 4m) con IRC, sin tratamiento sustitutivo, en tratamiento conservador. Las edades de cada grupo eran de: 45 años promedio (rango=29 a 57 años); 60 años promedio (rango=32 a 60 años); 52 años promedio (rango=22 a 66 años); y 47 años promedio (rango=24 a 64 años) respectivamente. Como parte de la evaluación neuropsicológica aplicaron la Prueba Nacional de Lectura en el Adulto (del Reino Unido) y la Versión abreviada de la Schonell Graded Word Reading Test como mediciones que les permitieran tener un estimado del nivel premórbido del funcionamiento intelectual del paciente. Además, aplicaron la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS) en su versión abreviada con la finalidad de obtener el CI total, verbal y de ejecución, así como el Índice de Deterioro. En sus resultados encontraron un índice de deterioro de 10 o mayor en 15 de los 44 pacientes (34%). En la mitad de los pacientes las imágenes de TC fueron anormales. Llama la atención que en 6 pacientes con un Índice de Deterioro de 10 o más las imágenes obtenidas por la TC fueron normales y que en 13 pacientes que no tuvieron una imagen de TC normal, no se encontró evidencia de deterioro cognoscitivo. Concluyen que tanto un deterioro cognoscitivo como el hallazgo en la TC de un ensanchamiento de los surcos cerebrales fueron más comunes en los pacientes que lo esperado en la población general. Como principal crítica a este estudio, se considera que esta falla en encontrar una relación entre las anomalías anatómicas y el funcionamiento cognoscitivo pudo deberse en gran parte al tipo de evaluación neuropsicológica realizada, cuya validez se considera cuestionable (el uso de una versión abreviada del WAIS para obtener el índice de deterioro y el uso de este mismo índice de deterioro como indicativo del nivel de funcionamiento cognoscitivo).

Kamata, Hishida, Takita, Sawada, Ikegaya, Maruyama, Miyajima, & Kaneko (2000) valoraron la atrofia cerebral de 56 pacientes con HD crónica que no habían tenido episodios clínicos o hallazgos radiológicos de accidentes cerebrovasculares, así como de 42 controles. Utilizando imágenes de TC, se calculó el porcentaje de volumen ventricular en el cerebro y se encontró que existe un incremento dependiente de la edad en el índice de atrofia cerebral tanto en pacientes hemodializados como en los controles. Tanto este índice como el índice de masa ventricular resultaron mayores en los pacientes hemodializados que en los sujetos controles. La diferencia en el índice de atrofia cerebral se pudo ver de manera significativa en pacientes menores de 60 años y en el índice de masa ventricular en personas de menos de 50. La atrofia de las partes frontales del cerebro de los pacientes que se encontraban en HD por 10 años o más fue significativamente mayor que la de los pacientes con menos de 10 años en diálisis. Se encontró una correlación significativa negativa entre el índice de atrofia cerebral o el índice de masa ventricular y los niveles de hematocrito. Con estos resultados concluyen que la falla renal o la HD en sí misma puede llegar a causar atrofia cerebral y que dicha atrofia es más prominente en los pacientes que se encuentran en HD durante un período prolongado y con niveles bajos de hematocrito.

En un estudio retrospectivo, Savazzi, Cusmano, & Musini (2001) recolectaron todas las Tomografías Cerebrales Computarizadas realizadas en el Departamento de Medicina Interna y Nefrología de la Universidad de Parma, Italia entre 1981 y 1998. Seleccionaron a 55 pacientes urémicos que estaban en tratamiento conservador (no dialítico) y a 111 pacientes en HD. En la selección, utilizaron los siguientes criterios: que la causa primaria de la uremia fuera nefropatía y que tuvieran menos de 55 años de edad (con la finalidad de excluir a los pacientes que tuvieran cambios cerebrales que ocurren con la edad). El estudio tuvo como objetivo determinar el porcentaje de pacientes urémicos con atrofia cerebral, las características de esta atrofia (conocer si es cortical o subcortical) y las lesiones morfológicas que eventualmente estuvieran asociadas. Encontraron atrofia cerebral en 50.9% de los pacientes urémicos en tratamiento conservador (de los cuales 47.3% presentaron atrofia cortical y 3.6% atrofia subcortical) y en 77.5% de los pacientes en HD (65.7% con atrofia cortical y 7.7% con atrofia subcortical). Además se encontró que los pacientes con hipertensión presentaban un mayor grado de atrofia cerebral que los no hipertensos, por lo que se reconoce como un factor que acelera el daño vascular. En los pacientes en HD también se encontraron hallazgos como calcificaciones vasculares, isquemia focal y leucoaraiosis, que son

expresiones de un estado de insuficiencia cerebrovascular crónico. Con todo esto concluyen que la aterosclerosis severa y la hipoperfusión relacionada con ésta pueden ser consideradas importantes causas de daño del parénquima cerebral en la uremia.

Fazekas, Fazekas, Schmidt, Kapeller, Offenbacher, & Krejs (1995) realizaron estudios de Imagen por Resonancia Magnética Cerebral y pruebas neuropsicológicas a 30 pacientes (edad promedio de 58 años, rango de 37-69) con HD crónica y a un número equivalente de voluntarios asintomáticos pareados por edad, género y riesgos cerebrovasculares. Encontraron que el 80% de los pacientes en HD crónica presentaban demencia de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su tercera versión (DSM III-R). Además, en las escalas de demencia (Mini Mental State Examination y Mattis Dementia Rating Scale), las puntuaciones de los pacientes fueron significativamente más bajas que las de los controles. Se encontraron lagunas múltiples o hiperintensidades en la materia blanca en 33% de los pacientes, 3 mostraron infartos territoriales y dos una combinación de ambos. El deterioro cognitivo marcado se asoció con un alargamiento del tercer ventrículo y de los cuernos temporales, no encontrándose asociación con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales. Ellos concluyen que estos resultados sugieren que la degeneración cerebral probablemente pueda deberse a una etiología tóxico-metabólica.

Estos mismos autores (Fazekas, Fazekas, Schmidt, Flooh, Valetitsch, Kapeller, & Krejs, 1996) estudiaron a 20 pacientes con edades de entre 46 y 69 años (promedio de 57 años) que se encuentran en HD y a 20 controles pareados por edad y género por medio de tomografías por emisión de fotón simple (SPECT) con la finalidad de buscar anomalías regionales en el flujo sanguíneo cerebral y su relación con la disfunción cognoscitiva. En general, encontraron hipoactividad en zonas frontales de la corteza en los pacientes en HD.

Walters, Fox, Crum, Taube, & Thomas (2001) buscaron cuantificar el potencial cambio en el volumen cerebral causado por el tratamiento de HD. Realizaron 2 estudios de resonancia magnética cerebral a 5 pacientes con IRC y 5 sujetos controles. Los pacientes fueron valorados inmediatamente antes y después de la sesión de HD. Encontraron que los pacientes tuvieron un incremento en el volumen cerebral posterior a la diálisis (en promedio 32.8 ± 7.4 ml, 3% del volumen cerebral). Concluyen que posterior a la HD se desarrolla edema cerebral.

Mizumasa, Hirakata, Yoshimitsu, Hirakata, Kubo, Kashiwagi, Tanaka, Kanai, Fujimi & Iida (2004) realizaron un estudio para examinar el papel de la hipotensión

asociada a la diálisis en la atrofia cerebral presente en pacientes en HD crónica. Para ello utilizaron imágenes de resonancia magnética tomadas en 1995 y 1998, en donde la atrofia cerebral total se valoró a través de la tasa ventricular-cerebral (área ventricular/área cerebral total). La atrofia cerebral frontal total se valoró a través del índice de atrofia frontal (área frontal cerebral/espacio intracraneal frontal). También contaron el número de lagunas. Se estudió a 32 pacientes en HD sin anormalidades neurológicas sintomáticas y sin diabetes mellitus. Todos los episodios de hipotensión debido a la diálisis se identificaron en el expediente y se contaron. Se encontró que la tasa ventricular-cerebral se incrementó en más del 5% en aquellos pacientes que duraron más tiempo en HD (aquellos que estuvieron 13 ± 6 años en HD). El índice de atrofia frontal disminuyó significativamente de 1995 a 1998 y este cambio se correlacionó tanto con el número total de episodios de hipotensión relacionados con la diálisis como con el incremento en el número de lagunas. Con ello concluyen que la hipotensión debido a la diálisis juega un papel importante en la atrofia de lóbulo frontal de los pacientes en HD.

Kanai, Hirakata, Nakane, Fujii, Hirakata, Ibayashi, & Kuwabara (2001) valoraron a 10 pacientes de 49 ± 3 años, con 113 ± 26 meses en terapia de HD y 13 pacientes con IRC antes de ser sometidos a un tratamiento de diálisis (edad de 61 ± 2 años). Los datos que obtuvieron fueron comparados con los de 20 sujetos controles sin uremia, sin anormalidades neurológicas, fallas cardíacas, accidentes cerebrovasculares, diabetes mellitus o lesiones cerebrales sintomáticas detectadas por medio de imagen por resonancia magnética. Los pacientes en HD fueron significativamente más jóvenes que los otros dos grupos de pacientes. Se midió el flujo sanguíneo cerebral regional, la fracción de extracción de oxígeno y el metabolismo de oxígeno de los pacientes a través de la Tomografía por Emisión de Positrones. En su estudio encontraron que el metabolismo de oxígeno en los pacientes con falla renal se encontraba igualmente disminuido ya sea en el grupo en diálisis o los que estaban en espera de ésta al compararlo con el de los controles no urémicos. El flujo sanguíneo regional hemisférico no fue significativamente diferente en los grupos con IRC del grupo control, no así la fracción de extracción de oxígeno, que se encontró incrementada en el grupo con falla renal. Estas tendencias fueron similares en todos los valores en los pacientes con falla renal. Para los pacientes en HD, el flujo sanguíneo regional cerebral tanto en la corteza frontal como en la materia blanca se correlacionó de manera inversa con la duración de la terapia de HD. Concluyen que el metabolismo cerebral del oxígeno se encuentra

deprimido en los pacientes con falla renal, ya sea antes de comenzar la terapia de HD o mientras se encuentran en ésta. Se considera que la causa de esta disminución en el metabolismo cerebral del oxígeno puede ser la desregulación de la circulación cerebral, que puede ser mayor en presencia de anemia y/o actividad metabólica de células de estructuras subcorticales.

Otro estudio en el que se valoró el flujo sanguíneo cerebral de la mano de otras mediciones fue el realizado por Prohovnik, Post, Uribarri, Lee, Sandu, & Langhoff (2007). En el mismo, evaluaron a 19 pacientes en HD y 5 en DP y los compararon con 14 controles sanos. A todos se les realizaron resonancias magnéticas cerebrales, a través de las cuales realizaron análisis de atrofia cerebral y análisis de flujo sanguíneo por medio del “arterial spin label”. También hicieron análisis cuantitativo de flujo sanguíneo en la arteria carótida a través de Doppler, así como oximetría cerebral. Encontraron que los pacientes con IRCT que se encontraban en HD mostraron atrofia cerebral asociada con mayor tiempo en HD y déficits cognoscitivos, así como lesiones en el núcleo caudado y cerebro medio. La oxigenación cerebral se encontró extremadamente baja antes de la HD al compararla con la de controles y mejoró ligeramente después de la misma. También el flujo carotídeo fue también muy bajo al iniciar la HD, pero se normalizó al final de la sesión. Los pacientes en DP mostraron valores intermedios entre los obtenidos por los de HD y los controles. La duración del tratamiento en HD predijo el volumen de materia gris, el cambio del flujo sanguíneo durante la diálisis, así como la oxigenación cerebral en la línea base. Sus resultados sugieren que los pacientes en HD sufren bajo flujo sanguíneo cerebral durante el período interdialítico, lo que aunado a bajos niveles de oxigenación cerebral y aterosclerosis puede contribuir a la etiología de la atrofia cerebral, los déficits cognoscitivos y la alta prevalencia de eventos vasculares cerebrales en estos pacientes.

La leucoaraiosis es una degeneración de la sustancia blanca causada por la oclusión o estenosis de los pequeños vasos cerebrales. Generalmente está asociada a alteraciones de la regulación de la presión arterial que provoca isquemia crónica. Kim, Lee, Kim, Kim, Shin, Do, Jang, Park, Kim, & Kim (2007) trataron de identificar cuál es la prevalencia de leucoaraiosis en pacientes con IRC y analizar los factores de riesgo de la misma. Obtuvieron imágenes por resonancia magnética en T2 de 57 pacientes en diálisis peritoneal (DP) sin historia de enfermedad cerebrovascular o síntomas neurológicos y los compararon con 57 controles pareados por edad y género. Encontraron mayor prevalencia de leucoaraiosis en su grupo de estudios al compararlo

con el control (68.4% vs 17.5%). Se encontraron áreas hiperintensas en la circulación anterior del cerebro. Como predictores independientes de la leucoaraiosis se proponen: la IRC, la edad y un pobre control de la presión arterial. Las tablas 5 y 6 sintetizan la información obtenida de los estudios con técnicas de neuroimagen en estos pacientes.

Tabla 5. Estudios con Tomografía Computarizada Cerebral en pacientes con IRC

Autores	Técnica	Muestra Estudiada	Resultados
Dettori et al., 1982	TC	38 en diálisis, 10 con IRC y 15 sanos	-No cambios morfológicos, sí cambios en densidad cerebral sólo en HD (causados por tratamiento dialítico intermitente)
La Greca et al., 1982	TC	30 en HD ó DP	-Densidad cerebral disminuyó inmediatamente después y 6 hrs después de la HD ¿Ganancia de agua cerebral que se da posterior a la diálisis y que está ligada con el tratamiento intermitente?
Savazzi et al., 1985	TC	30 en HD por más de 10 años, menores de 50 años de edad 50 controles misma edad	-Atrofia cerebral en 46.6% de los casos (difusa en la mitad de los casos y predominantemente frontal en la otra mitad). En 16.6% de los pacientes: atrofia subcortical. -Correlación entre atrofia cortical y duración de la enfermedad
Baker et al., 1989	TC + - Prueba Nacional de Lectura en el Adulto (del Reino Unido) - Schonell Graded Word Reading Test (version abreviada) - Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (versión abreviada)	13 en HD por más de 5 años 12 en HD por menos de 5 años 9 en DPCA 10 con IRC, en tratamiento conservador.	- En mitad de los pacientes: TC anormal - Principales hallazgos: deterioro cognoscitivo y ensanchamiento de surcos cerebrales
Kamata et al., 2000	TC	56 en HD sin hallazgos radiológicos de EVC 42 controles	-Índices de atrofia cerebral y de área ventricular mayores en los HD que en controles. Correlación entre los índices y niveles de hematocrito. - Atrofia frontal mayor en los de HD por más de 10 años.
Savazzi et al., 2001	TC	Recolección de TC tomadas entre 1981 y 1982 55 urémicos en tratamiento conservador y 111 en HD	-Atrofia cerebral en 50.9% de urémicos en tr. conservador (47.3% presentaron atrofia cortical y 3.6% atrofia subcortical) y en 77.5% de los pacientes en HD (65.7% con atrofia cortical y 7.7% con atrofia subcortical). - Pacientes con HTA mayor grado de atrofia cerebral que los no hipertensos, se reconoce como un factor que acelera el daño vascular. - En pacientes en HD hallazgos como: calcificaciones vasculares, isquemia focal y leucoaraiosis.

TC=Tomografía Computarizada
HD=Hemodiálisis
DP=Diálisis Peritoneal
DPCA=Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria

EVC=Evento Vascular Cerebral
HTA=Hipertensión arterial

Tabla 6. Estudios con otras técnicas de imagen cerebral en pacientes con IRC

Autores	Técnica	Muestra Estudiada	Resultados
Fazekas et al., 1995	IRM	30 en HD crónica 58 años, rango de 37-69 30 asintomáticos pareados por edad, sexo y riesgos cerebrovasculares	-Lagunas múltiples o hiperintensidades en la materia blanca en 33% de los pacientes -Deterioro cognoscitivo marcado se asoció con un alargamiento del tercer ventrículo y de los cuernos temporales, no asociación con lesiones isquémicas.
Walters et al., 2001	IRM	5 antes y después de la HD 5 controles	-Incremento en el volumen cerebral después de la HD en promedio 32.8 ml (DE 7.4 ml, 3% volumen cerebral). -Concluyen que se desarrolla edema cerebral después de la HD
Mizumasa et al., 2004	IRM	32 en HD sin anomalías neurológicas y sin diabetes	-Tasa ventricular-cerebral se incrementó en más del 5% en los que tuvieron más tiempo en HD (13 ± 6 años). -La hipotensión debido a la diálisis: papel importante en atrofia de lóbulo frontal en HD
Prohovnik et al., 2007	IRM Doppler Oximetría	19 HD 5 DP 14 controles sanos	Atrofia cerebral asociada con mayor duración en HD, lesiones focales bilaterales en núcleo caudado y cerebro medio Oxigenación cerebral baja antes de HD (mejora poco después) Flujo sanguíneo carotídeo bajo al inicio de HD Pacientes en HD sufren bajo flujo sanguíneo cerebral, combinado con bajo niveles de oxigenación cerebral y aterosclerosis
Kim et al., 2007	IRM	57 en DP sin diabetes, sin hist. de enf. cerebrovascular o síntomas neurológicos. 57 hipertensos pareados por edad y género con función renal normal.	-Prevalencia mayor de leucoaraiosis en DP vs controles (68.4% vs 17.5%). -Circulación anterior del cerebro. -Mayor edad, hipertensión mal controlada, procedimiento de DP y/o IRCT asociados con la presencia de leucoaraiosis.
Fazekas et al., 1996	SPECT	20 en HD 20 controles pareados por edad y género	- Hipoactividad en zonas frontales en HD que no se explicó por la presencia de atrofia o daño cerebrovascular
Kanai et al., 2001	PET	10 pacientes en HD 13 pacientes con IRC sin terapia de diálisis 20 sanos	-Metabolismo de O ₂ en los pacientes con falla renal: igualmente disminuido en el grupo en diálisis o sin diálisis vs controles no urémicos. -Fracción de extracción de O ₂ incrementada en el grupo con falla renal -El flujo sanguíneo regional tanto en Ctx frontal como en materia blanca se correlacionó de manera inversa con el tiempo en HD

IRM=Imagen por Resonancia Magnética

SPECT= Tomografía por Emisión de Fotón Simple

PET= Tomografía por Emisión de Positrones

HD=Hemodiálisis

DP=Diálisis Peritoneal

Funciones cognitivas alteradas en la IRCT

Las maneras de evaluar desde el punto de vista cognoscitivo a los pacientes con IRCT se han dividido en dos grandes grupos: a) las pruebas neurofisiológicas, que incluyen el electroencefalograma, los potenciales evocados relacionados a eventos y una variedad de potenciales evocados sensoriales; en este apartado incluiremos a la estimulación magnética transcraneal y b) las pruebas neuropsicológicas.

a) Pruebas neurofisiológicas

Electroencefalograma

La mayoría de los estudios que usan pruebas neurofisiológicas en pacientes con insuficiencia renal se han enfocado en el uso del Electroencefalograma (EEG), que ha probado ser una medida sensible al estado urémico (Teschan, 1975).

En lo que respecta al uso del EEG, existe un estudio (Ginzburg, Verkovaskii, Levitsii & Antoniv, 1977), en donde se valoraron 28 pacientes con IRC, 20 de los cuales se encontraban en tratamiento de HD y 8 se encontraban en diferentes periodos posteriores al trasplante renal. En general, en los registros se detectaron cambios en un nivel de leve a moderado en la actividad cerebral, especialmente con alteraciones en el ritmo alfa. Se observó que en 11 de los 20 pacientes en HD hubo un empeoramiento de los índices del EEG, expresado en abundante actividad lenta polimórfica. En pacientes con un trasplante renal exitoso, se encontró una normalización del EEG, mientras que en los pacientes que rechazaron el trasplante se continuaron encontrando signos de anomalías.

Para poder determinar las causas posibles de las anomalías en el EEG y las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes con insuficiencia renal, se han realizado estudios in vivo en el cerebro tanto de humanos como de animales de experimentación. Las medidas han incluido el pH intracelular del cerebro y las concentraciones de Na^+ , K^+ , Cl^- , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , urea, de los nucleótidos de adenosina (fosfato de creatina, ATP, ADP, AMP), del lactato y de la actividad de la ATPasa activada por el Na^+ y el K^+ .

Hughes (1980) realizó EEG a 23 pacientes urémicos. Como hallazgo principal encontró leves anomalías de ondas lentas en zonas frontales, así como una menor frecuencia en el ritmo de fondo que en pacientes con un EEG normal. Al hacer mediciones químicas se encontró que altos niveles de BUN (Nitrógeno Uréico en Sangre, producto final del metabolismo de las proteínas que se suele encontrar en niveles elevados en personas con insuficiencia renal) fueron las mediciones que más se

asociaron con un EEG anormal. Él mismo concluye en otro estudio que el efecto más prominente de la uremia en el electroencefalograma es un cambio en la frecuencia dominante de ritmo alfa (8 a 12 Hz) a ritmo theta (4 a 7 Hz) ([Hughes](#) & [Schreeder](#), 1980) se preguntaron cuáles eran los factores relacionados con las alteraciones electroencefalográficas en los pacientes con IRC, para lo que estudiaron a 14 perros. A 7 de ellos se les realizó paratiroidectomía y los otros 7 perros funcionaron como grupo control. A todos los animales se les produjo uremia en dos etapas, realizando primero una nefrectomía de 5/6 del riñón izquierdo y 2 a 3 semanas después, una nefrectomía del riñón derecho. Se obtuvieron registros electroencefalográficos de todos los perros antes de cualquier procedimiento quirúrgico y de 6 a 12 meses después de la inducción de la falla renal. Después de este tiempo, se sacrificó a los animales y se tomaron muestras de tejido cerebral de cada uno de ellos. Se encontró que los contenidos de calcio tanto en materia blanca como en materia gris de los animales urémicos estaban significativamente elevados con respecto a los animales normales. Los contenidos de calcio en la materia gris y blanca se encontraron significativamente más elevados (3 a 4 veces más) en los perros urémicos con glándulas paratiroides intactas a diferencia de los animales con paratiroidectomía. En el EEG no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de actividad de ondas lentas entre los grupos de animales antes de la inducción de la uremia, pero sí un marcado y significativo incremento en el porcentaje de actividad de ondas lentas en los perros urémicos con glándulas paratiroides intactas. No se encontró un cambio significativo en la frecuencia de actividad de ondas lentas de los perros urémicos con paratiroidectomía. Ellos concluyen que la uremia crónica per se en presencia o ausencia de un exceso de PTH se asocia con un incremento significativo en el contenido de calcio tanto de la materia gris como de la materia blanca y que el exceso de PTH lo que hace es facilitar o empeorar el proceso. Sugieren que la duración de la uremia es un factor determinante en la acumulación de calcio en el cerebro.

Koçer, Yazgan, & İnce (2005) realizaron estudios electroencefalográficos a 30 adultos y 27 niños con insuficiencia renal crónica que se encontraban en terapia de HD. La anormalidad más frecuentemente observada fue actividad de ondas lentas en ambos grupos (en el 42.11% de los pacientes). Ellos concluyen que en los estadios más tempranos de la uremia los registros electroencefalográficos generalmente son normales o puede observarse una disminución en las amplitudes de los potenciales. Aún cuando ya no existe una encefalopatía aguda, las ondas lentas persisten. Además encuentran que

la anormalidad de ondas lentas es más prominente en los niños que en los adultos, por lo que concluyen que ellos se ven mucho más afectados durante la uremia.

Röhl, Harms, & Pommer (2007) analizaron a 31 pacientes con insuficiencia renal crónica con un mapeo en tiempo real utilizando la tecnología CATEEM. Los EEG se compararon de manera cuantitativa con los de sujetos sanos pareados por edad. Encontraron que el poder eléctrico era más prominente en las frecuencias delta, theta y alfa en las áreas temporales y centrales del cerebro (posiciones T5, T6, C3 y C4 de los electrodos). Además, encontraron que niveles elevados de hemoglobina se correlacionaron significativamente con una mayor actividad theta.

En resumen, los resultados típicamente observados en pacientes con encefalopatía metabólica incluyen: 1) una disminución y enlentecimiento de la frecuencia en las ondas alfa, 2) desorganización, y 3) expresiones intermitentes de ondas theta y delta con actividad de ondas lentas de fondo.

Por otro lado, la reducción en la frecuencia de las ondas del EEG se correlaciona con un decremento en la función renal y con las alteraciones en la función cerebral. Después del periodo inicial de diálisis, se presenta cierta estabilización clínica pero los hallazgos del EEG no mejoran. Eventualmente, los resultados del EEG se mueven hacia la normalidad.

Potenciales evocados

Potenciales evocados auditivos y somatosensoriales

Los potenciales evocados sensoriales valoran la integridad del circuito nervioso entre los órganos sensoriales y el sistema nervioso central. Usualmente se miden a través de una estimulación repetitiva de una ruta dada hacia la corteza. Los potenciales evocados sensoriales miden el tiempo entre la estimulación (ya sea auditiva, visual o somatosensorial) y el registro de la señal en el sistema nervioso central.

En un estudio realizado en 1980, Lewis, O'Neill, Dustman, & Beck realizaron potenciales evocados visuales y somatosensoriales y 5 pruebas neuropsicológicas (tiempo de reacción crítica, aprendizaje asociativo, retención de dígitos, símbolos y dígitos) a 6 pacientes que se encontraban en HD. Las mediciones se tomaron 1, 24, 42 y 66 horas después de la diálisis. Se encontró una elevada correlación entre el tiempo desde la última diálisis y las latencias de los potenciales evocados. Dichas latencias tendieron a disminuir desde las sesiones de 1 hora y 24 horas (al compararlas con las mediciones prediálisis). Las latencias más cortas ocurrieron durante el periodo de 24

horas y fueron aumentando en los intervalos de 42 y 66 horas. La ejecución en dos pruebas de velocidad visomotora y exactitud (tiempo de reacción crítico y símbolos y dígitos) fue mejor 24 horas después de la diálisis. En las otras 3 pruebas, no se encontraron diferencias consistentes entre la ejecución prediálisis y la postdiálisis. De acuerdo con los autores, los resultados indican que existen cambios consistentes y medibles en la responsividad del sistema nervioso central que se relacionan con el tiempo desde la última diálisis. Se considera que los resultados arrojados en este estudio (especialmente los de las pruebas neuropsicológicas) no pueden generalizarse debido a la muestra tan pequeña que utilizaron. Por otro lado, no utilizaron formas alternas de las pruebas o alguna otra estrategia metodológica para descartar que los pacientes pudieran aprender las tareas después de haberlas aplicado varias veces en un lapso tan corto de tiempo.

Con la finalidad de estudiar la hipótesis de que la anemia puede ser una causa de la disfunción cerebral en la uremia, Di Paolo, Di Liberato, Fiederling, Catucci, Bucciarelli, Paolantonio, & Albertazzi (1992) valoraron a 18 pacientes (10 hombres, 8 mujeres) en HD antes del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) (T1) y después de 12 semanas (T2) y 24 semanas (T3) de éste. Como instrumentos de medición, utilizaron las siguientes pruebas neurofisiológicas: potenciales evocados visuales, respuestas auditivas evocadas de tallo cerebral y potenciales evocados somatosensoriales. La r-HuEPO se inyectó de manera subcutánea dos veces a la semana después del tratamiento regular de diálisis para producir niveles de hematocrito de 30 a 35%. Esta droga indujo un decremento en la latencia de P100 en los potenciales visuales evocados en T1 (134.2 ± 7.9 mseg) vs 116.5 ± 6.9 mseg en T2 y vs 107.6 ± 5.7 mseg en T3 y en los cuatro componentes de las respuestas auditivas evocadas de tallo cerebral. En los potenciales evocados somatosensoriales hubo un aumento de la amplitud. Con esto, ellos concluyen que la corrección de la anemia con la r-HuEPO lleva a una mejoría significativa en la función cerebral en los pacientes que se encuentran en tratamiento de diálisis de manera regular. El aumento en los niveles de hematocrito lleva a un aumento en el envío de oxígeno a cerebro lo que de manera directa lleva a una mejoría en el metabolismo cerebral. Cuando los hematocritos aumentan, el flujo sanguíneo cerebral cae de niveles altos a niveles normales, lo que disminuye el envío de toxinas urémicas al cerebro. La disminución en el flujo cerebral puede disminuir la presión intracraneal y de esta manera ejercer efectos benéficos en el funcionamiento cerebral.

Potenciales evocados relacionados a eventos

Los potenciales evocados relacionados a eventos se han utilizado para medir los efectos a corto plazo de la HD en la integridad del sistema nervioso central. Éstos proveen información cualitativa de la ejecución de la función cognoscitiva. Consisten en deflecciones específicas del EEG que únicamente aparecen en respuesta a una función cognoscitiva relacionada con una tarea.

Uno de los procedimientos que más se realiza en el estudio de los potenciales relacionados a eventos es el que resulta en una respuesta de una onda que se da con una latencia de 300 milisegundos (onda P300) en respuesta a un estímulo cognoscitivo relacionado a un evento. Se han encontrado latencias prolongadas en esta onda en los pacientes con enfermedad renal avanzada (Cohen, Syndulko, & Rever, 1983; Marsh, Brown, Wolcott, Landsverk, & Nissenson, 1986).

En un estudio publicado en 1985 y realizado por Tennyson, Brown, Vaziri, & Jennison (1985) utilizaron potenciales evocados relacionados a eventos de latencia larga y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) para evaluar los cambios en la función cortical debido al tratamiento de diálisis. Valoraron a 10 pacientes con insuficiencia renal crónica que se encontraban en HD y las dos diferentes mediciones se realizaron inmediatamente antes y después de la HD. Como una manera de controlar los efectos de la práctica o los cambios neurocognoscitivos no asociados con la HD, se les realizaron las mismas pruebas a los pacientes en un día en que no tuvieran HD. Encontraron incrementos significativos en la amplitud de N2 y P3 después del tratamiento, lo que sugiere que la HD rutinaria incrementa la intensidad de la actividad neuronal. Los cambios durante la diálisis en la latencia de los potenciales relacionados a eventos se correlacionaron con los cambios en los niveles de electrolitos séricos, lo que indica que la velocidad de la función cortical se relaciona con los niveles de electrolitos en la sangre. Las diferencias entre los sujetos en la latencia del componente P3 se correlacionaron con los niveles prediálisis de calcio y ácido úrico, así como con la ejecución en el SDMT.

Con la finalidad de determinar los efectos de la HD y de la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) en los potenciales P300 de pacientes con falla renal crónica, Tilki, Akpolat, Tunali, Kara, & Onar (2004) realizaron un estudio a 42 pacientes con uremia crónica, de los cuales 25 estaban en HD y 17 en DPCA, así como a 25 sujetos sanos. A todos los sujetos se les realizaron potenciales P300 obtenidos de

estímulos auditivos con el paradigma oddball y el examen Mini-Mental. Los pacientes que se encontraban en HD fueron evaluados antes y después de la diálisis. Se encontró que la latencia de P300 en estos pacientes fue mayor que la obtenida por el grupo control y los pacientes en DPCA. Después de una sesión de HD, la puntuación del Mini-Mental fue mayor y la latencia de P300 fue más corta al comparar estas puntuaciones con los valores prediálisis. Con ello, los autores concluyen que el potencial P300 es útil para evaluar el funcionamiento cognoscitivo en la uremia, aún en pacientes asintomáticos y que los pacientes en DPCA rinden de una mejor manera desde el punto de vista cognoscitivo que los pacientes en HD.

En una investigación realizada por Madan et al. (2007) se valoró a 15 pacientes con grado IRC 3, 4 y 5 sin alteraciones neurológicas y se compararon con 15 sujetos sanos pareados por edad y sexo. Se estudió el potencial P300 con el paradigma odd-ball. Encontraron un deterioro gradual en el funcionamiento cognoscitivo asociado a la severidad de la IRC, de grado 3 y 4 a grado 4 y 5, y afirman que los pacientes con grado 3 de IRC se encuentran libres de deterioro cognoscitivo ya que sus potenciales son muy parecidos a los de sujetos control.

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) se ha desarrollado rápidamente como una herramienta poderosa y no invasiva para estudiar el cerebro humano. En sus inicios (1985), se introdujo como una técnica para inducir de manera no invasiva movimientos motores por medio de la estimulación magnética de la corteza motora cerebral, midiendo su conectividad y excitabilidad (Franco, 2004). La EMT puede excitar o inhibir el cerebro, permitiendo con esto realizar mapas funcionales de regiones corticales y crear lesiones funcionales transitorias (Hallett, 2000).

Dado que muchos de los síntomas clínicos presentes en la uremia sugieren un actividad cortical anormal, Battaglia, Quartarone, Bagnato, Rizzo, Morgante, Floccari, Romeo, Sant'Angelo, Grasso Girlanda, & Buemi (2005) trataron de determinar si la estimulación de pulsos simples o de manera repetida pudiera revelar disfunción cortical motora en pacientes con IRCT y en pacientes que se encuentran en terapias de reemplazo renal. Para ello, estudiaron a 36 pacientes con IRCT (16 mujeres, 20 hombres con una media de edad de 58 ± 6.7 años). 10 pacientes se encontraban bajo tratamiento conservador (grupo a), 8 recibían HD 3 veces a la semana (grupo b), 8 recibían DPCA 4

veces al día (grupo c) y el grupo d estaba formado por 10 pacientes que tenían por lo menos dos años de haber sido trasplantados. A todos los sujetos se les realizó un examen neurológico, un EEG, un electromiograma, la Prueba Minimental y una imagen de Resonancia Magnética con la finalidad de excluir afecciones del sistema nervioso central o periférico. Se tomaron en cuenta varios parámetros de excitabilidad corticoespinal: el Umbral Motor en Reposo (UMR), el Umbral Motor durante Actividad (UMA), el Periodo Cortical Silente (PCS), la Inhibición Intracortical de Intervalos Cortos (IIC) y la Facilitación Intracortical (FI). Se encontró que los pacientes con IRCT que se encontraban en terapia conservadora mostraron una reducción significativa en la IIC. Parece ser que este parámetro se relaciona con la actividad de las interneuronas corticales excitatorias e inhibitorias; la disminución en la cantidad de IIC puede estar relacionada con la presencia de compuestos neurotóxicos en el cerebro del paciente urémico. Esta alteración pudiera ser revertida por la HD, la diálisis peritoneal y el trasplante renal (en los grupos b, c y d no se encontró dicha alteración). Además, se encontró que el tratamiento de HD puede provocar cambios transitorios en estudios de pulsos pareados, ya que se encontró un incremento significativo en la FI después del tratamiento dialítico (situación que no sucede después de la diálisis peritoneal). La HD indujo una caída significativa en la osmolaridad del plasma, lo que se correlacionó con el incremento en la FI. Con esto, ellos concluyen que la HD se asocia con cambios en la excitabilidad cortical que pueden subyacer en la patogénesis del síndrome de desequilibrio debido a la diálisis. En los pacientes trasplantados los hallazgos fueron normales y los autores sugieren que la causa de esto es que al ya no estar presentes los compuestos de guanidino, puede que se reestablezca la neurotransmisión cortical gabaérgica y glutamatérgica, lo que tiene como consecuencia la normalización de la excitabilidad cortical.

b) Pruebas neuropsicológicas

Las primeras investigaciones que pretendían encontrar el origen de la función cognoscitiva anormal en la uremia que siguieron a la llegada de la terapia de reemplazo renal fueron conducidas por Teschan y sus colegas en los 70's (Teschan, Ginn, & Bourn, 1979). Ellos demostraron que algunas pruebas específicas podían ser utilizadas para medir las anomalías cognoscitivas que llegaban de la mano del estado urémico y que los resultados anormales en estas pruebas se correlacionaban con el grado de afectación del estado interno.

La mayor parte de la investigación relacionada con los aspectos cognoscitivos de la función renal utilizando pruebas cognoscitivas o neuropsicológicas se ha realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que se encuentran en diálisis. A continuación se expondrán algunos estudios relacionados con este tema, se dividirán en: estudios acerca de inteligencia general, estudios de memoria y estudios de otras funciones cognoscitivas.

Inteligencia General

Las primeras investigaciones se realizaron enfocándose en la evaluación de la inteligencia general. La razón de esto se relaciona con que cuando se comenzaba a utilizar la diálisis o HD como alternativas de tratamiento para los pacientes con insuficiencia renal crónica, en muchos países no existían facilidades para acceder a estas opciones, por lo que debía hacerse una selección para decidir quién era apto para el tratamiento renal. Uno de los criterios que llegó a tomarse para esta selección, fue el nivel intelectual (Rabinowitz & van der Spuy, 1978). Lo más frecuentemente encontrado en los estudios es que se utilizara la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS), aunque en varios de los estudios realizados en las etapas más tempranas se llegaron a utilizar pruebas como el Test de Matrices Progresivas de Raven, el Quick Test y el Shipley Hartford.

Osberg, Meares, McKee, & Burnett (1982) en un artículo de revisión presentan información de los primeros estudios realizados acerca de inteligencia general en pacientes con IRCT (de 1966 a 1978). Los Coeficientes Intelectuales (CI) valorados en pacientes previos a que se instaura la diálisis varían de 114 (Comty, Leonard, & Shapiro, 1974). a 94 (Winokur, Czaczkes, & Kaplan De-Nour, 1973) -en lo que respecta a la Escala Verbal-, mientras que el CI de Ejecución varía de 97.7 (Trieschmann & Sand, 1971) a 89 (Winokur et al., 1973). Los CI Totales han variado de 106.9 (Blatt & Tsushima, 1966) a 91 (Winokur et al., 1973). Según lo expuesto por ellos, las puntuaciones de la Escala Verbal en general sobrepasaban las puntuaciones de la Escala de Ejecución, de 5 a 14 puntos, lo que de acuerdo con ellos sugiere una disminución del funcionamiento cortical en estos pacientes. A pesar de esto, en general las puntuaciones obtenidas con el WAIS se encuentran dentro de los límites normales, a diferencia de las obtenidas por medio de otras pruebas que miden inteligencia G, como el Raven, en donde se encontraron puntuaciones abajo del promedio.

En un inicio, se trataba de encontrar una relación entre el nivel de inteligencia y el nivel de ajuste a la diálisis. Los resultados de los estudios en este sentido no fueron concluyentes, pues mientras que en varios estudios el CI prediálisis no predice de manera significativa el ajuste a la diálisis (Malmquist, 1973), en otros se encontraron relaciones significativas entre la inteligencia y el ajuste (Hasberg, 1966). Osberg et al. (1982) sugieren que estas discrepancias encontradas en lo concerniente a inteligencia y ajuste se deben a un gran número de factores: 1) a las diferencias en la composición de los grupos (en particular en lo relativo al género); 2) la variabilidad en los criterios de inclusión; 3) el tiempo en el que se realizó la evaluación, que va desde 6 semanas antes hasta 6 semanas después de la diálisis; 4) la manera tan variada en que se operacionalizó el concepto ajuste en los diferentes estudios (algunos se referían a estatus vocacional, otros a apego al tratamiento médico o a la adaptación emocional).

Se considera que resulta difícil atribuir el ajuste a la diálisis a un solo aspecto (como sería el nivel intelectual), ya que existen muchos otros factores que contribuyen al mismo o lo afectan de una manera positiva o negativa. Es probable que factores como características de personalidad, estrategias de afrontamiento o presencia de síntomas depresivos, jueguen un papel mucho más importante en el ajuste a los tratamientos del paciente con IRCT que el nivel de funcionamiento intelectual global o los coeficientes intelectuales. A pesar de esto y a que en la actualidad se sabe que el coeficiente intelectual no resulta el mejor indicativo de deterioro intelectual, existen muchos estudios recientes que utilizan pruebas de inteligencia para estudiar a los pacientes con IRCT y que intentan establecer alguna relación entre estas variables y la adecuación a los regímenes de diálisis. A partir de los 80's se comienza a integrar la evaluación de las características cognoscitivas de los pacientes con IRCT a través de pruebas neuropsicológicas, pero prevalece el uso de medidas de inteligencia además de estas pruebas. A continuación se expondrán algunos estudios de la década señalada y décadas posteriores que utilizaron mediciones de inteligencia ya sea de manera exclusiva o en conjunto con otras pruebas. En este apartado únicamente se analizarán los datos de la variable inteligencia, posteriormente –en otro apartado- se analizarán las demás variables estudiadas en su caso.

Souheaver, Ryan, & Dewolfe (1982) aplicaron el WAIS junto con otras pruebas neuropsicológicas. Contrastaron los resultados de las pruebas de los pacientes renales con los obtenidos por dos grupos de comparación. a) pacientes con trastornos neurológicos crónicos y b) pacientes con condiciones médicas y/o condiciones

psiquiátricas no psicóticas (sin evidencia de enfermedades renales o neurológicas). Únicamente obtuvieron el CI verbal, en el que no encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Gilli & De Bastiani (1983) realizaron un estudio en el que tenían como objetivo confirmar el patrón de comportamiento mental en pacientes con tratamiento de diálisis regular. Para ello, valoraron a 54 pacientes en HD (17 hombres, 37 mujeres) con una edad promedio de 50.94 ± 7.86 años. Aplicaron el WAIS cuidando que se hiciera dentro de las 24-36 horas después de la última diálisis. Los resultados se exponen en la Tabla 7. Como dato relevante, cabe destacar que no encontraron correlaciones entre los datos cognoscitivos y las concentraciones de hemoglobina, los niveles de moléculas pequeñas en la sangre, los niveles séricos de aluminio y los niveles de educación formal. Sin embargo, sí encontraron correlaciones inversas entre el CI ejecutivo del WAIS y los niveles de hormona paratiroidea, por lo que dejan como posibilidad el que exista una relación entre los datos cognoscitivos y la función renal residual y/o los niveles de hormona paratiroidea.

Pliskin, Yurk, Ho, & Umans (1996) en un estudio que tenía como objetivo valorar si pacientes con IRCT bien dializados y médicamente estables tienen disfunción neuropsicológica en comparación con un grupo médico control, aplicaron el WAIS a 16 pacientes en HD (7 hombres, 9 mujeres). Compararon las puntuaciones obtenidas por estos pacientes con las obtenidas por 12 pacientes con condiciones médicas crónicas (osteoartritis, artritis reumatoide, diabetes e hipertensión). En sus resultados no encuentran diferencias significativas con los controles, ambos grupos obtienen calificaciones que se ubican en el promedio bajo, situación inesperada por el nivel de escolaridad. No discuten cuál pudiera ser la causa de dichas bajas.

Groothoff, Grootenhuis, Dommerholt, Gruppen, Offringa, & Heymans (2002) condujeron un estudio nacional de seguimiento a largo plazo para valorar efectos físicos, sociales y psicológicos de la insuficiencia renal en niños en Ámsterdam, Holanda. Valoraron a 126 personas que comenzaron la terapia de reemplazo renal cuando niños (de 0 a 14 años de edad) entre 1972 y 1992 y que nacieron antes de Enero de 1979. La edad promedio de inicio de la terapia de reemplazo renal fue de 10.8 ± 2.9 y la edad promedio en el tiempo de evaluación fue de 29.4 ± 5.2 . Como grupo control tomaron a 36 sujetos sanos con el mismo nivel de edad. Al momento de la evaluación algunos seguían con diálisis y otros habían sido trasplantados. Las puntuaciones se describen en la Tabla 7. Lo que encontraron fue que en general los puntajes se ubicaron

dentro de los rangos promedio, pero los pacientes del grupo de estudio tenían puntuaciones significativamente más bajas en todas las escalas y subescalas del WAIS comparados con el grupo control. No encontraron correlación entre las puntuaciones de inteligencia y la duración total de la terapia de reemplazo, el uso de diálisis que contienen aluminio, la duración de la anemia o la edad de inicio de la terapia de reemplazo. Tampoco se encontró diferencia en las puntuaciones entre los que comenzaron terapia de reemplazo renal entre 1972 y 1982 y los que comenzaron entre 1982 y 1992. La relación que fue significativa fue: a mayor duración de la diálisis, menor cociente intelectual. Por otro lado, no se encontraron diferencias entre el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes que estaban en diálisis al momento de la investigación y aquellos con trasplante renal funcional. La mayoría de los estudios longitudinales en niños enfatizan el efecto benéfico del trasplante renal en el funcionamiento cognoscitivo. En este estudio, el nivel de inteligencia se relacionó con la duración de la diálisis. De acuerdo con ellos, esto apoyaría la hipótesis de que la cognición se ve afectada por la uremia en la niñez y que a largo plazo estas anomalías pueden no ser reversibles o únicamente de manera parcial después del trasplante. La pregunta que queda en este estudio es si la baja en el nivel intelectual refleja hasta cierto punto el bajo rendimiento académico de los pacientes evaluados, causado por el estado de su enfermedad crónica y las largas hospitalizaciones que generalmente se dan en estos padecimientos que no les permiten asistir regularmente a clases.

Williams, Sklar, Burright, & Donovick (2004) en un estudio en el que trataron de examinar las fluctuaciones temporales potenciales en la memoria y atención de los pacientes con IRCT durante el periodo interdialítico más prolongado del ciclo de HD aplicaron además de una serie de pruebas neuropsicológicas y el Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT), que es una prueba psicométrica breve, autoadministrable que proporciona una medida de la inteligencia verbal y no verbal. Las puntuaciones obtenidas en el K-BIT correlacionan moderadamente con otras mediciones de inteligencia como el WAIS. Las sesiones de evaluación se realizaron en diferentes tiempos (1 hora después del viernes o sábado (T1); 24 horas después de T1 y 67 horas después de T1). Como control, se le aplicaron las mismas pruebas a un grupo de 10 pacientes con DPCA. En lo que respecta a las puntuaciones del K-BIT, se encontró que ambos grupos fueron equivalentes y tuvieron puntuaciones dentro del promedio en el funcionamiento intelectual.

En la siguiente tabla se hace un resumen de los resultados encontrados en los estudios mencionados.

Tabla 7. Puntuaciones de escalas de inteligencia para pacientes con falla renal y en diálisis en estudios de 1982 al 2004.

Fuente	Tiempo en diálisis	Sujetos	Edad	Años de educación	CI Verbal	CI Ejecución	CI Total	Resultados
Souheaver et al., 1982		24 pacientes urémicos	52.6±11.6	9.2±3.7	90.2±15.3	—	—	No se diferencias significativas entre los tres grupos
Gilli & De Bastiani 1983	31.29±24.07 meses en hemodiálisis	54 hemodiálisis (17 h, 37 m)	50.94±7.86	5.83±3.03	87.55±11.53	87.33±12.41	86.62±11.73	Correlación inversa entre CI ejecutivo y niveles de PTH
Pliskin et al., 1996	No específica	16 hemodiálisis (7 h, 9 m)	59.8±15.5	10.4±3.6	86.2±8.9	84.5±11.6	84.7±9.5	No diferencias significativas, ambos bajos
Groothoff et al., 2002	No específica	126 diálisis desde los 0 y 14 años de edad	29.4 (rango 20.7-41.8)	57.1% básica + entrenamiento vocacional	105.2±14.1	110.2±15.4	107.9±15.2	Significativamente más bajas, menor niv educación en IRC
Williams et al., 2004	No específica	30 (15 h, 15 m) en hemodiálisis	54.6±2.9	1-10 años	—	—	104.8±1.8 (Kaufman Brief Intelligence Test)	No diferencias significativas

PTH=hormona paratiroidea

Cabe destacar que en estos resultados más recientes no se encuentran esas diferencias marcadas entre el CI Verbal y el Ejecutivo, como Osberg et al. (1982).encontraron en su revisión. Lo que se repite a lo largo de diferentes estudios es el hecho de que la variable “tiempo en diálisis”, más específicamente, tiempo en HD, es la que mejor correlaciona con la baja en rendimiento intelectual.

Memoria

La memoria, que es central en el proceso de aprendizaje y otros procesos intelectuales, se ha valorado en pacientes urémicos y en diálisis crónica en muchos estudios. Osberg et al. (1982) en su artículo de revisión exponen un cuadro que presenta los primeros estudios realizados en relación a este tema.

Tabla 8. Puntuaciones de memoria en pacientes con falla renal (estudios de 1974 a 1980).

Fuente	Sujetos	Pruebas	Funciones de memoria	Resultados
Ginn et al., 1975	No especifica el número de pacientes azotémicos	Tarea de reconocimiento auditivo de palabras	Memoria auditiva a corto plazo	Tiempos de respuesta promedio se prolongan de acuerdo a la severidad de la falla renal.
Ginn et al., 1978	10 pacientes en diálisis	Tarea de Memoria Continua	Memoria auditiva a corto plazo	En 8 pacientes empeoró la memoria a corto plazo cuando se redujeron las diálisis
Haberg, 1974	23 pacientes pre y post diálisis	Diseños de memoria de Gram.-Kendall, Test de Retención Visual de Benton, Pares Asociados	Memoria visual a corto plazo, capacidad de memoria, evocación verbal inmediata	Tanto la memoria visual como la verbal debajo del nivel esperado, mejoría a los 6 meses de estar en diálisis
Lewis et al., 1980	6 pacientes masculinos en diálisis	Aprendizaje asociativo de la Escala de Memoria de Wechsler, Retención de Dígitos Escala de Memoria de Wechsler	Memoria verbal a corto plazo	No diferencias entre las horas 1, 24, 42 y 66 después de la diálisis
Madison et al., 1977	1 paciente masculino con demencia debido a diálisis		Memoria General	Caída de 20 puntos en las funciones de memoria en un periodo de 3 meses
Spehr et al., 1977	20 pacientes en diálisis	Presentación taquitoscópica de números	Memoria Visual	Mejoría significativa en la memoria visual de las 14 horas antes de la diálisis a las 14 horas después de la diálisis
Teschan et al., 1974	7 pacientes azotémicos	Tarea de reconocimiento auditivo de palabras	Memoria auditiva a corto plazo	La memoria a corto plazo mejoró 1 día después de la diálisis y hubo una regresión 2 días después de la diálisis
Teschan et al., 1975	4 pacientes masculinos en diálisis	Tarea de reconocimiento auditivo de palabras	Memoria auditiva a corto plazo	No se encontró correlación con la falla renal.
Teschan et al., 1976	11 pacientes en diálisis y 8 pacientes trasplantados	Tarea de Memoria Continua	Memoria auditiva a corto plazo	No se reportaron resultados estadísticamente significativos
Teschan et al., 1977	1 paciente femenina en diálisis	Tarea de Memoria Continua	Memoria auditiva a corto plazo	No se reportaron resultados significativos

Como puede notarse, son estudios que se realizaron hace por lo menos dos décadas y que en general carecen de rigor metodológico, especialmente, en lo que respecta al tamaño de la muestra, que es muy pequeño. Con la reserva de esta situación y de que en algunos estudios se utilizan pruebas de escasa validez, los resultados de algunos de éstos proponen que existe una falla en las funciones de memoria (relacionada con la severidad de la falla renal) y una mejoría en las funciones de memoria después de instalar el tratamiento de diálisis (aunque no especifican en la tabla el tipo de diálisis) que puede ser reversible después de un tiempo (más de 14 horas después de la diálisis ó más de 2 días después de ésta).

Al buscar estudios posteriores a los ya mencionados en lo que se refiere a memoria e IRCT, se encontró un estudio -que ya se revisó en el apartado de "Inteligencia General"-de Gilli & De Bastiani (1983) quienes además del WAIS, aplicaron el Wechsler Memory Scale (WMS) a los pacientes ya mencionados. De estos 54 pacientes, a 21 de ellos se les realizó una valoración posterior: a 5 pacientes

inmediatamente antes del comienzo del tratamiento de hemodiálisis (HD), a 7 pacientes entre el 4o y el 9o mes del comienzo de la HD, a 4 pacientes entre el 13o y 18o mes del comienzo de la HD y a 5 pacientes entre el 35o y 46o mes. En este estudio se cuidó que las evaluaciones se realizaran entre las 24 y 36 horas después de la HD (tiempo en el que se ha revisado, es el momento en el que las funciones cognitivas se expresan de manera más efectiva). El coeficiente de Memoria obtenido por el grupo general fue de 91.81 ± 14.08 . Entre los datos más importantes, encontraron correlaciones inversas entre: a) el coeficiente de memoria y meses en tratamiento de diálisis, b) el coeficiente de memoria y niveles de PTH. Tanto en el CI verbal como en el Coeficiente de memoria se encontraron diferencias significativas en el test-retest (ambos bajaron las puntuaciones), estos cambios eran más evidentes en pacientes tratados por más de dos años, encontrándose específicamente deterioro en la memoria como consecuencia de HD prolongadas. Concluyen que el deterioro cognoscitivo en los pacientes en HD de largo plazo se relaciona con muchas anormalidades sistémicas que se dan como consecuencia de la uremia. Además, con sus resultados afirman que el WMS puede usarse como una evaluación sensible y confiable de estrategias de diálisis a largo plazo.

Otras funciones cognoscitivas

Souheaver et al. (1982) realizaron un estudio cuyo objetivo fue valorar los efectos del estado urémico en el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes previo a la diálisis. Como grupo de estudio evaluaron a 24 pacientes urémicos que se encontraban en valoración para entrar a diálisis o trasplante (con diferentes enfermedades de base: riñones poliquísticos, glomerulonefritis, nefropatía diabética). Estudiaron además a dos grupos que utilizaron como controles: 24 pacientes referidos al laboratorio de neuropsicología por las unidades de neurología o neurocirugía para valorar habilidades adaptativas (epilepsia, insuficiencia vascular, enfermedades degenerativas, atrofia generalizada, meningitis, etc) y 24 pacientes médico-psiquiátricos con funciones renales normales y sin evidencia de enfermedad neurológica. (dolor de espalda baja, reacciones conversivas, trastornos de personalidad, neuropatía periférica). Todos eran masculinos, pacientes del Veterans Administration Medical Center. Los grupos tenían 52.6 ± 11.6 años de edad el grupo de pacientes urémicos, 49.4 ± 9.3 el grupo de neurológicos y 47.6 ± 5.8 el grupo de médico-psiquiátricos. Los años de escolaridad fueron 9.2 ± 3.7 , 9.1 ± 3.3 y 9.1 ± 2.6 respectivamente. A todos los grupos se les administraron 12 subtests de la batería Halsted-Reitan: test de categorías, tactual

performance test (tiempo total, memoria y localización), prueba de ritmos, percepción de lenguaje y sonidos, finger tapping, Trail Making parte B, screening de afasia, relaciones espaciales, sensorial perceptual y símbolos y dígitos. Se obtuvo un nivel de funcionamiento general para cada sujeto representado por el promedio de las 12 puntuaciones convertidas. Lo que encontraron fue que los tres grupos de pacientes difirieron significativamente en la cantidad de déficit general. El grupo médico-psiquiátrico tuvo significativamente mejor puntuación que los urémicos. El nivel de deterioro neuropsicológico general de los urémicos y neurológicos es esencialmente el mismo: deterioro moderado. Con esto concluyen que la uremia produce déficits neuropsicológicos idénticos a aquellos vistos en pacientes con disfunción cortical crónica. Al analizar las puntuaciones de cada una de las subpruebas, encontraron que comparado con el grupo neurológico, el grupo urémico tuvo mejor ejecución en la subprueba de ritmo y en la de fingertapping, pero rindió a un nivel comparable en el Trail Making Test Parte B. Comparado con el grupo médico-psiquiátrico, los pacientes urémicos tuvieron mejor ejecución en la prueba de ritmo y Tapping y menor en el Trail Making Test Parte B. Así, afirman que a pesar de que el deterioro neuropsicológico general es parecido entre el grupo de uremia y el neurológico, el patrón de déficits es cualitativamente diferente. Su conclusión general es que la encefalopatía renal no produce déficits generalizados, sino que hay alteraciones selectivas en el funcionamiento neuroconductual. El patrón específico que ellos encontraron fue: fortalezas en atención y concentración auditiva (prueba de ritmo) y en ejecución motora simple (tapping). Las debilidades relativas fueron la flexibilidad del pensamiento y la velocidad de manipulación mental (Trail parte B). Sus resultados sugieren que los pacientes urémicos no tienen un déficit de atención per se y de acuerdo con ellos el buen funcionamiento motor simple indica que los déficits en las funciones corticales superiores no está necesariamente acompañado de una baja de velocidad de los movimientos periféricos. Se considera que la principal deficiencia metodológica del artículo se relaciona con las muestras elegidas. En primer lugar, el tamaño de las muestras es pequeño, además de que son grupos conformados con pacientes con características muy diferentes entre sí y que por sí mismos pueden presentar diferentes patrones neuropsicológicos. Debido a esto, se considera que los resultados de este estudio son poco válidos.

Wolcott, Wellisch, Marsh, Schaeffer, Landsverk, & Nissenson (1988) se hicieron el cuestionamiento de si la modalidad de diálisis puede ser un factor

independiente en la reversibilidad de la encefalopatía urémica. Además, pretendieron obtener mayor evidencia relacionada con la asociación entre factores demográficos y bioquímicos y la función cognoscitiva en los pacientes en diálisis. Para ello, estudiaron a 17 pacientes en DPCA y 17 pacientes en HD, con edades similares (50.0 ± 15.6 y 50.3 ± 17.0 años, respectivamente). Aunque no especifican el tiempo con IRCT de cada grupo, sí señalan el tiempo desde la primera diálisis: 48.9 ± 32.9 para los pacientes con DPCA y 69.9 ± 50.2 para los pacientes en HD. Como puede notarse, aún cuando no señalan si la diferencia en esta variable es significativa, existe una tendencia a que los pacientes en HD hayan estado mayor tiempo bajo tratamiento. La variable escolaridad es comparable en ambos grupos: 13.3 ± 3.1 para el grupo de DPCA y 12.3 ± 2.3 para el grupo de HD y no utilizan un grupo de comparación sino las normas históricas de las pruebas usadas. Como pruebas neuropsicológicas utilizan el Protocolo de Cancelación de Números, el Trailmaking Test (formas A y B), el Symbol Digit Modalities Test y el Rey Auditory Verbal Learning Test. Además de las evaluaciones neuropsicológicas, tomaron en cuenta variables como niveles séricos de potasio, BUN, creatinina, hematocritos, enzimas SGPT y SGOT, proteína total, albumina, triglicéridos, calcio, PO₄, CO₂, así como variables psicológicas como autoestima (medida a través del Simmons Self Esteem Scale), estado de ánimo (medido a través del Profile of Mood States), locus de control de la salud (medido a través de la Escala Multidimensional de Locus de Control de la Salud) y si los pacientes eran vocacionalmente activos o inactivos. Las evaluaciones se realizaron en las citas de rutina de los pacientes de DPCA y en los pacientes en HD 60 minutos antes ó 30 minutos después del comienzo de la sesión de HD. Encontraron que en todas las pruebas neuropsicológicas el grupo de DPCA tuvo un funcionamiento cognoscitivo más eficiente que encontró niveles de significancia específicamente en las pruebas: protocolo de cancelación de números (número de correctas y segundos), el Trailmaking Test forma B (número de segundos utilizados), el Symbol Digit Modalities Test y el Rey Auditory Verbal Learning Test ensayo 1. Ambos grupos tuvieron menor puntuación que las normas históricas. Independientemente del grupo en el que se encontraran, los pacientes de menos de 51 años que se encontraban vocacionalmente activos tuvieron significativamente mejor funcionamiento cognoscitivo. No encontraron que el tiempo en diálisis estuviera asociado con las funciones cognoscitivas, pero sí se encontró una alta asociación con los niveles de creatinina, y menor asociación con niveles de BUN, calcio sérico, CO₂, proteína total, albumina y niveles de SGOT. Tampoco encontraron que los pacientes

deprimidos tuvieran menor funcionamiento cognoscitivo. Con esto concluyen que la DPCA puede ser más efectiva que la HD en revertir la encefalopatía urémica por mecanismos escasamente relacionados con los niveles séricos de creatinina y de BUN. Una crítica importante a este artículo es el tiempo en que evaluaron a los pacientes en HD: 60 minutos antes o 30 minutos después del comienzo de la HD, tiempo en que se ha visto que los pacientes se encuentran en su peor momento desde el punto de vista cognoscitivo, por lo que sus resultados son poco generalizables.

Pliskin, Yurk, Ho, & Umans (1996), después de hacer una revisión de los estudios que valoran funciones cognoscitivas en pacientes con IRCT hasta la fecha en que realizó su estudio, concluyen que la falla en controlar factores como la edad del paciente, el nivel educativo, la raza, la duración de la enfermedad y la frecuencia de los tratamientos de diálisis o la relación temporal entre el momento de evaluación y el día de diálisis, ha llevado a obtener resultados muy contradictorios en los diferentes estudios revisados. Debido a esto, realizaron una investigación cuyo objetivo fue valorar si pacientes con IRCT, bien dializados y médicamente estables tienen disfunción neuropsicológica en comparación con un grupo médico control. Estudiaron a 16 pacientes (7 hombres, 9 mujeres) en HD de descendencia Afro-Americana de 59.8 ± 15.5 años de edad. Como grupo control estudiaron a 12 pacientes (10 mujeres, 2 hombres) con condiciones médicas crónicas. A ambos grupos les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas en un día posterior a la diálisis. La batería de pruebas medía: 1) inteligencia (Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos); 2) memoria inmediata y a largo plazo (Escala de Memoria de Wechsler); 3) atención y velocidad de procesamiento (Tarea de sumas seriales; PASAT; Trail Making Test, Prueba de Colores de Stroop); 4) habilidades lingüísticas (prueba de nombres de Boston, prueba de asociación oral de palabras); 5) solución de problemas complejos (tactual performance test, prueba de categorías) y 6) habilidades motoras (Finger Tapping Test). Además se valoraron síntomas depresivos a través del Inventario Beck de Depresión. En general, no encontraron diferencias entre ambos grupos y ellos explican que estos resultados se deben a que los pacientes con IRCT estaban “bien dializados”. Únicamente se encontró una disminución en atención/velocidad de procesamiento mental (medida a través del Stroop) y una baja en el Grip Strength, que probablemente evidencie una alteración en la función motora gruesa. Para ellos, los estudios anteriores acerca de pacientes en diálisis no son interpretables, pues fallan en cuantificar o especificar la cantidad de

diálisis y que ésta sea la adecuada (de acuerdo con ellos debe ser de $Kt/V=1.46\pm 0.24$). Kt/V se refiere a un índice que mide el aclaramiento total de urea.

Umans & Pliskin (1998) -los mismos autores del estudio anterior- plantean que probablemente en dicho estudio no encontraron diferencias entre los pacientes bien dializados y los controles sanos por la cantidad de pruebas usadas que miden funciones tan variadas. Debido a ello, diseñaron un nuevo estudio en donde buscaron valorar únicamente funciones de atención y velocidad de procesamiento mental (que fueron las áreas que encontraron bajas en los pacientes con IRCT). Las pruebas aplicadas fueron: la Prueba Stroop de colores y palabras, el Trailmaking Test formas A y B, el subtest de retención de dígitos del WAIS, el Paced Auditory Serial Addition Test, El Continuous Performance Test (CPT) y el Gordon Diagnostic System Vigilance Task. Además, se aplicó el Inventario de Depresión de Beck para detectar sintomatología depresiva. Dichas pruebas se aplicaron a 10 pacientes en HD crónica (.5 a 10 años en HD), médicamente estables, de 61 ± 16 años de edad y 12.4 ± 3.8 años de escolaridad, a quienes compararon con la ejecución de las mismas pruebas de 10 pacientes de clínicas médicas (no especifican con qué padecimientos) con función renal conservada y pareados en educación y años de edad. En este estudio se hace énfasis en que los pacientes en HD se encontraban “bien dializados” (Kt/V , 1.35). En sus resultados no encuentran diferencias significativas entre el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes en HD y el de los pacientes del grupo control, por lo que concluyen que la uremia que no se encuentra bien corregida puede llevar a déficits en atención y velocidad del procesamiento mental. Dichos déficits pueden ser corregidos por diálisis rutinarias que se encuentran en dosis que cumplen con los actuales estándares de adecuación.

Kutlay, Nergizoglu, Duman, Atli, Keven, Ertürk, Ates, & Karatan (2001) realizaron un estudio que se llevó a cabo en los departamentos de Nefrología y Medicina geriátrica de la Universidad de Ankara, en Turquía. El objetivo de su estudio fue probar el uso del Mini Mental Status Examination (MMSE) en pacientes en HD y estudiar el efecto de la función neurocognitiva en los parámetros médicos. Incluyeron a 84 pacientes (37 mujeres, 47 hombres) que estaban recibiendo HD en su unidad de diálisis por al menos 6 meses. La edad promedio fue de 42 años (rango de 17 a 72), tenían 4.2 años en diálisis en promedio (rango de 0.6-17). El 49% de los pacientes tenían estudios de preparatoria y el 26% de primaria. Refieren que los tiempos en que aplicaron el MMSE fue: antes, durante, después de la diálisis y en los intervalos, pero en su reporte no expresan específicamente cuáles fueron dichos tiempos. De acuerdo

con el MMSE, se diagnosticó deterioro leve en 21% de los sujetos (puntuaciones de 18-23) y deterioro moderado a severo en 11% (puntuación menor a 18). Las puntuaciones del MMSE en el análisis univariado se asociaron con: albúmina, tasa de catabolismo protéico, aumento de peso interdialítico, número de hospitalizaciones en 6 meses y número de condiciones comórbidas. No se encontró relación entre la puntuación en el MMSE y: años en diálisis, Kt/V, valor de hematocrito o uso de eritropoyetina. El momento en que los pacientes obtuvieron mayores puntuaciones fue el interdialítico. Con sus resultados proponen que el MMSE es un instrumento simple y práctico para identificar a pacientes con alto riesgo de tener dificultades en el manejo de su enfermedad. Se considera que a pesar de ser uno de los estudios que tiene mayor número de sujetos en su muestra (lo que le proporciona cierto poder estadístico), carece de rigor metodológico. Por un lado, no detalla cuáles fueron los tiempos en que se realizaron las evaluaciones (específicamente cuántas horas antes o después de la HD) y de qué momento de evaluación tomaron el porcentaje de deterioro. A pesar de que el MMSE es un instrumento ampliamente utilizado en investigación clínica, es un instrumento que suele utilizarse sin normas poblacionales para cada país en el que se aplica. Ostrosky-Solís, López-Arango, & Ardila (1999) valoraron el uso del MMSE en población hispano-hablante y encontraron que en dicha población, el MMSE puede ser útil para confirmar la presencia alteraciones cognitivas severas en sujetos con más de 5 años de escolaridad, pero no debe considerarse para detectar alteraciones leves, ya que en sujetos de baja escolaridad con el MMSE se obtiene un alto índice de falsos positivos. En la muestra estudiada por Kutlay el 26% tienen una escolaridad primaria y curiosamente fue el grupo que mayor índice de deterioro cognoscitivo obtuvo (18% de los pacientes) al compararlo con el grupo de mayor escolaridad. Por otro lado, a pesar de que hicieron asociaciones con variables médicas, no descartaron la presencia de depresión en sus pacientes (que puede ser una variable importante que puede afectar el funcionamiento cognoscitivo).

En el 2003, Griva, Newman, Harrison, Hankins, Davenport, Hansraj, & Thompson buscaron evaluar y comparar los cambios neuropsicológicos en pacientes con HD y diálisis peritoneal, así como examinar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y la bioquímica. Para ello, estudiaron a una muestra relativamente extensa (en comparación con estudios anteriores) y bien agrupada. Inicialmente dividió a los grupos de HD hospitalaria (n= 52) y a los de HD casera (n=25), que posteriormente se convirtieron en el grupo de HD (n=77). Lo mismo se hizo para el

grupo diálisis peritoneal continua ambulatoria (n=45) y diálisis peritoneal ambulatoria (n=23), que se convirtió en el grupo de diálisis peritoneal (n=68). Las pruebas aplicadas fueron el Trail Making Test (TMT formas A y B), el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Escrito y Oral, el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), el Test de Retención Visual de Benton y el Grooved Pegboard. Dada la controversia acerca de cuál es el mejor momento de evaluación de las funciones cognitivas en los pacientes en HD, se valoraron 2 hrs antes de su sesión de diálisis y 24 horas después de la sesión (para valorar su peor y mejor función). A los pacientes en diálisis peritoneal se les evaluó en los mismos tiempos que los pacientes con HD. En el análisis estadístico de los datos encontraron que el efecto de interacción grupo X tiempo fue significativo en 9 de 10 puntuaciones neuropsicológicas (NP). Las ANCOVAS mostraron que la ejecución de los pacientes en HD en todas las pruebas NP mejoró significativamente 24 hrs después de la diálisis en relación a prediálisis aún cuando se controló la fatiga y la ansiedad. Esto va de la mano con el cambio en el estado fisiológico del paciente. La ejecución de los pacientes en diálisis peritoneal permaneció sin cambios en los tiempos 1 y 2, sólo TMT-A, SDMT-escrito y SDMT-Oral tuvieron mejorías (pero cabe destacar que éstas son pruebas que no tienen formas alternativas y por lo tanto se puede hipotetizar un efecto de aprendizaje en las mismas). En cuanto a las variables fisiológicas, se encontró que: mayores niveles de Kt/V se asociaron con una mejor ejecución; la urea predijo significativamente la ejecución en TMT-B; y las mejorías en el funcionamiento NP se asociaron con un incremento concomitante del calcio y decremento en los niveles de fosfato inorgánico y urea. Por otro lado, encontraron que la edad predijo significativamente la ejecución en todas las pruebas NP (excepto en el RAVLT-ensayos 5 al 7). Al buscar asociaciones entre las diferentes variables estudiadas, sus resultados arrojan que una mayor severidad de la IRCT y menor nivel de diálisis se asociaron con mayor compromiso cognitivo y que la ansiedad estado se asoció consistentemente con la memoria verbal y la atención; la depresión cognitiva predijo la ejecución motora. En general, se demostraron cambios agudos en el funcionamiento neuropsicológico en los individuos que están en HD en contraste con aquellos que reciben diálisis peritoneal. Ellos mismos realizan críticas a su trabajo, por un lado el hecho que la muestra consistía en pacientes bien dializados, clínicamente estables, por lo que no se pueden generalizar los resultados, y por otro lado refieren que no se estudiaron otras vías fisiológicas alternativas, pensando que la acumulación de

moléculas medianas o grandes puede ser responsable de los cambios en el funcionamiento cognoscitivo.

A continuación se presenta una tabla, en donde se exponen a manera de síntesis los trabajos mencionados:

Tabla 9. Estudios de funciones cognoscitivas en pacientes con falla renal (estudios de 1982 a la fecha).

Fuente	Sujetos	Edad	Tiempo con la Enfermedad	Escolaridad	Grupo Control	Pruebas	Conclusiones	Evaluación Psiquiátrica
Souheaver et al., 1982	24 urémicos en valoración para entrar a diálisis o trasplante	52.6±11.6	NE	9.2±3.7	Neurológicos y médico-psiquiátricos	12 subtests de la Batería Halstead-Reitan	Urémicos y neurológicos mismo nivel de deterioro (moderado), peor que los psiquiátricos. Patrón: fortalezas en atención y concentración auditiva y en ejecución motora simple	Puntuación T de Depresión del MMPI A pacientes del grupo psiquiátrico: diagnóstico según DSM-II
	24 con tr neurológicos	49.4±9.3	NE	9.1±3.3			Debilidades relativas: flexibilidad del pensamiento y la velocidad de la manipulación mental	
	24 médico-psiquiátricos	47.6±5.8	NE	9.1±2.6				
Wolcott et al., 1988	17 sujetos en DPCA	50.0±15.6	48.9±32.9 meses desde la primera diálisis	13.3±3.1	Normas históricas	Protocolo de Cancelación de Números, Trail Making Test formas A y B, Symbol Digit Modalities Test, Rey Auditory Verbal Learning Test	Grupo de diálisis menor que los controles. En todas las pruebas NP, el grupo de DPCA tuvo un funcionamiento cognoscitivo más eficiente que el de HD. Mejor func. cognoscitivo en activos vocacionalmente; ldeprimidos no menor func.	POMS (Profile of Mood States)
	17 sujetos en HD	50.3±17.0	69.9±50.2 meses desde la primera HD	12.3±2.3				

Fuente	Sujetos	Edad	Tiempo con la Enfermedad	Escolaridad	Grupo Control	Pruebas	Conclusiones	Evaluación Psiquiátrica
Pliskin et al., 1996	16 (7 h, 9 m) en HD de descendencia Afro-Americana	59.8±15.5	38 meses promedio (rango de 6 a 84)	10.4 (3.6)	12 pacientes (10 m, 2 h) con condiciones médicas crónicas	WAIS-R, Wechsler Memory Scale, PASAT, Trail Making Test, Stroop Color-Word, Boston naming test, Word Fluency, Tactual performance test, finger tapping, grip strength	No diferencias en general porque estaban bien dializados; En IRCT: disminución en atención/velocidad de procesamiento mental, deteriorada función motora gruesa	Beck Depression Inventory: más baja puntuación total, verbal y cociente de memoria en deprimidos. Más síntomas depresivos en IRCT.
Umans & Pliskin, 1998	10 pacientes estables, en hemodiálisis crónica, "bien dializados" (Kt/V, 1.35)	61±16	.5 a 10 años en HD	12.4±3.8	10 de clínicas médicas, pareados en educación y edad	Stroop Color-Word, Trailmaking Test, Ret. dígitos, PASAT, CPT.	No diferencias significativas con el grupo control	Beck Depression Inventory (BDI)
Kutlay et al., 2001	84 (37m, 47h) en HD por al menos 6 meses	42 (17-72)	4.2 (0.6-17) años en diálisis	49%:preparatoria 26% primaria	No hay, se compararon los sujetos: a) sin deterioro, b) con deterioro leve y c) con deterioro moderado a severo	MMSE	32% deterioro, la disfunción neurocognitiva se asoció con un estado nutricional pobre y un número aumentado de hospitalizaciones.	NO

Fuente	Sujetos	Edad	Tiempo con la Enfermedad	Escolaridad	Grupo Control	Pruebas	Conclusiones	Evaluación Psiquiátrica
Griva et al., 2003	77 en HD (44h, 33m);	48.22 ± 14.92	52.41 ± 55.03 meses en HD	12.26 ± 5.69	Se compararon ambos grupos entre sí	Trail Making Test (formas A y B), Symbol Digit Modalities Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, Test de Retención Visual de Benton y Grooved Pegboard	Mejor func. en HD: 24 hrs después del Tx. No fluctuaciones en los pacientes en DPCA. Mayores niveles de Kt/V se asociaron con una mejor ejecución.	Beck Depression Inventory, Índice de Depresión cognitiva, STAI, Escala Análoga visual de fatiga
	68 en DPCA (50h, 18m)	52.26 ± 13.26	20.75 ± 22.37 meses	12.49 ± 5.11			Mayor severidad de la IRCT y menor nivel de diálisis se asociaron con mayor compromiso cognitivo	

En general, dichos estudios se enfocaron en pacientes con edades promedio alrededor de los cincuenta años, pero en aquellos en los que han valorado a pacientes de mayores edades han encontrado que los pacientes en HD presentan un riesgo incrementado de desarrollar deterioro cognitivo (Kurella, Chertow, Luan, & Yaffe, 2004), encontrando como factores asociados la presencia de eventos vasculares cerebrales, el Kt/V y los años de educación (Murray et al., 2006).

Al estudiar el funcionamiento cognoscitivo en la IRC, se han tratado de determinar las causas del deterioro en el mismo y se han encontrado diversos factores involucrados. A continuación se expondrán brevemente algunos de éstos.

Causas del deterioro cognoscitivo en pacientes con IRC

En un artículo de revisión, Pereira, Weiner, Scout, & Sarnak (2005) proponen diferentes factores de riesgo que pueden estar relacionados con el deterioro cognoscitivo presente en los pacientes en HD. Los divide en factores de riesgo vasculares y no vasculares y los resume en la siguiente tabla:

Tabla 10. Factores de riesgo para deterioro cognoscitivo en IRC.

Factores de riesgo vasculares	Factores de riesgo no vasculares *
Mayor edad	Anemia
Hipertensión	Deficiencia de eritropoyetina
Dislipidemia	Hormona Paratiroidea
Diabetes	Toxicidad por aluminio
Ser fumador	Trastorno psiquiátrico
Hiperhomocisteinemia	Factores psicosociales
Inflamación	Polifarmacia
Estrés oxidativo	Trastornos del sueño

*Algunos de estos factores pueden tener también efectos vasculares indirectos; por ejemplo, la hormona paratiroidea puede influir en la función vascular a través de su acción en el calcio.

A continuación se presentarán de manera más detallada algunos aspectos que pueden tener efecto sobre el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes con IRC:

Mecanismos bioquímicos asociados con los trastornos neurológicos en pacientes con IRC

Los mecanismos subyacentes a los trastornos en el sistema nervioso central debido a la uremia son multifactoriales y únicamente se han caracterizado de manera parcial.

Los estudios bioquímicos en cerebros de animales con falla renal han mostrado niveles normales de iones como sodio, potasio, magnesio, clorhidros y bicarbonato, así como de agua (Smogorzewski, 2001). En perros con IRC, el pH intracelular del cerebro fue normal a pesar de la presencia de acidosis metabólica (Mahoney & Arieff, 1983). Este hallazgo no necesariamente refleja la integridad funcional de las neuronas porque a pesar del contenido normal de sodio, hay un incremento en la captura de sodio estimulado por veratridina causado primordialmente por una alteración en la actividad de la bomba sodio-potasio-ATPasa (Fraser, Sarnacki, & Arieff, 1985). La osmolaridad cerebral en la IRC principalmente se incrementa debido al aumento en la concentración de urea en el cerebro y la producción de osmoles idiogénicos. El tejido de ratas con falla renal aguda muestra un incremento en los niveles de ATP y niveles de glucosa, con un correspondiente decremento en los niveles de creatinina, adenosin-difosfato, adenosín monofosfato y de lactato, que sugieren en conjunto que el cerebro manifiesta una menor actividad metabólica y usa menos ATP en la uremia (Van den Noort, Eckel, &

Bvine,1985). No existen estudios disponibles en IRC, pero se ha encontrado en ratas con IRC de 21 días de duración que el contenido de ATP en los sinaptosomas cerebrales fue 35% menor que en animales normales (Smogorzewski, Campese, & Massry, 1989).

Un hallazgo bioquímico consistente en el cerebro de humanos y animales con falla renal aguda o crónica es la elevación del contenido de calcio cerebral total. Este trastorno parece estar mediado por el estado secundario de hiperparatiroidismo y se ha demostrado en diversos estudios que han realizado paratiroidectomías (en donde se previene la acumulación de calcio) o por técnicas moleculares (Smogorzewski, 2001). Se ha propuesto que los niveles basales de calcio en los sinaptosomas cerebrales están elevados en los pacientes con IRC, lo que implica que el proceso que media la salida de calcio de los sinaptosomas está deteriorado (Smogorzewski, 2001). Un incremento continuo de las concentraciones de calcio intracelular puede llevar a la desintegración de la célula (necrosis) a través de la actividad de una enzima sensible al calcio y que digiere proteínas (Sattler & Tymianski, 1998).

Muchos estudios han sugerido que el metabolismo de varios neurotransmisores está afectado debido a la uremia (Biasoli, D'Andrea, & Chiaramonte, 1984; Ni, Smogorzewski, & Massry, 1993). Deferrari, Gariboto, Robaudo, Ghiggeri, & Tizianell (1981) mostraron que en los pacientes urémicos, se encuentra incrementada la captura cerebral de glicina y cisteína. Los estudios de Biasoli, Chiaramonte, Fabris, Valli, D'Andrea, Ronco, & La Greca (1983) confirmaron que existe una alteración en el transporte de los aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica, que lleva a bajos niveles de glutamina y altos niveles de glicina. Las consecuencias clínicas de la deficiencia de glutamina incluyen a las disquinesias y a un deterioro cognoscitivo. La glutamina es una gran fuente para la síntesis de ácido γ -aminobutírico (GABA), por lo que un bajo nivel de glutamina en el cerebro es un marcador de la deficiencia de GABA.

Los trastornos del calcio en las neuronas pueden modificar el metabolismo de diferentes neurotransmisores (Smogorzewski, 2001), entre los que se encuentra la norepinefrina y la acetilcolina.

Aspectos psicológicos del paciente con IRC

Adaptación

La adaptación psicológica del paciente que se encuentra en diálisis requiere tanto de haber logrado una aceptación del tratamiento como de aceptar a largo plazo tanto las

limitaciones como las desventajas y complicaciones posibles de éste. Los pacientes que se encuentran en cualquier tipo de diálisis están unidos a una máquina. Los que se encuentran en DPCA están ligados a un ritual diario repetitivo que consiste en realizar los cambios de líquido de diálisis. En general, los pacientes que se encuentran en diálisis son dependientes tanto de un procedimiento como de un centro y un personal de salud. Por otro lado, se encuentran sometidos a otro tipo de estrés como la sujeción a un régimen dietético, con restricción de líquidos y toma de medicamentos, la enfermedad renal en sí y las enfermedades comórbidas, pérdidas múltiples (de la salud, del trabajo, de la libertad y de la esperanza de vida) y disfunción sexual asociada (Hernández-Romo, & Monteón Ramos, 2000).

Los pacientes a quienes no les es posible continuar con sus proyectos de vida anteriores, tienden a expresar sentimientos de desvalorización, debido a los reajustes que deben llevarse a cabo en su vida familiar.

Factores psicosociales en el paciente con IRC

Los factores psicosociales como el apoyo social, el cuidado socioeconómico y el acceso al cuidado de la salud pueden jugar un papel muy importante en el funcionamiento cognoscitivo de la población en general. En los pacientes en diálisis, factores como el estado marital, la actividad religiosa y el empleo pueden influir en el ajuste psicosocial al tratamiento de diálisis (Soskolne & Kaplan De-Nour, 1989) así como en el riesgo de desarrollar depresión (Kimmel, Peterson, & Weihs, 2000).

Trastornos psiquiátricos en pacientes con IRC

Es frecuente que se encuentre un mayor índice de trastornos psiquiátricos en pacientes con diferentes enfermedades crónicas que en población general (Gavard, Lustran, & Clouse, 1993; Schulberg & Burns, 1988).

Últimamente se ha puesto mucho mayor atención al impacto de los factores psicológicos en la mejoría de los pacientes que padecen IRCT. Se considera que la depresión es el problema psicológico más común en los pacientes con IRCT y que tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de estos pacientes (Wolcott, Wellisch, Marsh, Schaeffer, Landsverk, & Nissenson, 1988; Shidler, Peterson, & Kimmel, 1998; Valderrabano, Jofre, Lopez-Gomez, 2001; Kimmel, Weihs, & Peterson, 1993). Se ha encontrado que la depresión en los pacientes en diálisis ocurre en un 20 a 49% (Levy, 1981; Wolcott, Nissenson, & Landsverk, 1988). Las encuestas de las dos décadas

pasadas han reportado que la prevalencia de depresión en pacientes con IRCT va desde un 0% hasta un 100% (Smith, Hong, & Robson, 1985). Estos datos de prevalencia tan variados pueden deberse por un lado al uso de instrumentos o criterios diagnósticos heterogéneos, al uso de instrumentos que más que proporcionar diagnósticos completos, explican la presencia de síntomas o el nivel de sintomatología o a problemas metodológicos en la selección de muestras de estudio apropiadas. Otro problema presente al evaluar depresión en pacientes con IRC es el hecho de que los síntomas de la uremia como la fatiga, los problemas cognoscitivos, los trastornos del apetito o del sueño pueden traslaparse o confundirse con los síntomas depresivos, dando lugar a un gran número de falsos positivos cuando se evalúa a este grupo de pacientes (Smith, Hong, & Robson, 1985; Steele, Baltimore, Finkelstein, Juergensen, Klinger, & Finkelstein, 1996).

Existen pocos estudios que han utilizado entrevistas estructuradas para el diagnóstico de trastornos afectivos en este grupo de pacientes, uno de ellos fue realizado en Turquía y valoraron específicamente a pacientes médicamente estables que se encontraban recibiendo HD por lo menos durante un lapso de tiempo de un año. Se excluyeron a pacientes con déficit cognoscitivo medido a través del Mini Mental State Examination (MMSE) (puntuación por debajo de 24) y a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se les realizó la entrevista clínica estructurada para diagnósticos del DSM-IV (SCID-CV). Se encontró que de los 50 pacientes incluidos en el estudio, 16 (32%) recibieron un diagnóstico del DSM-IV. El trastorno afectivo no especificado fue el diagnóstico más común (presente en 24% de los pacientes). El trastorno de ajuste y el trastorno distímico en conjunto representaron al 8% de la población estudiada. Al darle un seguimiento a los pacientes que presentaron depresión, encontraron que si ésta no era tratada, no remitía de manera espontánea a los seis meses (Soykan, Boztaş, Kutlay, Ince, Aygör, Özden, Nergizoglu, & Berksun, 2004).

Kimmel, Thamer, Richard, & Ray (1998) realizaron un estudio en Washington, en el que buscaron determinar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes hospitalizados con IRC. Para ello, realizaron un estudio de cohorte con todos los pacientes en diálisis enlistados al sistema Medicare en 1993. Compararon el riesgo de hospitalización con un diagnóstico de un trastorno mental con otros grupos de pacientes que padecen otro tipo de enfermedades crónicas (diabetes mellitus, enfermedad cardiaca isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad ácido péptica). Encontraron que casi el 9% de los pacientes en diálisis fueron hospitalizados con un trastorno mental. El

riesgo ajustado de ser hospitalizado fue mayor en los pacientes en HD que en los pacientes en DP. La frecuencia de hospitalizaciones con trastornos mentales fue mayor en los pacientes con falla renal que en los otros grupos de pacientes con enfermedades crónicas. Los trastornos más comunes encontrados en este grupo de pacientes fueron la depresión y otros trastornos afectivos, la demencia y los trastornos relacionados con uso o abuso de sustancias.

Aún no queda completamente claro si la presencia de trastorno psiquiátrico en este grupo de pacientes se relaciona con el ajuste a todo el rigor que el padecer IRC y las terapias relacionadas representan (y por lo tanto ocurre principalmente al principio del tratamiento) o si estos trastornos son más frecuentes en etapas posteriores de la enfermedad. Algunos sugieren que la causa de la depresión en los pacientes con DPCA tiene su origen en mayor medida en factores más bien psicológicos (estrés, sensación de desesperanza) que demográficos o físicos (Jung, Yung, Wooseong, Yoon-Goo, Dae, Ha-Young, Soon, Yangha, Han-Woo, & Ji-Hae, 2002). La depresión habitualmente es una respuesta a una pérdida real, potencial o imaginaria; ésta puede presentarse de una manera más severa a medida que pasa el tiempo de la enfermedad, en donde pueden surgir complicaciones que les hacen la vida más difícil a los pacientes: dificultades vasculares, trastornos neurológicos, calambres, prurito, hipertensión, etc que evidencian un mayor riesgo vital (Hernández-Romo & Monteón Ramos, 2000). Por otro lado, parece ser que los pacientes que se encuentran recibiendo DPCA tienen un mejor ajuste psicológico que aquellos que reciben HD (Brownbidge & Fielding, 1991; Simmons, Anderson, Abress, 1990; Cameron, Whiteside, Katz, Devins, 2000).

Muchos estudios han encontrado que la depresión es un importante factor que determina la supervivencia del paciente (Wai, Richmond, Burton, & Lindsay, 1981; Burton, Kline, Lindsay, & Heidenheim, 1986; Kimmel, 1992). Entre los posibles mecanismos que subyacen el efecto de la depresión en la supervivencia se encuentran los cambios en el estatus nutricional, los cambios directos o indirectos que se dan a nivel del sistema inmunológico, los efectos del apego al tratamiento o el presentar conductas poco saludables que puede llevar consigo el hecho de padecer una depresión (Kimmel et al., 1993).

Papel de la Anemia y la Eritropoyetina en el funcionamiento cognoscitivo

La anemia es una complicación frecuente en la IRC y en la IRCT, presente especialmente en los pacientes que se encuentran recibiendo HD como terapia de reemplazo renal.

La principal función descrita de la Eritropoyetina (Epo) es la de la regulación de la producción de glóbulos rojos. La producción de los glóbulos rojos (eritropoiesis) está regulada por diversas citoquinas.

Se ha probado que el riñón es el principal productor de Epo. En respuesta a la hipoxia, los riñones producen eritropoyetina que lleva a las células eritroides progenitoras a incrementar el número de glóbulos rojos maduros, y por lo tanto incrementar el envío de oxígeno.

Casi inmediatamente después de haber sido aislada de manera tecnológica, la eritropoyetina humana recombinante ha demostrado que puede corregir la anemia presente en los pacientes con IRC de una manera efectiva (Eschbach, Egrie, Downing, Browne & Adamson, 1987). A partir de ahí, la eritropoyetina ha demostrado ser efectiva y se ha aprobado no solamente para la corrección de la anemia de los pacientes dependientes de la diálisis, sino también para la anemia que se desarrolla en el curso de la pérdida progresiva de la función renal, aún antes de comenzar con un tratamiento de diálisis.

Existen muchos efectos benéficos relacionados con el tratamiento de eritropoyetina en pacientes dependientes a diálisis, entre ellos la eliminación de la necesidad de transfusiones de sangre (que podían traer consigo infecciones y riesgos tóxicos). Una serie de estudios han utilizado pruebas neurofisiológicas y neuropsicológicas en pacientes en HD para medir el efecto del incremento de los hematocritos (y por lo tanto del aumento del envío de oxígeno al cerebro) después del tratamiento con eritropoyetina. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas normalmente complementan aquellos obtenidos a través de las pruebas neurofisiológicas en muchos de los estudios que investigan la relación entre los niveles de hematocrito y la función cognoscitiva. Éstos se resumen en la siguiente tabla (tomada de Stivelman, 2000):

Tabla 10. Estudios de Epo y función cognoscitiva

Estudio	No de pacientes	Hct antes del Tx con epoyetina	Hct después del Tx con epoyetina	Mediciones	Método	Resultados
Grimm et al., 1990	HD=15 Control=6	22.7	30.6	PEATC, P3	Paradigma oddball auditivo, TMTA	Decremento significativo en latencia de P3 interpicos. Incremento cercano a lo significativo (p=0.06) en amplitud de P3 en Cz.
Marsh et al., 1991	HD=24	23.7	36.5	N1, P2, P300, pruebas neuropsicológicas	Paradigma oddball auditivo, TMTB, SDMT, COWAT, RAVLT	Incremento significativo en amplitud de P3 Hct se correlacionó con amplitud pre-tx, pero no post-tx. No efectos en latencia de P3. TMTB significativamente mejor a los 12 meses. SDMT mejoró a los 3 y 12 meses.
Brown et al., 1991	HD=14	24.6	36	N1, P2, P300, pruebas neuropsicológicas	Paradigma oddball auditivo, TMTB, SDMT, COWAT, RAVLT, POMS	Incremento significativo en la amplitud de P300 en Fz No efectos en la latencia de P3 Menos deprimidos, mayor vigor y energía
Sagales et al., 1993	IRC=43 Control=8	No específica	>30	EEG Cualitativo, P3	Paradigma oddball visual	Latencia de P3 disminuyó de 441 a 418 ms No cambios significativos en amplitud
Di Paolo et al., 1992	HD=18	No específica	30-35	PEV, PES, PEATC	PEV, PES, PEATC	PEV mejoraron su latencia PEATC mejoraron en la amplitud de sus 4 principales componentes

HD: Hemodiálisis, PEATC: Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral, TMTA: Trail Making Test forma A, TMTB: Trail Making Test forma B, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test, RAVLT: Rey Auditory Verbal-Learning Test, Hct: hematocrito, POMS: Profile of Mood States, PEV: Potenciales Evocados Visuales, PES: Potenciales Evocados Somatosensoriales

Todos estos estudios sugieren un efecto directo del hematocrito en funciones cognitivas superiores y en la atención. Esta hipótesis se corroboró de manera más

reciente por Pickett et al (1999) en un estudio que valoró el efecto de la reversión completa de la anemia en pacientes en HD. Encontraron un decremento significativo en las ondas lentas del EEG al aumentar los niveles de hematocritos, así como efectos significativos en la amplitud de P300.

En conclusión, los estudios que se han conducido sobre este tema sugieren que el incremento graduado en los niveles de hematocrito puede tener un efecto progresivo en la mejoría del funcionamiento cognoscitivo de los pacientes en diálisis.

Para explicar esta mejoría, se ha propuesto que un aumento en los niveles de hematocrito da lugar a la corrección del estado hipóxico del cerebro. Si la anemia se corrige y los niveles de hematocrito regresan a la normalidad, se puede lograr una mayor mejoría en la función neurocognoscitiva.

Por otro lado, muchos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la eritropoyetina (Epo) puede tener un efecto neurotrófico y neuroprotector directo. Cuando se aplica de manera sistemática epoyetina alfa (una forma artificial de la eritropoyetina) en modelos animales en donde se provoca algún tipo de daño o trauma cerebral, se ha logrado demostrar los efectos neuroprotectores de esta sustancia (Cerami, Brines, Ghezzi, Cerami, & Itri, 2002). La expresión del sistema Epo/Epo R (receptor de la eritropoyetina) en áreas particulares que contienen neuronas vulnerables al insulto isquémico (como el hipocampo y la corteza cerebral), la regulación de su expresión durante el desarrollo fetal, y finalmente la inducción de tanto de la Epo como del gen del Epo R debido a la hipoxia, sugieren que la Epo pudiera estar actuando en el sistema nervioso central como un factor neurotrófico y neuroprotector, particularmente en condiciones de daño neural, como la hipoxia, la isquemia o la hemorragia cerebral.

Más aún, se ha demostrado que la Epo puede influir en la liberación de neurotransmisores, jugando así un importante papel en la plasticidad sináptica del cerebro del adulto (Buemi, Cavallaro, Floccari, Sturiale, Aloisi, Trimarchi, Grasso, Corica, & Frisina, 2002). Hasta el momento, los mecanismos y las vías a través de las cuales la Epo actúa como un agente neuroprotector y neurotrófico en el sistema nervioso no se han comprendido en su totalidad y se han propuesto muchas teorías. Algunos han sugerido que muchas funciones de la Epo en el cerebro pueden estar mediadas por la activación de canales de Ca^{2+} (Morishida, Masuda, & Nagao, 1997; Buemi, Marino, Marino, Allegra, Squadrito, Giacobbe, & Frisina, 1991). La adición de Epo a células neuronales PC12 da lugar a un incremento del Ca^{2+} intracelular y las concentraciones de monoaminas (Masuda, Nagao, & Takahata, 1993). Sakanaka, Wen,

Matsuda, Morishita, Nagao, & Sasaki (1998) observaron que el Epo, de manera similar al factor de crecimiento derivado de plaquetas, pueden incrementar la actividad de las enzimas antioxidantes y por lo tanto, proteger el parénquima cerebral del daño isquémico. Otra teoría, propuesta por Yamaji, Okada, Moriya, Naito, Tsuruo, Miyatake, & Nakano (1996) y Marti, Bernaudin, Petit & Bauer (2000) es que la Epo puede modular la angiogénesis del cerebro isquémico y así mejorar el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos en la zona limítrofe al área isquémica. También se ha concluido que la Epo actúa en el sistema nervioso como un factor protector directo de las neuronas a través de la activación de vías antiapoptóticas.

Buemi et al. (2002) concluyen en una revisión que hacen del tema, que una cantidad importante de evidencias demuestran el impacto de la Epo en la patofisiología del cerebro y que parece ser que el tratamiento de la eritropoyetina humana recombinante no ha tomado en cuenta el efecto neurotrófico y neuroprotector de la hormona.

Papel de la Hormona Paratiroidea (PTH) en el funcionamiento cognoscitivo.

Los mecanismos a través de los cuales la hormona paratiroidea puede deteriorar el funcionamiento cognoscitivo se han comprendido únicamente de una manera parcial. Se sabe que la PTH tiene efectos en el sistema nervioso central en humanos, aún en ausencia de una función renal deteriorada (Cogan, Covey, & Arieff, 1978). De acuerdo con lo observado en pacientes urémicos que tienen niveles elevados de PTH, en donde se encuentra incrementado el contenido de calcio en diversos tejidos –incluidos el cerebro y los vasos sanguíneos- se ha sugerido que la PTH puede facilitar la entrada de calcio a dichos tejidos y por lo tanto influir en la función cognoscitiva (Fraser & Arieff, 1988). En apoyo a esta teoría se encuentran los siguientes hechos: (1) se pueden reproducir las anormalidades en el calcio cerebral por la administración de PTH y prevenirse por la paratiroidectomía en perros urémicos (Mahoney & Arieff, 1983), y (2) el calcio es esencial para la neurotransmisión en el sistema nervioso central y algunos sistemas de enzimas intracelulares.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño tienen una prevalencia alta en los pacientes en diálisis (Walter, Fine, & Kryger, 1995; Iliescu, Coe, & McMurray, 2003) y se han asociado con un deterioro en las funciones cognoscitivas en la población general (Lee, Kim, & Suh,

2003; Roth, Costa e Silva, & Chase, 2001). Algunos estudios han encontrado una asociación entre los trastornos del sueño y un deterioro en la calidad de vida de los pacientes en diálisis (Iliescu et al., 2003; Unruh, Hartunian, Chapman, & Jaber, 2003). Sin embargo, aún queda por estudiar la relación entre los trastornos del sueño y el deterioro cognoscitivo en este tipo de pacientes. Entre los trastornos de sueño más estudiados en este grupo de pacientes se encuentra el insomnio y la somnolencia diurna excesiva.

Insomnio

Mahowald & Cramer-Bornemann (2006) en una editorial que se refiere al estudio conducido por Chen, Lim, & Wu (2006) explican que la alta prevalencia de insomnio que encuentra en los pacientes en HD, puede deberse a cuestiones fisiológicas subyacentes y no necesariamente a problemas psicológicos y/o psiquiátricos. Los casos más frecuentes en esta población incluyen al insomnio condicionado, el síndrome de piernas inquietas y el insomnio inducido por medicamentos.

El insomnio condicionado a largo plazo es una forma común de insomnio que se desarrolla después de un evento que desencadenó una situación aguda de insomnio (ansiedad, excitación, dolor, medicamentos, etc). Este insomnio de corto plazo se convierte en condicionado o “aprendido”. El evento incitante desaparece, pero el insomnio persiste y permanece hasta ser tratado por medios conductuales o farmacológicos (Mahowald & Cramer-Bornemann, 2006).

Se ha encontrado una relación entre la IRC y el síndrome de piernas inquietas. Se sabe que las condiciones relacionadas con anormalidades en el hierro (anemia, embarazo e IRC) están asociadas con este síndrome. Muchos pacientes con síndrome de piernas inquietas tienen niveles séricos bajos de ferritina. La prevalencia del síndrome de piernas inquietas es mucho mayor en pacientes con IRC que en la población general y puede estar asociada a un incremento en la morbilidad en los pacientes con IRCT (Winkelman, Chertow, & Lazarus, 1996).

En cuanto al insomnio inducido por medicamentos, se sabe de relativamente pocos medicamentos que provoquen insomnio. Aquellos pertinentes a la población de IRC incluyen a la fenitoína y los esteroides (Mahowald & Cramer-Bornemann, 2006). El insomnio inducido por esteroides puede ser severo y frecuentemente responde adecuadamente a medicamentos con efecto sedante y/o hipnótico (Reckart & Eisendrath, 1990).

Somnolencia diurna excesiva

La somnolencia es un estado de transición que representa una fluctuación en los procesos fisiológicos y cognoscitivos, la cual acompaña un cambio en el estado de alertamiento. La causa más frecuente de la somnolencia diurna es la reducción en la cantidad de sueño nocturno. La falta de sueño o la restricción de sueño puede ser voluntaria o debida a factores externos. Otro factor involucrado en la producción de somnolencia es la fragmentación del sueño, y existen varios trastornos intrínsecos del dormir que se acompañan de somnolencia debido a la fragmentación de sueño que traen consigo (Resendiz-García, Valencia-Flores, Santiago Ayala, Castaño, Montes-Rojas, Sumano Hernández, & García-Ramos, 2004). Entre ellos, se encuentran: la apnea del sueño y la hipersomnia no relacionada con el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

El Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño (SAOS) es definido como la ausencia de flujo aéreo, con persistencia del esfuerzo respiratorio con una duración de 10 segundos o más (Resendiz et al., 2004). El estudio de Chen et al. (2006) y otros estudios (Sanner, Tepel, & Esser, 2002) han encontrado una alta prevalencia de apnea del sueño en pacientes con IRC. La razón de esta alta asociación no es concluyente, pero queda claro que la apnea del sueño no tratada da lugar a somnolencia diurna y es un factor de riesgo conocido para tener hipertensión, enfermedad cardiaca, accidente vascular cerebral y diabetes (Collop, 2005; Vgontzas, Bixler, & Chrousos, 2005).

Hipersomnia no relacionada con SAOS: la somnolencia diurna es común en los pacientes en HD, y no siempre es atribuible al SAOS (Parker, Bliwise, Bailey, & Rye, 2003). La causa y el tratamiento de estos padecimientos son poco conocidos.

Polifarmacia

Los pacientes en diálisis se encuentran en mayor riesgo de tener efectos secundarios en gran parte debido a que los pacientes en diálisis se les administran muchos medicamentos. Un estudio de 133 pacientes en HD refirió que el número de medicamentos promedio prescrito por día a estos pacientes era de 11 (SD=4) (Kaplan, Mason, Shimp, & Ascione, 1994).

3. TRASPLANTE RENAL

Estadísticas generales

En Estados Unidos, en el 2005 se realizaron 16476 trasplantes renales; de Enero a Agosto del 2006 se realizaron 19722 (The Organ Procurement and Transplantation Network, 2006).

En México, el riñón es el segundo órgano (seguido de la córnea) que más se trasplanta. En el año 2008 se realizaron 2242 trasplantes renales en el país (Centro Nacional de Trasplantes, 2009). Hasta mayo del 2009 la lista de espera nacional estaba conformada por 5820 personas en espera de un trasplante de riñón (de donador cadavérico) (Centro Nacional de Trasplantes, 2009).

Aunque la calidad de vida y las mejorías clínicas se han estudiado de una manera extensiva en los receptores renales, hay relativamente pocos datos relacionados con el área neuropsicológica en pacientes trasplantados. Se considera que el estudio de esta área es importante, dado que la capacidad cognoscitiva se encuentra íntimamente relacionada con las mejorías que puedan llegar a darse posterior al trasplante así como con el ajuste social y vocacional posterior al mismo.

En los siguientes párrafos se expondrán las complicaciones neurológicas que pueden encontrarse en pacientes que fueron sometidos a trasplante renal, así como los estudios realizados en pacientes post-trasplante renal en lo que respecta al tema de funciones cognoscitivas.

Complicaciones neurológicas asociadas al trasplante renal.

Las causas potenciales de los problemas neurológicos después del trasplante son múltiples. Las mismas enfermedades que causan o contribuyen a la insuficiencia renal como la hipertensión, diabetes y lupus eritematoso generalizado pueden afectar por sí mismas al sistema nervioso. Además, los efectos tóxicos de la uremia que se pudieron presentar antes del trasplante pueden causar deterioros neurológicos subclínicos y dejar el sistema nervioso vulnerable a otras alteraciones postrasplante (Bruno & Adams, 1988).

Entre los problemas neurológicos más comunes en los recipientes renales se encuentran:

1. Los eventos vasculares cerebrales. La principal causa de eventos tromboembólicos en este grupo de pacientes parece ser la aterosclerosis prematura. Como se mencionó anteriormente, la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia son factores de riesgo para desarrollar esta entidad. Oliveras, Roquer, Puig, Rodríguez, Mir, Orfila, Masramon, & Lloveras (2003) estudiaron a 403 pacientes a los que se les hicieron 1 o más trasplantes renales. La prevalencia de accidente vascular en su muestra fue de 7.97%, con un tiempo promedio entre el trasplante y la aparición del accidente vascular de 49.3 meses. Los principales predictores encontrados fueron la presencia de nefropatía diabética, de enfermedad vascular periférica y la edad.

2. Complicaciones infecciosas. Debido a que después del trasplante renal rutinariamente se instala una terapia inmunosupresora, se puede incrementar la vulnerabilidad a desarrollar infecciones por gérmenes oportunistas. La incidencia de infecciones en el sistema nervioso ha ido desde un 2.7% al 12% de los pacientes atendidos en centros de trasplante renal (Bruna & Adams, 1988).

3. Efectos adversos de la terapia inmunosupresora. La terapia inmunosupresora empleada en receptores de trasplante tiene el objetivo de proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por parte del huésped. El éxito logrado en el transcurso de las últimas dos décadas en la supervivencia de relectores e injertos, ha dependido en gran medida del desarrollo y uso clínico de fármacos inmunosupresores (Alberú & Mancilla Urrea, 2005). Entre los fármacos inmunosupresores más utilizados en la actualidad y sus efectos neuropsiquiátricos se encuentran: la ciclosporina (que puede traer efectos como delirium, ansiedad, alucinaciones, convulsiones, temblor y cefalea), el tacrolimus (con probables efectos de ansiedad, delirium, insomnio y cefalea) y los esteroides (que pueden traer efectos neuropsiquiátricos como depresión, manía, labilidad emocional, psicosis e insomnio (González, 2002). La literatura indica que las dosis elevadas de gluco-corticoesteroides tienen un efecto degenerativo en el hipocampo, lo que da como consecuencia una capacidad reducida en las capacidades relacionadas con la memoria declarativa. Bermond, Surachno, Lok, Ten Berge, Plasmans, Kox, Schuller, Schellekens, & Hamel (2005) midieron a través de la Prueba de Palabras de Rey capacidades relacionadas con la memoria declarativa en 52 receptores de trasplante renal. Los resultados confirmaron que existen severas reducciones en las capacidades relacionadas con la memoria declarativa en estos pacientes.

4. Encefalopatía debido al rechazo del órgano. Puede presentarse con dolor de cabeza, confusión o convulsiones en pacientes con características sistémicas de rechazo agudo del órgano (Groos, Sweny, Pearson, Kennedy, Fernando, & Moorhead, 1982). Más del 80% de los casos ocurren dentro de los tres meses posteriores al trasplante, aunque se han reportado casos después de dos años de haberse realizado el trasplante. Dentro de la patofisiología, se ha sugerido que la producción de citoquinas que se da de una manera secundaria al proceso de rechazo puede jugar un papel importante (Brouns & De Deyn, 2004).

Efectos del trasplante renal en la función cognoscitiva

En población infantil

Se ha descrito que los niños, como los adultos, exhiben disfunción cognoscitiva o deterioros secundarios a la IRCT o a sus complicaciones. Se ha encontrado que la diálisis crónica puede o mejorar la función cognoscitiva (Davidovicz, Iacovello, & McVicar, 1981) o no tener ningún efecto (Rasbury, Fennell, & Eastman, 1979).

Las investigaciones disponibles también sugieren que el trasplante renal exitoso mejora la función cognoscitiva.

Fennell, Rasbury, Fennell, & Morris (1984) realizaron un reporte de un estudio prospectivo a un año, en donde investigaron los efectos del trasplante renal exitoso en el funcionamiento cognoscitivo y académico de niños y adolescentes con IRCT. Valoraron a 20 niños y adolescentes con IRCT, con edad promedio de 11.7 ± 3.7 , de los cuales no especifican el nivel de escolaridad ni el tiempo con la enfermedad. El grupo control estuvo constituido por 18 niños elegidos del sistema público escolar de Florida (pareados por edad, sexo, raza y nivel de inteligencia). Realizaron una batería de pruebas elegida por ellos en un tiempo de línea base (7 a 14 días antes de que iniciaran tratamiento de diálisis) y 1 mes y 1 año posterior al trasplante renal exitoso. La batería de pruebas psicológicas estuvo constituida por: 1) 6 subpruebas del WISC: información, semejanzas, vocabulario, completamiento de figuras, diseño de bloques, ensamble de objetos, que se aplicaron con la finalidad de obtener CI Verbal, CI Total y CI de Ejecución; 2) la Prueba Peabody de Logro (para medir logro académico), con las subpruebas de matemáticas, lectura e información general; 3) la Prueba de categorías de Halstead-Reitan (para medir solución de problemas); 4) el Continuous performance test (tarea de vigilancia y atención); 5) una tarea de recuerdo libre que consiste en presentar una lista de 16 palabras en 10 ensayos (con la finalidad de medir memoria y aprendizaje

verbal); 6) la subprueba de retención de dígitos del WISC y el primer ensayo de la tarea de recuerdo libre para medir memoria inmediata. Encontraron que en general los pacientes con IRCT no tuvieron diferencias significativas con el grupo control, pero se hallaron mejorías en algunas puntuaciones en las dos evaluaciones posteriores al trasplante. Sin embargo, los controles también mejoraron en ciertas variables, por lo que concluyen que hasta cierto punto, las diferencias obtenidas de la línea base a las evaluaciones post reflejan los efectos de la variación de edad y las diferencias en el tamaño de las muestras. A pesar de esto, hallaron que el grupo con falla renal tuvo significativamente mayor mejoría que el grupo control de la evaluación pre a la evaluación a 1 mes post en: CI ejecución, CI Total y la subprueba de matemáticas del Peabody. Entre las variables médicas que influyeron, se reportó que el inicio temprano de la enfermedad y la cronicidad de la IRC afectaron negativamente el desempeño: especialmente en los subtests de ejecución del Wechsler y las medidas de lectura e información general. Con todo esto concluyen que el trasplante renal tiene un impacto significativo, más no global en la cognición y en sus resultados no encuentran que esta mejoría sea consecuencia de una mejoría en las funciones de atención como en otros estudios se sugiere (ya que no se encontró un efecto diferencial en la tarea de vigilancia auditiva). Dado que no encontraron mejorías significativas a un año después del trasplante en los pacientes con IRCT, concluyen que este padecimiento da lugar a un deterioro cognoscitivo a largo plazo que no es rectificado completamente con el trasplante exitoso.

Fine, Alonso, Fischel, Bucuvalas, Enos, & Gore-Langton (2004) realizaron un estudio de revisión muy extenso en el que analizaron la literatura existente desde 1966 al 2001 en lo referente al crecimiento y desarrollo de los niños que reciben trasplantes ya sea de riñón, hígado o corazón. En la revisión se enfocaron en las investigaciones acerca del desarrollo psicosocial y cognoscitivo. En lo que respecta al desarrollo cognoscitivo de los niños con trasplante renal, comentan que históricamente, los niños con trasplantes renales han puntuado más bajo en las pruebas de inteligencia que los niños sanos (Hobbs & Sexson, 1993; Trauman & Myers, 1994). Sin embargo, los estudios más actuales (1999-2002) sugieren que los niños de hoy que tienen trasplantes renales pueden ser capaces de lograr un nivel de funcionamiento cognoscitivo cercano al de niños sanos (Warady, Belden, & Kohaut, 1999; Qvist, Pihko, & Fagerudd, 2002). Esto se debe en gran parte a los avances médicos que han mitigado el impacto de la enfermedad renal en la cognición. De acuerdo con ellos, quizás el avance clínico más

importante que promueve el desarrollo cognoscitivo es el trasplante en sí mismo, particularmente cuando se realiza en el curso temprano de la enfermedad. Por otro lado, se ha establecido en diversos estudios que los aspectos que contribuyen en mayor medida al deterioro cognoscitivo en los niños con insuficiencia renal son: el inicio en edades tempranas y que la enfermedad tenga una larga duración (Brouhard, Donaldson, & Lawry, 2000; Fennell, Rasbury, Fennell, & Morris, 1984; Fennell, Fennell, Carter, Mings, Klausner, & Hurst, 1990; Lawry, Brouhard, & Cunnigham, 1994; Rasbury, Fennell, Fennell, & Morris, 1986). Después de esta revisión, realizan recomendaciones para futuras investigaciones en el área: realizar estudios bien controlados, a largo plazo; utilizar pruebas para estudiar el logro académico; identificar los tipos específicos de dominios cognoscitivos más vulnerables a los efectos de la enfermedad renal; y estudiar la presencia de lesiones cerebrales en niños que fueron transplantados.

En adultos

Existen pocos estudios que han examinado los aspectos neuropsicológicos del trasplante renal en adultos. A continuación se hará un breve resumen de éstos.

Teschan et al. (1976) fueron de los primeros que comenzaron a estudiar estos aspectos en 1976. En su primera investigación, estudiaron a 8 pacientes de manera repetida durante el tratamiento de diálisis y 4 a 23 meses después del trasplante. Encontraron una mejoría significativa en los tiempos de reacción de elección y las puntuaciones de las pruebas de memoria posteriores al trasplante. Ellos mismos, en 1979 valoraron a pacientes con IRCT no dializados, dializados y transplantados y compararon su ejecución con la de controles sanos. Encontraron que los pacientes con trasplante renal tenían una ejecución a niveles comparables con los de los pacientes sanos en lo que respecta a tareas de atención y memoria, pero en su estudio no presentan comparaciones entre los pacientes en diálisis y los pacientes con trasplante.

En 1996, Kramer, Madl, Stckenhuber, Yeganehfar, Eisenhuber, Drefler, Lenz, Schneider, & Grimm, estudiaron a 15 pacientes (edad de 45 ± 13 años, 7 hombres, 8 mujeres) de 12 a 24 horas después de la HD y en una segunda ocasión después del trasplante renal exitoso, ya sea cadavérico (N=14) o de donador vivo relacionado (N=1). Esta evaluación se hizo 36 ± 21 meses después del estudio inicial. Para propósitos del estudio, eligieron únicamente a pacientes estables, sin demencia (puntuaciones de Mini-mental ≥ 24), sin evidencia de enfermedades neurológicas, infecciosas, vasculares o inmunológicas. Además excluyeron a pacientes con trastornos sistémicos como

diabetes, amiloidosis, hipertensión maligna y mieloma múltiple. Como grupo control, estudiaron a 45 pacientes voluntarios aparentemente sanos pareados en edad. Como prueba neurofisiológica, utilizaron los potenciales evocados, específicamente el P300, con el paradigma auditivo oddball. Utilizaron el Trailmaking test, forma A y el Mini-mental state. En sus resultados encontraron que al compararlas con las de los sujetos controles, las latencias de P300 en Cz y en Fz se encontraban aumentadas y las amplitudes eran mayores antes del trasplante. Después del trasplante renal, las latencias en Cz y Fz disminuyeron y la amplitud incrementó, ambos resultados indican que la función cognoscitiva mejoró. En un subgrupo de 6 pacientes, las latencias de P300 se disminuyeron significativamente después del tratamiento con rHuEPO, logrando una mayor mejoría después del trasplante. Todos los casos de rechazo o disfunción del órgano se asociaron con disfunción neurocognoscitiva. En lo que respecta a las pruebas psicométricas, mientras los pacientes se encontraban en HD, tuvieron puntuaciones más bajas tanto en el Mini-mental State como en el Trailmaking test que los sujetos sanos, situación que no ocurrió posterior al trasplante. Cabe mencionar que el Mini-mental state y el Trailmaking test no discriminaron entre los pacientes urémicos con niveles normales de hemoglobina y los sujetos con función renal normal y bajos niveles de hemoglobina y que las mejorías en estas pruebas posterior al trasplante no alcanzaron niveles de significancia estadística, lo que probablemente se deba a menor sensibilidad de las pruebas al compararlas con el P300. Con esto concluyen que las funciones cognoscitivas mejoran en los pacientes en HD que se someten a trasplantes renales. Existen varias limitaciones de este estudio, la principal tiene que ver con el tamaño de muestra tan pequeño. Por otro lado, las pruebas neuropsicológicas utilizadas no valoran dominios cognoscitivos que se sabe están deteriorados en los pacientes con IRC, además de que no son lo suficientemente sensibles para determinar déficits cognoscitivos sutiles.

Tratando de subsanar estas limitaciones, Griva, Hansraj, Thompson, Jayasena, Davenport, Harrison, & Newman (2004) realizaron un estudio en el que utilizaron un mayor número de pacientes y pruebas neuropsicológicas más sensibles para comparar el funcionamiento neuropsicológico entre los pacientes en diálisis y los transplantados. Estudiaron a 117 pacientes transplantados (54.4% hombres) con una edad promedio de 46.8 ± 13.95 años y 8.6 ± 6.55 años desde su trasplante. Además, estudiaron a 145 pacientes en diálisis: 68 en diálisis peritoneal y 77 en HD. Las pruebas aplicadas fueron el Trailmaking test (formas A y B), el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), el Rey

Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) y el Grooved Pegboard (GP). En sus resultados no se encuentra evidencia de déficits neuropsicológicos en los pacientes transplantados al compararlos con las normas. No se encontraron diferencias en las funciones cognitivas entre los pacientes tratados con ciclosporina y los tratados con tacrolimus. En el análisis de correlación, se encontró que un mayor nivel educativo y una menor edad se asociaron de manera significativa con un mejor funcionamiento cognitivo, y la severidad de la IRC se asoció con un mayor compromiso cognitivo. Por otro lado, mayores niveles de presión sistólica se asociaron con una peor ejecución en las pruebas. Como crítica a este trabajo, se considera que el uso de normas estadísticas para comparar las funciones cognitivas no permite controlar variables importantes, como el nivel de educación. Por otro lado, el comparar pacientes con diferentes características y no realizar un estudio prospectivo en el que se pueda comparar a los pacientes consigo mismos, da margen a que varios factores externos que pueden afectar los resultados del estudio no puedan controlarse.

Este mismo grupo de estudio (Griva, Thompson, Jayasena, Davenport, Harrison, & Newman, 2006) realizó un estudio prospectivo en donde de los 145 pacientes que ya había evaluado (especificados en el párrafo anterior), aplica las mismas pruebas neuropsicológicas a 28 pacientes de 5 a 9 meses posterior al trasplante. Encontraron que la prevalencia de deterioro cognitivo (al comparar a los pacientes con la norma) disminuyó sustancialmente a los 6 meses posteriores al trasplante. Todos los pacientes mejoraron en por lo menos dos de las pruebas neuropsicológicas aplicadas. 12 pacientes (43%) mostraron una mejoría en 7 o más de las 9 pruebas aplicadas, 13 (46%) manifestaron mejoría en 5 ó 6 de las pruebas neuropsicológicas y los 3 restantes (11%) mejoraron en al menos 2 de las pruebas. Al analizar los datos a manera de diferencia de medias, encuentra mejorías significativas únicamente en la prueba RAVLT, en donde los pacientes recordaron un promedio de 10 palabras más en los 5 ensayos. Sus resultados sugieren que ocurren mejorías significativas posteriores al trasplante renal únicamente en ciertas pruebas neuropsicológicas y no en todos los dominios cognitivos evaluados y sugieren que las funciones de memoria son especialmente sensibles a la mejoría de la función renal. Sin embargo, aceptan que este patrón diferencial de mejoría se pueda deber a las posibles diferencias en la sensibilidad relativa de las pruebas, esto es, que es probable que las pruebas que utilizaron para valorar memoria hayan resultado ser más sensibles que las utilizadas para valorar atención, concentración y habilidades perceptivo-motoras. Por otro lado, encuentran que

la edad es un factor relacionado con los cambios en el funcionamiento neuropsicológico, esto es, los pacientes con mayor edad se recuperan cognoscitivamente menos que los pacientes más jóvenes. No encontraron asociaciones entre los cambios de los marcadores bioquímicos de la función renal y la función cognoscitiva, situación que atribuyen a un tamaño de la muestra pequeño. Como limitaciones del estudio se encuentran: 1) que no se puede generalizar a otras poblaciones, debido a que su muestra está constituida únicamente por pacientes relativamente sanos, clínicamente estables y bien dializados; 2) la falta de un grupo control que permita determinar los efectos de la práctica que se puede dar como resultado de una administración repetida de pruebas neuropsicológicas; 3) únicamente se realizó un seguimiento a los 6 meses posteriores al trasplante, por lo que se desconoce qué sucede con los pacientes en tiempos posteriores.

Existe otro estudio prospectivo, realizado por Pawar, Rathod, Chaudhury, Saxena, Saldanha, Ryali, & Srivastava (2006) en el que valoraron a 30 pacientes en HD (28 hombres, 2 mujeres, con 39.6 años de edad promedio) 1 mes antes del trasplante y 3 meses después del mismo. Les aplicaron la Batería Neuropsicológica de Luria Nebraska y el WAIS. En el WAIS encuentran posterior al trasplante una menor ejecución en completamiento de dibujos y diseño de bloques, así como un incremento de CI (de 85 a 101). En la Batería de Luria encuentran mejoría en: funciones motoras, habilidad intelectual, lenguaje expresivo y receptivo, memoria y funciones visuales. No encontraron que los niveles de depresión medidos a través de la escala de depresión de Beck correlacionaran con el funcionamiento cognoscitivo en ninguno de los tiempos de evaluación.

En la Tabla 11 se resume la información obtenida de los estudios realizados en adultos que se someten a trasplante renal.

Tabla 11. Estudios de funciones cognitivas en pacientes adultos con trasplante renal.

Autores	Tipo de estudio	Sujetos	Tiempos de evaluación	Pruebas aplicadas	Resultados
Kramer et al., 1996	Longitudinal	15 pacientes (edad 45±13 años, 7 h, 8) VS 45 sanos pareados por edad	12 a 24 hrs después de la HD 14±5 meses después del trasplante renal	Potenciales P300, Trail Making Test y Mini Mental.	Antes del tr: pacientes en HD latencia prolongada y menor amplitud de P300, puntuaciones menores en Trailmaking Test y Mini-mental. Después del trasplante: no diferencias con controles
Griva et al., 2004	Transversal	117 r. renales (25 don. vivos relacionados y 92 don. cadavéricos) 145 en diálisis (77 en HD y 68 en DP).	No especifica	-Trail Making Test Formas A y B -Symbol Digit Modalities Test -Rey Auditory Verbal Learning Test -Grooved Pegboard	En trasplantados: func. normal en todas las áreas; no dif entre los que toman ciclosporina y los de tacrolimus. Los pacientes con trasplante rindieron mejor que los dializados en áreas de atención y memoria verbal.
Griva et al., 2006	Longitudinal	De los 145 del estudio anterior: 28 médicamente estables (44.04 ±12.01 años, 16 h, 12m)	Antes del trasplante y 5-9 meses después del trasplante	-Trail Making Test Formas A y B -Symbol Digit Modalities Test -Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) -Grooved Pegboard	Mejoría significativa en el RAVLT (recordaron un promedio de 10 palabras más en los 5 ensayos) La mejoría se relacionó negativamente con el tiempo en diálisis y la edad
Pawar et al., 2006	Longitudinal	30 en HD (39.6 años, 28h, 2m)	1 mes antes del trasplante 3 meses después del trasplante	-Batería Neuropsicológica de Luria Nebraska -WAPIS	Menor ejecución en completamiento de dibujos y diseño de bloques. Incremento de CI (de 85 a 101) Mejoría en: funciones motoras, habilidad intelectual, lenguaje expresivo y receptivo, memoria, funciones visuales.

Diversos estudios sugieren una elevada presencia de trastornos cognoscitivos en los pacientes con IRC. Lo que se puede resumir a través de esta revisión es:

1) Las causas del deterioro cognoscitivo en el paciente con IRC son multifactoriales y se asocian tanto con la uremia como con el tratamiento sustitutivo y las condiciones comórbidas.

2) Los trastornos cognoscitivos que se presentan en mayor medida son específicamente en áreas de atención, memoria y velocidad de procesamiento y también se ven afectadas las funciones motoras.

3) Los pacientes en diálisis (más específicamente los pacientes en HD) suelen presentar fallas como: atrofia cortical, disminución de la densidad cerebral o hipoactividad, que afectan predominantemente áreas frontales del cerebro. A pesar de conocer esto, aún no se sabe con certeza cuáles alteraciones pueden ser reversibles o forman parte de un daño irreparable a la corteza cerebral.

4) Los pacientes en HD suelen tener mayores fallas cognoscitivas que los que se encuentran en DP y su rendimiento suele ser más fluctuante (generalmente rinden mejor 24 horas después de la misma).

5) Los pacientes con adecuados niveles de diálisis y clínicamente estables presentan en menor medida o no suelen presentar fallas neuropsicológicas significativas.

6) Gran parte de las alteraciones cognoscitivas son revertidas con el trasplante renal.

7) Se evidencia la necesidad de realizar evaluaciones cognoscitivas en los pacientes con IRC y en HD de manera periódica, con la finalidad de detectar a los pacientes en riesgo de presentar deterioro cognoscitivo y desarrollar programas de tratamiento del mismo.

8) Gran parte de lo que se ha concluido con respecto a lo que realmente está sucediendo en el SNC y de la manera en que las alteraciones sistémicas pudieran representar procesos tóxicos en estos pacientes, es especulativo.

A pesar de que es posible extraer estos puntos clave a través de los estudios que ya existen acerca del tema, es importante señalar también las limitaciones que se encontraron en los mismos:

1) Los estudios transversales revisados en general utilizan muestras de estudio pequeñas, lo que disminuye el poder estadístico de sus resultados.

2) Suelen utilizar ya sea pocas pruebas neuropsicológicas, pruebas con poca especificidad o que no son aplicables a población mexicana.

3) Ninguno de los estudios transversales plantea el uso de un grupo control constituido por personas sanas.

4) Existen pocos estudios que valoran el efecto del trasplante renal en las funciones cognitivas. Dos de ellos son estudios transversales, lo que da mayor margen a que factores externos que no puedan controlarse afecten sus resultados. En cuanto a los 3 estudios longitudinales existentes, todos carecen de un grupo control que permita valorar efectos de aprendizaje, además de que las evaluaciones se han realizado hasta los 6 meses posteriores al trasplante. Por otro lado, utilizan pruebas que no se pueden utilizar ni generalizar en población mexicana.

4. METODOLOGÍA

Justificación

A pesar de que existen varios estudios acerca del tema, muchos de éstos tienen limitaciones metodológicas arriba señaladas. Además, muchos de ellos han fallado en controlar otros factores confusores (como la presencia de ansiedad, depresión o somnolencia que pueden afectar el funcionamiento cognoscitivo).

A partir de esto, el presente estudio pretende valorar aspectos cognoscitivos en los pacientes con IRC intentando salvar las diversas fallas metodológicas que se han encontrado en los estudios anteriores. Tomando en cuenta las siguientes variables: 1) muestra más grande, 2) el uso de una batería neuropsicológica completa que cuenta con normas adaptadas a edad y escolaridad para población mexicana, 3) control de factores como: ansiedad, depresión, síntomas psiquiátricos en general, isquemia, somnolencia, 4) uso de un grupo control “privilegiado”, esto es, un grupo de personas que se encuentran en relativamente las mismas condiciones que el paciente, que provienen del mismo medio sociocultural, con escrutinio por parte de médicos especialistas por aparatos y sistemas en donde se concluyó que son sanos, 4) evaluación a los 6 meses y al año.

Se considera que lo obtenido en este estudio proporcionará información útil que podría apoyar los desarrollos teóricos en lo que se refiere al efecto del trasplante en las funciones cognoscitivas.

Planteamiento del problema

Problema general

Es bien conocido que la IRC se asocia a deterioro cognitivo y que las medidas encaminadas a mejorar uremia (entre ellas el trasplante renal), anemia, entre otras, mejorarán el funcionamiento cognitivo de este grupo de pacientes.

¿Cuál será la frecuencia de trastornos cognoscitivos en el paciente con IRC y el impacto del Trasplante Renal exitoso sobre su funcionamiento cognoscitivo?

Problemas específicos

¿Cuál será el perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC?

¿Cuáles son los factores asociados con deterioro del funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes?

¿Habrá cambio en el perfil neuropsicológico de los receptores renales después del proceso de donación, una vez eliminada la uremia?

Hipótesis de Investigación

H01. La frecuencia de trastornos cognoscitivos en los pacientes con IRC será igual a la hallada en controles normales

H1. La frecuencia de trastornos cognoscitivos encontrada en los pacientes con IRC será mayor a la hallada en controles normales.

H02. El funcionamiento cognoscitivo global de los pacientes con IRC se mantendrá igual después del trasplante renal exitoso.

H2. El funcionamiento cognoscitivo global de los pacientes con IRC mejorará después del trasplante renal exitoso.

H03. El perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC no será diferente al de los controles.

H3. El perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC se caracterizará por mayores alteraciones en funciones de atención y ejecutivas que los controles.

H04. Las medidas de funcionamiento renal, la presencia de hipertensión y/o anemia, el tiempo de diálisis y el tipo de diálisis no se asociarán con el deterioro de funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes.

H4. Las medidas de funcionamiento renal, la presencia de hipertensión y/o anemia, el tiempo de diálisis y el tipo de diálisis serán factores asociados con el deterioro de funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes.

Objetivos

Objetivo General

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de trastornos cognoscitivos en el paciente con IRC y el impacto del Trasplante Renal exitoso sobre su funcionamiento cognoscitivo.

Objetivos específicos

1. Caracterizar el perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC.
2. Determinar cuáles son los factores asociados con deterioro del funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes.
3. Determinar si existe un cambio en el perfil neuropsicológico de los receptores renales después del proceso de donación, una vez eliminada la uremia.

Método

Diseño

Este estudio consta de 2 fases:

- La primera será un estudio no experimental, transversal, correlacional.
- La segunda parte será un estudio no experimental, longitudinal, prospectivo.

Población de este estudio. Para la primera fase, se incluyeron a aquellos pacientes con IRC que se encontraban activos en las diferentes consultas de nefrología. La segunda parte incluyó sólo a aquellos pacientes con IRCT que fueron trasplantados durante el desarrollo del estudio.

Lugar de realización. Departamentos de Neurología y Psiquiatría, Nefrología y Metabolismo Mineral y Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

1. PARA LA PRIMERA PARTE (ESTUDIO TRANSVERSAL):

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes ambulatorios con IRC estadios 3, 4 y 5.
- Que continuaran activos en la consulta externa.
- Que aceptaran su inclusión en el estudio y firmaran el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Ceguera o problemas visuales severos no corregidos
- Problemas auditivos, sensoriales o motores que no les permitieran completar las evaluaciones neuropsicológicas

- Retraso mental
- Trastornos neurológicos diagnosticados antes del diagnóstico de IRC
- Neuropatía periférica
- Psicosis o trastornos psiquiátricos mayores

2. PARA LA SEGUNDA PARTE:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con IRCT que se hubieran evaluado en el estudio transversal y que estuvieran programados para trasplante renal.
- Que continuaran activos en la consulta externa.
- Que aceptaran su inclusión en el estudio y firmaran el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Aquellos que solo contaran con la evaluación pre trasplante y que por diversos motivos no fuera posible su evaluación posterior (ya sea por fallecimiento, pérdida de injerto, que se mantuviera en estado urémico o que en el transcurso del estudio desarrollara problemas visuales, auditivos, motores, neuropatía periférica o trastornos psiquiátricos mayores).
- Aquellos que rechazaran continuar en el estudio.

Tamaño de la muestra.

Para el estudio transversal, esperando una prevalencia de 16% de acuerdo a los datos de deterioro cognitivo leve reportados en población general (Palmer, Bäckman, Winblad, Fratiglioni, 2008) utilizando la fórmula de proporciones poblacional, con una tolerancia de $\pm 7\%$ y un nivel de confianza del 95%, el tamaño de la muestra deberá ser de 105 sujetos.

Para la conformación del grupo de estudio a seguir, el tamaño de la muestra se calculó en base a los resultados del estudio transversal. Se utilizó la fórmula para comparación de medias emparejadas y se planteó como una diferencia de medias esperada en la puntuación total del Neuropsi Atención y Memoria de 10 puntos. Se planteó como desviación estándar esperada, aquella obtenida por los controles sanos.

Con una potencia de 80%, el tamaño de la muestra debería ser de 39 sujetos. Con una potencia de 90% de 51 sujetos.

Variables

Variable dependiente: funcionamiento cognoscitivo.

Obtenido a través de las puntuaciones en el Neuropsi Atención y Memoria.

Variable independiente: funcionamiento renal.

Medido a través de la tasa de filtrado glomerular (Levey, 1999): considera edad, sexo, raza, nitrógeno uréico y albúmina sérica y del volumen urinario diario

Variables concurrentes:

- Variables sociodemográficas.

Edad, género y años de escolaridad. Se recolectó la información a través de preguntas directas al paciente.

- Variables clínicas.

Niveles de ansiedad y depresión, medidos a través de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (Zigmond & Snaith, 1983; López-Alvarenga et al., 2002).

Niveles de somnolencia, medidos a través de la Escala de Somnolencia de Epworth (Johns, 1991).

Presencia de datos que sugieran isquemia medidos a través de la escala isquémica de Hachinski (Hachinski, 1975).

Estadio de la enfermedad, codificado con los criterios de la National Kidney Foundation criteria (2002).

Presión arterial, se obtuvo el día de la evaluación neuropsicológica. La hipertensión se definió como una presión sistólica >140 mm Hg, una presión diastólica >90 mm Hg, ó autoreporte de estar tomando tratamiento hipertensivo.

Presencia de anemia, se definió con los umbrales sugeridos por la OMS (World Health Organizations, 2008) o por el autoreporte de tratamiento para anemia.

Presencia de diabetes, definida como niveles de glucose en ayunas ≥ 126 mg/dL ó autoreporte de tratamiento actual para diabetes.

Tiempo en terapia sustitutiva, enfermedad renal de base, comorbilidad, niveles en biometría hemática, tipo de inmunosupresor, pérdida del seguimiento, cambio de modalidad de tratamiento sustitutivo, tipo de donador.

Procedimiento

Para la primera fase, se incluyeron pacientes con IRC activos en las diferentes consultas de nefrología. Éstos fueron captados en dicha consulta, que está a cargo del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Aquí se detectan aquellos pacientes que ameritan terapia sustitutiva de la función renal y en caso de interesarse, se les envió a valoración neuropsicológica. Para los que se encontraban en HD, se cuidó que la evaluación se realizara 24 horas después de completar su diálisis, pues se ha observado que éste es el tiempo en que las funciones cognitivas se encuentran en mejores condiciones durante el ciclo de tratamiento de diálisis (Lewis et al., 1980).

A todos los pacientes se les aplicaron los instrumentos que abajo se describen. En lo que se refiere a la aplicación de los instrumentos, se hizo un diseño de cuadro latino para descartar que el orden de aplicación de las pruebas influyera en los resultados.

La segunda parte incluyó solo aquellos pacientes con IRC que fueron trasplantados durante el desarrollo del estudio. Para ello, se captó a aquellos pacientes que habían terminado el protocolo para trasplante renal de donador vivo propio del Instituto y se aplicaron los instrumentos en un lapso de tiempo de una semana antes de la cirugía, mientras se encuentran en espera de ésta. Posteriormente se hizo la misma evaluación 6 meses y un año después del trasplante.

Por otro lado, se invitó a los donadores de los pacientes en espera de donador vivo a participar como controles sanos, éste es un grupo de controles privilegiado ya que para ser donadores renales deben pasar por pruebas estrictas en donde se descartan trastornos médicos y/o psiquiátricos.

Los pacientes fueron reclutados de Enero del 2006 a Agosto del 2008.

Instrumentos de medición

- Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et al., 2007).
 - o Incluye pruebas que evalúan en detalle diferentes tipos de atención entre los que se encuentran la orientación, la atención selectiva, sostenida y el control atencional; así como tipos y etapas de memoria incluyendo

memoria de trabajo, y memoria a corto y largo plazo para material verbal y visoespacial.

- Los reactivos están adaptados a la población hispanohablante y se pueden utilizar en población analfabeta
 - Tiene normas obtenidas en población mexicana, considerando 9 niveles de edad (6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-30, 31-55, 56-64, 65-85) y tres niveles de escolaridad (0-3 años, 4-9 años y más de 10 años de estudios).
 - Tiempo de administración: 50 a 60 minutos en poblaciones sin patología y 80 a 90 minutos en población con trastornos cognoscitivos.
 - Se obtienen puntuaciones estandarizadas para los subtests individuales, así como tres índices: uno de Atención y Funciones Ejecutivas, uno de Memoria y un índice global denominado Total Atención y Memoria.
- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) (Zigmond & Snaith, 1983; López-Alvarenga, et al., 2002).
- Creado para la medición de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes que asisten a un hospital de medicina general, sin patología psiquiátrica aparente.
 - Su contenido se refiere más a los síntomas psicológicos que a los somáticos de la ansiedad y depresión, considerando como la característica psicopatológica central de la depresión el estado antihedonista de los pacientes y las manifestaciones propias de la ansiedad generalizada.
 - Autoaplicable.
 - Ha mostrado razonable reproducibilidad y exactitud diagnóstica.
- Escala de Somnolencia de Epworth (ESE) (Johns, 1991).
- Método simple y subjetivo para medir el nivel general de somnolencia diurna o la propensión de sueño en adultos.
 - Cuestionario breve, autoadministrable.
 - Puntuación total correspondiente a la posibilidad de dormirse en ocho situaciones habituales de la vida diaria, puntuándose cada una de ellas de 0 a 3, dependiendo de la posibilidad de dormirse:

- Se considera positivo si es mayor de 11.
- La escala isquémica de Hachinski. (Hachinski, 1975).
 - Se utiliza para el diagnóstico de la demencia multi-infarto.
 - Se consideran 13 aspectos relacionados con demencia multi-infarto y a cada uno de ellos se les asigna 1 o 2 puntos. Los pacientes con puntaje mayor de 7 tienen una alta probabilidad de demencia multi-infarto.
 - Para el presente estudio, se utilizará una versión abreviada con un punto de corte de 4.
 - Diversos estudios han demostrado que esta escala tiene una elevada sensibilidad y especificidad (70% - 80%) para diferenciar los casos "puros" de enfermedad de Alzheimer y de demencia multi-infarto. Sin embargo, su sensibilidad es pobre (17% - 50%) para el diagnóstico de pacientes con formas de demencia mixta.

Además, se revisó el expediente clínico de cada paciente y donador, obteniendo información acerca de: etiología de la IRC, historia de tratamiento, modalidad de diálisis, comorbilidades, niveles de presión arterial y estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, niveles séricos de sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, albúmina, así como el volumen urinario diario). Se intentó que toda la información de laboratorio fuera la más cercana al día de la evaluación neuropsicológica.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, apoyados en medidas de proporción, de tendencia central y de dispersión.

En caso de comparar 2 grupos (diálisis vs trasplante; IRC vs donadores; con HTA vs sin HTA; con diabetes mellitus vs sin diabetes mellitus) se utilizó Chi cuadrada en variables categóricas y t de Student ó U de Mann Withney en variables continuas.

Para determinar si la edad, escolaridad, o las puntuaciones en el HAD o escala de somnolencia fueron significativamente diferentes en los diferentes estadios de IRC o modalidades de tratamiento, se utilizó la prueba ANOVA de una vía. Para el análisis post-hoc se utilizó la corrección de Bonferroni para varianzas iguales ó la de Games-

Howell para varianzas diferentes. Se realizó análisis de covarianza (ANCOVA) para comparar el funcionamiento neuropsicológico entre los grupos.

Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson entre las variables concurrentes y las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas. Las variables utilizadas para las correlaciones fueron: 1) variables relacionadas con la función renal (tiempo con IRC, niveles de BUN y creatinina sérica, TFG, volumen urinario diario); 2) variables relacionadas con el tratamiento (tiempo en diálisis); 3) variables relacionadas con factores de riesgo cardiovascular (presión sistólica, presión diastólica, colesterol total, HDL y LDL); y 4) variables relacionadas con el estatus nutricional (hematocrito).

Con la finalidad de determinar los factores asociados al funcionamiento cognoscitivo, se realizó un análisis de regresión múltiple jerárquico, tomando como variable independiente el funcionamiento renal e integrando en los siguientes pasos todas las covariables que estuvieron correlacionadas de manera significativa con la variable dependiente. La variable dependiente fue el funcionamiento cognoscitivo. Para evitar problemas de multicolinealidad, cuando dos o más variables se asociaron fuertemente entre ellas, se eligió para ingresar al análisis de regresión a la variable más fuertemente asociada con la variable dependiente. Se utilizó el método Enter en cada bloque.

Con el fin de analizar el cambio en las funciones cognoscitivas a través del tiempo se realizó un análisis de varianza con medidas repetidas (modelo de un factor), definiendo como el factor intra-sujetos la variable *tiempo de evaluación* (los resultados obtenidos en las evaluaciones neuropsicológicas en 3 tiempos: antes del trasplante, 6 meses después del trasplante y 1 año después del trasplante). Se contrastó la hipótesis nula referida al efecto del factor tiempo para cada una de las puntuaciones globales del Neuropsi Atención y Memoria y de las subpuntuaciones del mismo.

Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 10.0 (SPSS Inc., 1999) y el programa EPIDAT 3.0 (Hervada, Santiago, Vázquez, Castillo, Loyola, & Silva, 2004).

5. RESULTADOS

Primera fase del estudio (parte transversal).

Para la primera fase del estudio, se invitó a participar a un total de 123 pacientes de la consulta externa (de los cuales accedieron a participar 78) y a 44 pacientes que se encontraban en hospitalización espera del trasplante (de los cuales aceptaron 42). De 44 donadores invitados, aceptaron participar 42.

Se valoró a un total de 41 controles sanos y 120 pacientes con IRC, de los cuales 53% (64) pertenecían al género femenino. En promedio, el grupo de estudio tuvo 62.19 ± 60.05 (1-312) meses con la IRCT (Mediana=48) y 18.17 ± 24.66 (0-96) meses con el tratamiento sustitutivo (Mediana=5.5). 40 (33.33%) pacientes se encontraban con tratamiento de DP, 37 (30.8%) en HD y 43 (35.8%) no se encontraban en diálisis.

La etiología de la IRC se clasificó en: desconocida en 43 pacientes (36%), glomerulonefritis secundarias en 35 (29%), túbulo intersticial en 22 (18%), glomerulonefritis primarias en 14 (12%) y nefrosclerosis hipertensiva en 6 (5%). Los dos principales trastornos médicos asociados con la IRCT fueron la hipertensión arterial (en 83.3% de los pacientes) y la anemia (en 55.8% de los mismos). Ambos trastornos estaban controlados con tratamiento farmacológico. En la tabla 12 se presentan las características descriptivas de la muestra total, así como las puntuaciones obtenidas en las escalas de ansiedad, somnolencia e isquemia.

Resultados del Neuropsi Atención y Memoria para el grupo total

Un análisis de varianza mostró que el hecho de pertenecer al grupo de IRC tuvo un efecto significativo en las puntuaciones del índice Total Atención y Memoria, aún después de controlar los efectos de la edad, depresión y puntuación en somnolencia $F(4, 158) = 5.13, p = 0.025$. Los pacientes con IRC mostraron puntuaciones menores en el Total Atención y Memoria ($M = 94.31, DE = 18.00$) que en el grupo control ($M = 100.1, DE = 13.99$). El grupo de IRC también mostró puntuaciones menores ($M = 93.10, DE = 16.96$) que el grupo control ($M = 100.2, DE = 13.85$) en el índice de Atención y funciones Ejecutivas $F(4, 158) = 4.83, p = 0.03$. El grupo control ($M = 100.25, DE = 13.21$) no difirió significativamente del grupo IRC ($M = 96.99, DE = 18.26$) en la puntuación del índice de Memoria $F(4, 158) = 2.46, p > 0.05$.

El análisis individual del desempeño neuropsicológico del grupo total de pacientes con IRC reveló que 77% ($n = 92$) de la muestra presentó puntuaciones dentro del rango normal, pero que el 23% ($n = 28$) mostró alteraciones moderadas. Estos

individuos presentaron alteraciones en el área de Atención y Funciones Ejecutivas, en donde 28.3% (n=34) de los pacientes con IRC mostraron una alteración de leve a moderada y 4.2% (n=5) una alteración severa. En la puntuación total de memoria el 18.3% (n=22) de los pacientes mostraron una alteración de leve a moderada y 5.8% (n=7) una alteración severa.

Tabla 12. Características de los grupos de estudio

	Controles sanos (n=41)		Pacientes con IRC (n=120)	
	M±DE	N (%)	M±DE	N (%)
Género (femenino)		27 (66%)		64 (53%)
Edad (años)	34.32±10.70		37.38±12.39	
Escolaridad (años)	12.07±3.69		11.50±3.81	
Tiempo con IRC (meses)			62.19±60.05 (1-312)	
Modalidad de dialysis				
Diálisis peritoneal				40 (33.3%)
Hemodiálisis				37 (20.8%)
Sin dialysis				43 (35.8%)
Tiempo en dialysis (meses)			18.17±24.66 (0-96)	
Etiología de la IRC				
Desconocida				43 (36%)
Glomerulonefritis secundaria				35 (29%)
Nefritis tubulointersticial				22 (18%)
Glomerulonefritis primaria				14 (12%)
Nefrosclerosis hipertensiva				6 (5%)
Principales comorbilidades				
Hipertensión				100 (83.3%)
Anemia				67 (55.8%)
Diabetes				25 (20.8%)
Peso (kg)	64.89±8.68		61.24±10.64	
Presión sistólica (mmHg)	109.15±10.48		129.61±21.18**	
Presión diastólica (mmHg)	68.83±8.12		80.1±13.93**	
BUN (mg/dL)	10.95±2.86		48.83±23.24**	
Creatinina sérica (mg/dL)	0.79±0.16		7.23±5.32**	
TFG (ml/min/1.73m ²)	102.02±20.29		18.75±21.21**	
Volumen urinario diario (ml)	2148.7±648.9		829.2±803.6**	
Glucosa (mg/dL)	87.44±13.87		93.9±38.78	
Hematocrito (%)	41.89±5.64		34.55±9.65**	
Colesterol (mg/dL)	182.05±28.31		185.67±63.43	
HDL (mg/dL)	44.71±14.02		39.72±13.63	
LDL (mg/dL)	112.57±22.58		115.76±37.39	
Puntuación de ansiedad en HAD	5.49±2.80		6.48±3.85	
Puntuación de depresión en HAD	3.34±2.60		4.65±3.22*	
Esc. de somnolencia de Epworth	5.68±3.87		8.01±4.85**	
Escala isquémica de Hachinski	0.51±0.52		2.77±1.46**	

Variables continuas expresadas en medias (desviaciones estándar) con valores de P calculados con pruebas T para muestras independientes. Variables categóricas expresadas con tamaño de muestra (porcentajes) con valores P calculados con χ^2 . * p<0.05, **p<0.01
 IRC, insuficiencia renal crónica; BUN, nitrógeno uréico en sangre; TFG, tasa de filtración glomerular estimada; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; HAD, Escala de ansiedad y depresión hospitalaria.

Resultados del Neuropsi Atención y Memoria dividiendo de acuerdo con indicadores de severidad de la IRC

Para fines de análisis, se dividió la muestra de acuerdo con el grado de IRC. Las características descriptivas de acuerdo con este criterio se muestran en la Tabla 13. Los pacientes con IRC grado 3 y 4 se unieron para propósitos de análisis ya que no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Debido a que las puntuaciones de depresión en el HAD y las de somnolencia fueron diferentes entre los grupos, se controlaron estadísticamente para análisis subsecuentes. Se puede notar que los pacientes con IRC estadio 5, mostraron mayor proporción de anemia que los de estadios 3 y 4. Los estadios 3 y 4 presentaron mayor proporción de diabetes que los de estadio 5.

Tabla 13. Características descriptivas de los grupos de estudio clasificados de acuerdo con el grado de IRC.

	A	B	C	
	Controles Sanos	Estadios 3 y 4	Estadio 5	
	(n=41)	(n=37)	(n=83)	
Género	14M, 27F	14M, 23F	41M, 42F	
Edad (años)	34.32±10.70	42.43±11.20	35.31±12.32	*B>A,C
Escolaridad (años)	12.07±3.69	12.17±4.80	11.22±3.31	
Tiempo con IRC (meses)		56.94±53.51	64.29±62.65	
Etiología de la IRC				
Desconocida		7 (18.92%)	36 (43.37%)	
Glomerulonefritis secundaria		14 (37.84%)	21 (25.30%)	
Nefritis tubulointersticial		7 (18.92%)	15 (18.07%)	
Glomerulonefritis primaria		6 (16.22%)	8 (9.64%)	
Nefrosclerosis hipertensiva		3 (8.1%)	3 (3.61%)	
Principales comorbilidades				
Hipertensión		29 (78.38%)	71 (85.54%)	
Anemia		7 (18.91%)	60(72.28%)**	
Diabetes		13 (35.13%)	12 (14.46%)*	
Puntuación de ansiedad en HAD	5.49±2.80	7.03±4.0	6.26±3.79	
Puntuación de depresión en HAD	3.34±2.60	5.11±3.29	4.46±3.19	*B>A
Esc. de somnolencia de Epworth	5.68±3.87	7.74±4.86	8.12±4.87	*C>A
Escala isquémica de Hachinski	0.51±0.52	2.86±1.33	2.73±1.52	**B,C>A

* p<0.05, **p<0.01

Se encontró un efecto significativo del estadio de enfermedad en la puntuación Total Atención y Funciones Ejecutivas [F (2, 153)=4.85, $p<.01$, η^2 parcial=.06], el Total Memoria [F (2, 153)=3.81, $p<.05$, η^2 parcial=.05] y en el Total Atención y Memoria [F (2, 153)=5.27, $p<.01$, η^2 parcial=.07] después de controlar para edad, depresión y somnolencia. En la tabla 14, se presentan las puntuaciones obtenidas en el índice de Atención y Funciones Ejecutivas, el índice de Memoria y el índice de Atención y Memoria para los controles, los pacientes con IRC grado 3 y 4 y los pacientes con IRCT (grado 5). Se puede observar que este último grupo (IRCT) presentó puntuaciones significativamente más bajas que los controles. No se encontraron diferencias entre los controles y pacientes en grado 3 y 4 de IRC.

Tabla 14. Puntuaciones globales obtenidas en el Neuropsi Atención y Memoria

	A Controles sanos (n=41)	B Grado 3 y 4 (n=37)	C Grado 5 (n=83)	
Total Atención Y Funciones Ejecutivas	100.76±13.99	97.64±18.41	91.20±15.92	**A>C
Total Memoria	100.95±13.86	102.54±16.56	93.06±18.27	* A>C * B>C
Total Atención Y Memoria	100.95±14.66	101.19±17.18	91.29±17.52	**A>C **A>B

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Si se analizan los datos a manera de proporciones, se puede notar que los pacientes con IRC grado 5 tienen significativamente mayor frecuencia de deterioro leve a moderado en el índice global (Total Atención y Memoria) y existe una clara tendencia a que presenten mayor proporción de deterioro (ya sea leve a moderado e incluso severo) en los índices de Atención y Funciones Ejecutivas y de Memoria. Los datos se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Frecuencia de pacientes que cumplen las diferentes clasificaciones del Neuropsi Atención y Memoria, de acuerdo al grado de IRC

AREA	Clasificación	Control	Grado 3 y 4	Grado 5	Sig.
Atención y Funciones Ejecutivas	Normal	36	27	54	0.06
	Deterioro Leve a Moderado	5	7	27	
	Deterioro severo		1	4	
Memoria	Normal	36	30	61	0.07
	Deterioro Leve a Moderado	5	5	17	
	Deterioro severo			7	
Atención y Memoria	Normal	37	29	63	0.05
	Deterioro Leve a Moderado	4	6	14	
	Deterioro severo			8	

El análisis de las subpruebas reveló que el grupo de IRCT obtuvo puntajes significativamente más bajos que la población control y que los pacientes con IRC grado 3 y 4 en las tareas de: fluidez verbal semántica y fonológica, funciones motoras, Stroop (número de aciertos y tiempo de ejecución), memoria inmediata y evocada de palabras, y pares de palabras y en la memoria inmediata de historias (Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Puntuaciones en las subescalas de Atención y Funciones Ejecutivas del Neuropsi Atención y Memoria

ÁREA	SUBESCALAS	A Controles (n=41)	B Grado 3/4 (n=37)	C Grado 5 (n=83)	
ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	Orientación espacio, tiempo y persona	9.90±2.54	9.89±2.23	9.49±3.01	
	Dígitos en progresión	8.45±2.50	8.92±2.53	7.93±2.73	
	Cubos de Corsi progresión	9.57±2.61	9.38±3.43	9.30±2.84	
	Detección visual	10.02±3.22	9.78±2.94	8.71±3.19	
	Detección de dígitos	10.60±2.71	9.76±2.92	9.43±3.29	
	Series Sucesivas	8.86±2.86	8.54±3.22	9.02±3.03	
	Formación de categorías	10.92±2.87	11.05±3.81	10.25±3.69	
	Fluidez verbal semántica	10.33±2.85	11.46±3.03	9.69±3.15	B>C
	Fluidez verbal fonológica	9.48±3.10	10.21±2.60	8.48±2.39	B>C
	Fluidez no verbal	9.41±2.90	9.22±2.66	8.67±2.57	
	Funciones motoras	11.07±2.76	9.29±2.91	9.21±3.08	A>B,C
	Stroop tiempo interferencia	10.63±2.14	10.11±2.93	9.50±2.26	A>C
Stroop aciertos interferencia	8.54±2.63	7.26±3.55	6.82±2.96	A>C	

Tabla 17. Puntuaciones en las subescalas de Memoria del NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA

ÁREA	SUBESCALAS	A Cont (n=41)	B Grado 3/4 (n=37)	C Grado 5 (n=83)	
MEMORIA	Dígitos en regresión	9.00±2.39	8.51±3.03	8.12±2.47	
	Cubos de Corsi regresión	10.26±2.99	9.76±2.59	9.61±3.30	
	Memoria verbal codificación	11.40±2.47	10.62±3.08	9.51±2.79	A>C
	Pares asociados codificación	10.17±2.45	10.86±3.61	8.81±3.14	B>C
	Promedio historias codificación	10.57±2.83	10.62±3.35	8.90±3.13	A,B>C
	Figura de Rey codificación	10.26±2.39	10.32±2.70	9.84±2.85	
	Caras codificación	10.47±2.37	10.22±2.53	9.40±3.31	
	Memoria verbal espontánea	10.45±2.28	10.56±2.53	9.51±2.94	
	Memoria verbal por claves total	10.80±2.48	10.78±2.80	9.45±3.14	A>C
	Memoria verbal reconocimiento	9.78±3.30	10.81±2.28	9.54±3.08	
	Pares asociados evocación	10.50±2.27	10.08±3.72	8.54±3.30	A,B>C
	Promedio historias evocación	10.47±3.54	10.59±3.48	9.13±3.14	
	Figura de Rey evocación	9.45±3.15	10.64±2.92	9.22±3.33	
	Identidad de caras	9.97±2.67	9.37±2.16	9.54±2.79	

Resultados del Neuropsi Atención y Memoria de acuerdo con la modalidad terapéutica

Con el fin de determinar si el tipo de tratamiento afectó diferencialmente el perfil cognoscitivo, se comparó a los pacientes en: 1) controles sanos, 2) sin diálisis, 3) pacientes en DP y 4) pacientes en HD. Los datos descriptivos de los subgrupos se presentan en la Tabla 18 en donde se puede observar que los pacientes sin diálisis tienen mayor edad que los otros grupos ($p < 0.05$) y hay una tendencia a que en los grupos de tratamiento de diálisis haya mayor proporción de hombres que de mujeres. La anemia fue más prevalente en los pacientes en HD. Los pacientes en DP mostraron mayor proporción de diabetes. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere al grado de ansiedad o depresión. Los pacientes sin diálisis mostraron mayor somnolencia que los controles. Todos los grupos de tratamiento mostraron relativamente la misma calificación en la escala de isquemia, que fue significativamente más alta que los controles.

Tabla 18. Características descriptivas de los grupos de estudio al dividirlos de acuerdo al tratamiento de diálisis.

	A	B	C	D	
	Control	Sin diálisis	DP	HD	
	(n=41)	(n=43)	(n=40)	(n=37)	
Género	14M, 27F	13M, 30F	20M, 20F	23M, 14F	*
Edad (años)	34.32±10.70	42.12±11.80	34.50±11.54	35.00±12.62	*B>A,C,D
Escolaridad (años)	12.07±3.69	11.86±4.50	11.30±3.20	11.30±3.59	
Tiempo con IRC (meses)		54.57±53.55	71.94±66.38	60.30±60.03	
Etiología de la IRC					
Desconocida		8 (18.60%)	17 (42.50%)	18 (48.65%)	
Glomerulonefritis secundaria		15 (34.88%)	11 (27.5%)	9 (24.32%)	
Nefritis tubulointersticial Glomerulonefritis primaria		10 (23.25%)	5 (12.5%)	7 (18.92%)	
Nefrosclerosis hipertensiva		7 (16.28%)	4 (10%)	3 (8.1%)	
Principales comorbilidades		3 (6.98%)	3 (7.5%)	0	
Hipertensión		34 (79.07%)	33 (82.5%)	33 (89.19%)	
Anemia		14 (32.56%)	27 (67.5%)	26 (70.27%)	* D>B
Diabetes		14 (32.56%)	7 (17.5%)	4 (10.81%)	* B>D
Punt. Ansiedad en HAD	5.49±2.8	6.44±3.78	6.65±3.56	6.35±4.31	
Punt. Depresión en HAD	3.34±2.6	4.98±3.19	4.55±3.13	4.38±3.39	
Esc. Somnolencia Epworth	5.68±3.87	8.37±4.94	7.67±5.09	7.95±4.59	* B>A
Escala isquémica de Hachinski	0.51±0.52	2.88±1.27	2.50±1.60	2.92±1.52	**B,C,D>A

*p<0.05, ** p<0.01

En la tabla 19, se presentan las puntuaciones obtenidas en el índice de Atención y Funciones Ejecutivas, el índice de Memoria y el índice de Atención y Memoria para cada uno de los subgrupos. Se hizo un análisis de covarianza para controlar los efectos de la edad y de las puntuaciones en somnolencia y Hachinski. Se encontró un efecto significativo de la intervención terapéutica en la puntuación Total Memoria $F(3, 153)=3.84$, $p<.05$, η^2 parcial=.07 y en el Total Atención y Memoria $F(3, 153)=3.83$, $p<.05$, η^2 parcial=.07. El grupo en hemodiálisis tiene puntuaciones significativamente más bajas que los controles sanos y los pacientes sin diálisis en el índice de Memoria.

Tabla 19. Puntuaciones globales obtenidas en el NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA al dividirlos de acuerdo al tratamiento de diálisis.

	A Control (n=41)	B Sin diálisis (n=43)	C DP (n=40)	D HD (n=37)	
Total Atención y Funciones Ejecutivas	100.39±13.9	96.46±17.06	91.87±16.79	90.78±16.74	
Total Memoria	100.56±13.2	100.48±15.5	97.00±18.44	89.32±19.37	*A,B>D
Total Atención y Memoria	100.48±14.0	99.18±15.77	94.20±19.04	88.62±17.86	*A,B>D

*p<0.05

El análisis individual reveló que no existieron diferencias en la proporción de personas que presentaron alteraciones en el índice de Atención y Funciones Ejecutivas entre los diferentes subgrupos. Sin embargo, en los grupos en diálisis (tanto en DP como en HD), se encontró una mayor proporción de alteraciones en el índice de Memoria en un 30% (n=23) de los casos) al compararlos con los pacientes sin diálisis, que presentaron alteraciones en esta área en un 14% (n=6) de los casos. Es importante destacar que un mayor número de pacientes en HD presentaron alteraciones clasificadas como severas al compararlos con los pacientes en DP (16% [n=6] vs .03%, [n=1] respectivamente, p<0.05) (Ver Tabla 20).

Tabla 20. Frecuencia de pacientes que cumplen las diferentes clasificaciones del Neuropsi Atención y Memoria, de acuerdo al tipo de tratamiento

ÁREA	Clasificación	Control	Sin diálisis	DP	HD	Sig.
Atención y FE	Normal	36	33	24	24	0.101
	Deterioro Leve a Moderado	5	8	14	12	
	Deterioro severo	0	2	2	1	
Memoria	Normal	36	37	28	26	0.002
	Deterioro Leve a Moderado	5	6	11	5	
	Deterioro severo			1	6	
Atención y Memoria	Normal	37	36	30	26	0.223
	Deterioro Leve a Moderado	4	6	7	7	
	Deterioro severo		1	3	4	

Al comparar el perfil neuropsicológico obtenido por los pacientes de cada uno de estos subgrupos, se encontraron puntajes significativamente más bajos entre el grupo HD y el grupo control en las subpruebas de dígitos en regresión, memoria verbal inmediata de palabras e historias y en la evocación de pares de palabras e historias. Tanto los pacientes sin diálisis como con DP, puntuaron significativamente más bajos que los controles en las funciones motoras (Tablas 21 y 22).

Tabla 21. Puntuaciones en las subescalas de Atención y Funciones Ejecutivas del NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA, de acuerdo al tipo de tratamiento.

ÁREA	SUBESCALAS	A Control (n=41)	B Sin diálisis (n=43)	C Diálisis Peritoneal (n=40)	D Hemodiálisis (n=37)	
ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	Orientación espacio, tiempo y persona	6.95±0.22	6.91±0.29	6.93±0.27	6.78±0.42	
	Dígitos en progresión	5.24±0.89	5.23±1.02	5.10±0.84	4.89±0.97	
	Cubos de Corsi progresión	5.44±0.98	5.28±1.30	5.55±1.01	5.30±0.94	
	Detección visual	18.17±3.83	16.74±4.43	16.90±4.44	15.51±4.66	
	Detección de dígitos	9.48±0.97	9.44±1.86	9.32±0.88	8.75±1.68	
	Series Sucesivas	1.32±1.17	1.44±1.30	1.43±1.20	1.38±1.32	
	Formación de categorías	18.76±4.68	18.19±5.89	17.43±5.83	18.14±5.85	
	Fluidez verbal semántica	22.07±5.29	22.02±4.93	21.45±6.37	19.89±5.46	
	Fluidez verbal fonológica	14.15±5.31	14.95±4.42	12.98±4.31	12.08±4.20	* B>D
	Fluidez no verbal	13.24±4.83	11.95±4.93	11.45±4.63	12.54±6.17	
	Funciones motoras	19.04±1.13	18.04±1.67	18.22±1.51	18.35±1.56	* A>B,C
	Stroop tiempo interferencia	37.00±9.36	42.40±15.87	43.00±12.58	43.84±11.04	
	Stroop aciertos interferencia	34.12±1.24	33.43±1.32	32.15±5.14	33.13±2.08	

* p<0.05

Tabla 22. Puntuaciones en las subescalas de Memoria del NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA, de acuerdo al tipo de tratamiento.

ÁREA	SUBESCALAS	A Control (n=41)	B Sin diálisis (n=43)	C Diálisis Peritoneal (n=40)	D Hemodiálisis (n=37)	
MEMORIA	Dígitos en regresión	3.78±1.26	3.40±0.98	3.60±0.87	3.11±0.91	*A>D
	Cubos de Corsi regresión	5.17±1.16	4.72±0.77	5.20±1.16	4.73±1.10	
	Memoria verbal codificación	7.76±1.24	7.05±1.33	7.18±1.57	6.68±1.43	*A>D
	Pares asociados codificación	7.15±2.37	6.40±2.78	6.98±2.83	5.92±2.30	
	Promedio historias codifica	10.04±2.20	8.89±3.10	9.53±2.71	8.25±2.71	*A>D
	Figura de Rey codificación	33.18±3.35	33.25±2.35	32.88±3.64	32.12±4.48	
	Caras codificación	3.80±0.51	3.79±0.47	3.78±0.48	3.46±0.84	
	Memoria verbal espontánea	7.98±2.30	7.51±2.00	7.75±2.45	6.86±2.35	
	Memoria verbal por claves total	8.29±2.16	7.84±2.14	7.88±2.37	7.22±2.48	
	Memoria verbal reconocimie	10.10±1.79	10.05±1.73	9.90±2.56	9.54±1.66	
	Pares asociados evocación	8.95±2.60	7.63±3.31	8.25±3.21	6.86±2.94	*A>D
	Promedio historias evocación	9.24±2.57	8.11±3.14	8.97±2.88	7.37±2.72	*A>D
	Figura de Rey evocación	20.16±5.95	21.06±5.53	19.62±6.05	19.66±7.29	*B>C
	Identidad de caras	1.29±0.75	10.5±0.75	1.30±0.69	10.8±0.68	

Resultados en el Neuropsi Atención y Memoria basados en comorbilidades.

Se compararon los perfiles neuropsicológicos de los pacientes dividiéndolos de acuerdo con la presencia o ausencia de hipertensión, anemia y diabetes. No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de aquellos que presentaban o no diabetes o hipertensión. Sin embargo, los pacientes con anemia mostraron puntuaciones menores en el Total Memoria $M=91.49$, $DE=16.95$ al compararlos con aquellos sin anemia $M=101.51$, $DE=16.72$, $t(128)=3.07$, $p=0.003$, así como el el Total atención y Memoria ($M=90.14$, $SD=18.27$ vs $M=99.57$, $SD=16.37$), $t(128)=2.92$, $p=0.004$. No se encontraron diferencias en el índice de Atención y funciones Ejecutivas relacionado con la presencia o ausencia de anemia. Con la finalidad de determinar si estas diferencias pueden ser explicadas por otras diferencias grupales, se realizaron análisis bivariados par aver si en alguna otra variable presentaban diferencias los pacientes con anemia comparados con los que no tienen. Se encontraron diferencias en escolaridad, tipo de dialysis y estadio de IRC, por lo que estas variables se metieron como covariables en un análisis de covarianza subsecuente. De acuerdo con éste, el efecto de pertenecer al grupo de anemia fue significativo para el índice de Memoria aún después de controlar

para estas covariables $F(1, 118)= 4.97$, $p=0.028$ pero no fue significativo para el índice Total Atención y Memoria $F(1, 118)=3.15$, $p=0.079$.

Variables médicas y fisiológicas

En el Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), mayor proporción de pacientes ($p=0.03$) presentaron síntomas de ansiedad (46/38.3%) que los donadores sanos (8/19.5%). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la proporción de sintomatología depresiva, encontrándose que 35 (29.2%) pacientes cruzaron el punto de corte para depresión vs 6 (14.6%) de donadores que presentaron síntomas depresivos ($p=0.07$). No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones de ansiedad y/o depresión y las puntuaciones globales del Neuropsi Atención y Memoria.

En cuanto a la Escala de Somnolencia de Epworth, 35 (29.2%) pacientes cruzaron el punto de corte planetado por la escala vs 6 (14.6%) controles ($p=0.065$). El grado de somnolencia tampoco se asoció con el funcionamiento cognoscitivo global.

35 (29.2%) pacientes cruzaron el punto de corte de la Escala Isquémica de Hachinski, vs 6 (14.6%) de los donadores. La diferencia en las proporciones no fue significativa ($p=0.065$). Se encontró una correlación de $r=-0.183$, $p=0.034$ entre el Total Atención y Funciones Ejecutivas y el total obtenido en la Escala de Hachinski

Se realizaron correlaciones bivariadas entre las variables médicas y fisiológicas y la puntuación total del Neuropsi Atención y Memoria incluyendo tanto a los pacientes como a los controles. Se encontraron asociaciones significativas (controlando para edad, somnolencia y depression) entre el Total Atención y Memoria y el volumen urinario diario ($r=0.285$, $p<0.01$), presión sistólica ($r = -0.201$, $p<0.05$), la tasa de filtración glomerular ($r=0.22$, $p<0.01$), el peso ($r=0.196$, $p<0.05$) y el tiempo en tratamiento de diálisis ($r=-0.193$, $p<0.05$). Por medio de un análisis de regression jerárquica se buscó predecir la puntuación de todos los participantes (integrando tanto a pacientes como a controles) en el Total Atención y Memoria. Se obtuvo un modelo que integró a las variables volume urinario diario, presión sistólica y peso ($R^2 = 0.112$, $F=[1, 145] =6.11$, $p<0.01$; Tabla 23). La variable con mayor peso dentro del modelo fue la de volumen urinario diario ($\beta=0.20$, $p<0.001$), seguida de la presión sistólica ($\beta=-0.18$, $p<0.05$) y el peso ($\beta=0.17$, $p<0.05$).

Tabla 23. Análisis de regresión lineal jerárquica múltiple y la predicción del índice Total Atención y Memoria.

	b	DEb	β
Paso 1			
Constante	90.36	2.18	
Volumen urinario diario	.004	.001	.27 ***
Paso 2			
Constante	104.35	8.75	
Volumen urinario diario	.004	.001	.23 **
Presión sistólica	-.104	.063	-.17*
Paso 3			
Constante	94.44	10.12	
Volumen urinario diario	.003	.001	.20***
Presión sistólica	-.12	.063	-.18*
Peso	.204	.108	.17*

$R^2=.073$ para el Paso 1; $\Delta R^2=.017$ para el Paso 2, $\Delta R^2=.112$ para el Paso 3 ($p<.05$).

* $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$

Por otro lado, se dividió al grupo de estudio clasificando el origen de la IRC dentro de dos etiologías: Local (cuando la IRC se debe a un daño exclusivo al riñón) o Sistémica (cuando la IRC es consecuencia de una alteración sistémica; ej: Diabetes, Lupus, Hipertensión). Se encontró que no hubo diferencias entre los grupos en lo que respecta a las puntuaciones cognitivas globales.

Segunda fase del estudio (parte longitudinal).

Para esta segunda fase, se valoró únicamente a aquellos pacientes que se encontraban en hospitalización en espera del trasplante renal, así como a sus donadores. La Tabla 24 muestra las características descriptivas de ambos grupos de estudio antes de realizarse el trasplante renal. Se encontró que hubo una mayor proporción de mujeres en el grupo de donadores (grupo control) que en el grupo de estudio. No hubo diferencias entre los grupos en los niveles previos de ansiedad, depresión o somnolencia. Sin embargo, la calificación en Hachinski fue significativamente mayor en el grupo de pacientes. De los 42 pacientes que accedieron a realizar la evaluación, únicamente 28 regresaron a la evaluación de los 6 meses posterior al trasplante (tiempo 2) y 15 a la

evaluación del año (tiempo 3). De los 41 donadores que accedieron a hacer la evaluación, 22 regresaron a la evaluación post 6 meses y 10 a la evaluación post 1 año.

Tabla 24. Características descriptivas de los grupos de estudio pre-trasplante renal.

	Controles sanos (n=41)		Candidatos a trasplante renal (n=42)	
	M±DE	N (%)	M±DE	N (%)
Género (femenino)		27 (66%)		14 (33%) **
Edad (años)	34.32±10.70		31.57±10.54	
Escolaridad (años)	12.07±3.69		12.38±3.22	
Tiempo con IRC (meses)			50.69±65.17 (3-312)	
Modalidad de diálisis				
Diálisis peritoneal				17 (40.5%)
Hemodiálisis				19 (45.2%)
Sin tratamiento de diálisis				6 (14.3%)
Tiempo en diálisis (meses)			12.92±14.79 (0-76)	
Etiología de la IRC				
Desconocida				24 (57.1%)
Glomerulonefritis secundaria				6 (14.3%)
Nefritis tubulointersticial				6 (14.3%)
Glomerulonefritis primaria				5 (11.9%)
Nefrosclerosis hipertensiva				1 (2.4%)
Principales comorbilidades				
Hipertensión				36 (85.7%)
Anemia				24 (57.1%)
Diabetes				7 (16.7%)
Puntuación de ansiedad en HAD	5.49±2.80		5.9±3.84	
Puntuación de depresión en HAD	3.34±2.60		3.74±2.81	
Esc. de somnolencia de Epworth	5.68±3.87		7.63±5.36	
Escala isquémica de Hachinski	0.51±0.52		2.25±1.37**	

**p<0.01

La Tabla 25 presenta las puntuaciones Totales obtenidas por los pacientes con IRC en el Neuropsi Atención y Memoria a lo largo de los 3 tiempos de evaluación, la Tabla 26 presenta las puntuaciones obtenidas en los mismos tiempos por los controles sanos. Como puede notarse, la puntuación total obtenida en esta prueba (Total Atención y Memoria) mejoró a lo largo de los tres tiempos de evaluación para ambos grupos

(tanto para el grupo de estudio como para el control). Sin embargo, al hacer un análisis de las diferencias entre el tiempo 1 y el tiempo 2, se encontró que el cambio en estos dos tiempos fue significativamente mayor ($p=0.04$) para los pacientes con IRC que para los controles.

Para el total de Atención y Funciones Ejecutivas, en los pacientes con IRC se encontraron diferencias significativas en las medias obtenidas en el tiempo 1 y los tiempos 2 y 3 ($p=0.004$), situación que no se encontró en los donadores, quienes tuvieron puntuaciones similares en los 3 tiempos.

En el total de Memoria, para los pacientes con IRC se encontraron diferencias entre los diferentes tiempos ($p=0.005$). Las comparaciones entre los niveles del factor muestran diferencias entre las medias del tiempo 1 y de los tiempos 2 y 3. Los controles también mostraron mejoría significativa del tiempo 1 al tiempo 3. El análisis de las diferencias obtenidas a lo largo del tiempo para cada uno de los grupos reveló que la magnitud del cambio entre ambos grupos en esta área difirió significativamente ($p=0.004$), siendo mayor el cambio en los pacientes con IRC que en los controles.

Al hacer un análisis de ambas tablas, queda claro que existen muchas más subpruebas en donde los pacientes con IRC presentan cambios a lo largo del tiempo, todos ellos dirigidos a la mejoría. Dichas subpruebas son: detección visual, fluidez no verbal, Stroop (tanto el número de aciertos como el tiempo de ejecución), áreas de codificación verbal (pares asociados, historias) y evocación (historias). Para los controles, únicamente se encontraron mejorías en dos subpruebas: codificación de pares asociados y evocación de historias.

Dado que el análisis a lo largo de los 3 tiempos se realizó únicamente con los 15 pacientes que terminaron toda la evaluación y que en general no se encontraron diferencias entre los tiempos 1 y 3, se procedió a analizar los cambios únicamente entre los tiempos 1 y 2. Del tiempo 1 al 2, 28 pacientes y 22 donadores completaron la evaluación. Los puntajes obtenidos para ambos grupos en estos dos tiempos se presentan en las tablas 27 y 28.

Como puede notarse, ambos grupos (tanto pacientes como controles) mejoraron en el índice global de Atención y Memoria. Sin embargo, al hacer un análisis de la magnitud del cambio, se encontró que éste fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles. Los pacientes mejoraron en el índice global de atención y Funciones Ejecutivas, a diferencia de los donadores, que mejoraron en el índice global de Memoria. Ambos grupos mejoraron significativamente en las siguientes subpruebas:

fluidez no verbal, Stroop tiempo, pares asociados codificación, memoria lógica promedio historias codificación y pares asociados evocación. Al hacer un análisis de la magnitud de las diferencias en estas subpruebas entre ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas entre ellos.

Existieron áreas en las que únicamente los pacientes con IRC mejoraron y no fueron compartidas por los donadores: Stroop aciertos, memoria verbal evocación espontánea, memoria verbal evocación con claves y evocación de pares asociados. Se comparó la magnitud del cambio entre ambos grupos en estas áreas específicas y se encontró que dicho cambio fue significativamente mayor en los pacientes con IRC en las subpruebas de Stroop (aciertos) y en la memoria verbal evocación con claves.

Por otro lado, con el objetivo de analizar la información a manera de proporciones, se clasificó a los pacientes en dos grupos: 1) el que presentó mejoría a los 6 meses y 2) el que no tuvo mejoría. En el grupo que presentó mejoría a los 6 meses se incluyó a aquellos sujetos que antes del trasplante habían entrado dentro de la clasificación de “alteración” según el Neuropsi Atención y Memoria y que 6 meses posterior al trasplante entraron en la clasificación “no alteración”. En el grupo que no presentó mejoría se incluyó a todos los demás sujetos (aquellos que no habían tenido alteración antes del trasplante y siguieron sin alteración después del mismo así como aquellos que presentaron alteración después del trasplante y no habían presentado antes del mismo). Así, en el grupo “mejoría” se incluyó únicamente a aquellos en donde hubo un cambio a la mejoría que fue clínicamente significativo después del trasplante.

Los resultados se exponen en la Tabla 29. De acuerdo con estos datos, los pacientes con IRC lograron una mejoría clínicamente significativa únicamente en el área de Atención y funciones ejecutivas, al contrastarlos con el grupo control. En el área de Memoria y en el Total Atención y Memoria no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 25. Puntajes obtenidos por los pacientes con IRC en el Neuropsi Atención y Memoria a lo largo del tiempo.

Prueba ó subprueba	Pacientes IRC (n=15)			Estadístico Lambda de Wilks (ANOVA de un factor con medidas repetidas)			
	Tiempo 1 (T1)	Tiempo 2 (T2)	Tiempo 3 (T3)	λ	F	P	Comparación post hoc (Bonferroni)
Total Atención y Memoria	93.6±12.3	102.87.±14.9	106.47±13.51	0.32	13.78	0.001	T1<T2, T3
Total Atención y Funciones Ejecutivas	93.6±14.77	101.53.±12.7	104.27±10.63	0.42	8.82	0.004	T1<T2, T3
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN							
Ret. dígitos progresión	8.4±2.5	9.0±1.96	8.47±2.03	0.92	0.58	0.570	
Cubos progresión	8.3±2.46	8.33±3.02	9.2±2.11	0.90	0.69	0.517	
Detección visual	9.9±2.93	11.67±2.06	12.27±2.63	0.49	6.53	0.011	T1<T3
Detección dígitos	8.93±3.28	11.0±2.42	11.27±1.87	0.73	2.41	0.129	
Series sucesivas	10.26±2.6	9.53±3.23	11.2±2.91	0.72	2.49	0.121	
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Formación categorías	11.00±2.9	11.47±2.36	11.4±2.35	0.97	0.22	0.804	
Fluidez verbal semántica	9.26±2.84	9.87±2.92	9.53±3.62	0.92	0.52	0.605	
Fluidez verbal fonológica	8.4±2.79	8.67±2.38	8.4±2.97	0.97	0.15	0.861	
Fluidez no verbal	8.26±1.7	10.2±2.43	9.93±2.19	0.36	11.11	0.002	T1<T2,T3
Funciones motoras	9.06±2.4	9.67±2.99	8.4±3.5	0.92	0.556	0.587	
Stroop tiempo	8.93±2.3	10.33±1.35	11.07±1.7	0.46	7.67	0.006	T1<T2,T3
Stroop aciertos	4.6±3.64	7.87±3.6	8.93±2.12	0.37	11.02	0.002	T1<T2,T3
Total Memoria	94.93±11.7	103.4±15.73	108.73±16.93	0.445	8.11	0.005	T1<T2,T3
MEMORIA DE TRABAJO							
Dígitos regresión	8.66±2.31	7.0±2.0	8.73±1.71	0.693	2.87	0.092	
Cubos regresión	10.06±3.49	9.27±2.94	10.53±3.04	0.866	1.003	0.394	
CODIFICACIÓN							
Curva de Memoria	9.46±3.04	10.2±2.96	11.93±3.2	0.683	3.013	0.084	
Pares asociados	9.4±2.02	11.27±2.5	11.67±2.85	0.395	9.937	0.002	T1<T2,T3
Memoria lógica historias	9.93±2.12	11.40±2.3	11.53±2.67	0.455	5.212	0.022	T1<T3
Figura de Rey	9.6±2.69	10.13±2.8	10.73±1.53	0.650	3.505	0.061	
Caras	10.2±2.95	10.2±2.96	10.33±2.74	0.997	0.023	0.978	
EVOCACIÓN							
Memoria verbal espontánea	9.53±1.92	10.87±2.5	11.4±4.17	0.785	1.784	0.207	
Memoria verbal claves	9.46±2.19	10.47±3	11.53±2.75	0.642	3.623	0.056	
Memoria verbal reconocimiento	9.6±1.72	10.27±2.89	10.67±3.42	0.899	0.728	0.501	
Pares asociados	8.86±2.5	10.4±2.5	11.67±2.85	0.429	8.647	0.004	T1<T3
Memoria lógica historias	9.86±2.79	11.47±2.9	11.53±3.42	0.803	1.591	0.241	
Figura de Rey	9.66±3.92	10.73±2.9	10.6±3.16	0.657	3.391	0.065	
Reconocimiento caras	9.6±2.16	9.33±2.89	9.53±2.59	0.993	0.044	0.957	

Tabla 26. Puntajes obtenidos por los controles en el Neuropsi Atención y Memoria a lo largo del tiempo.

Prueba ó subprueba	Controles (n=10)			Estadístico Lambda de Wilks (ANOVA de un factor con medidas repetidas)			
	Tiempo 1 (T1)	Tiempo 2 (T2)	Tiempo 3 (T3)	λ	F	P	Comparación post hoc (Bonferroni)
Total Atención y Memoria	99.3±11.46	104.9±14.62	111.1±11.7	0.209	15.09	0.002	T1,T2<T3
Total Atención y Funciones Ejecutivas	98.8±11.42	100.5±11.84	105.2±10.51	0.636	2.287	0.164	
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN							
Ret. dígitos progresión	7.1±2.51	8.7±1.89	9.0±2.0	0.54	3.40	0.085	
Cubos progresión	8.9±2.08	10.4±2.88	9.2±3.29	0.72	1.51	0.277	
Detección visual	9.6±4.16	10.3±3.4	11.1±2.13	0.84	0.73	0.509	
Detección dígitos	10.7±2.62	8.7±3.65	10.9±1.73	0.64	2.20	0.173	
Series sucesivas	8.4±3.2	9.3±3.5	8.6±3.1	0.95	0.21	0.813	
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Formación categorías	11.3±2.54	11.0±1.94	11.5±1.51	0.93	0.26	0.772	
Fluidez verbal semántica	10.2±3.0	9.7±1.95	10.3±3.23	0.93	0.27	0.770	
Fluidez verbal fonológica	10.0±3.65	9.7±4.67	9.6±3.31	0.86	0.65	0.547	
Fluidez no verbal	8.6±2.45	9.6±2.41	10.3±3.06	0.52	3.60	0.077	
Funciones motoras	10.3±3.6	10.1±2.81	10.6±2.76	0.96	0.15	0.859	
Stroop tiempo	10.5±2.27	11.5±1.78	11.4±1.51	0.66	2.01	0.196	
Stroop aciertos	8.1±2.6	7.7±3.3	9.5±1.72	0.67	1.94	0.205	
Total Memoria	99.6±10.3	106.2±15.45	111.7±11.74	0.158	21.35	0.001	T1<T3
MEMORIA DE TRABAJO							
Dígitos regresión	9.6±2.27	8.7±2.91	9.7±3.12	0.81	0.97	0.419	
Cubos regresión	10.2±2.62	9.3±2.95	10.3±2.41	0.82	0.836	0.468	
CODIFICACIÓN							
Curva de Memoria	11.5±3.37	11.6±3.34	12.9±2.13	0.671	1.963	0.202	
Pares asociados	9.1±1.96	10.8±2.04	12.4±1.71	0.248	12.10	0.004	T1,T2<T3
Memoria lógica historias	10.6±2.46	11.2±2.66	10.9±2.47	0.935	0.276	0.766	
Figura de Rey	9.1±3.28	9.9±3.63	10.2±2.94	0.844	0.742	0.506	
Caras	10.5±2.32	10.3±3.3	9.3±4.14	0.823	0.861	0.458	
EVOCACIÓN							
Memoria verbal espontánea	10.7±2.21	11.8±2.74	11.8±2.04	0.765	1.22	0.342	
Memoria verbal claves	10.8±2.89	11.2±2.62	12.3±2.36	0.736	1.435	0.293	
Memoria verbal reconocimiento	10.8±2.15	11.1±2.85	12±2.21	0.553	3.23	0.093	
Pares asociados	9.9±2.18	10.4±2.63	11.8±2.1	0.403	5.92	0.026	
Memoria lógica historias	10.0±2.82	11.5±2.51	12.1±2.47	0.422	5.48	0.002	T1<T3
Figura de Rey	8.87±.76	10.62±.77	11.37±.46	0.455	3.59	0.094	
Reconocimiento caras	9.7±2.66	9.5±2.88	9.9±2.42	0.974	0.109	0.898	

Tabla 27. Puntajes obtenidos por los pacientes con IRC en el Neuropsi Atención y Memoria en los tiempos 1 (pretrasplante) y 2 (6 meses después del trasplante).

Prueba ó subprueba	Pacientes IRC (n=28)		Estadístico Lambda de Wilks (ANOVA de un factor con medidas repetidas)		
	Tiempo 1 (T1)	Tiempo 2 (T2)	λ	F	P
Total Atención y Memoria	92.82±19.17	102.61±18.89	0.45	33.59	0.001**
Total Atención y Funciones Ejecutivas	96.07±18.25	102.64±14.8	0.64	14.62	0.001**
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN					
Ret. dígitos progresión	8.42±2.45	8.71±2.0	0.98	0.44	0.515
Cubos progresión	8.89±2.86	9.36±2.86	0.98	0.51	0.480
Detección visual	9.96±3.2	10.68±2.61	0.93	1.89	0.180
Detección dígitos	9.75±2.96	10.46±3.39	0.97	0.82	0.373
Series sucesivas	9.93±3.04	9.71±3.14	0.99	0.11	0.738
FUNCIONES EJECUTIVAS					
Formación categorías	10.82±3.42	11.57±2.49	0.94	1.64	0.211
Fluidez verbal semántica	9.89±2.62	10.11±2.86	0.99	0.26	0.611
Fluidez verbal fonológica	8.75±2.36	9.0±2.24	0.98	0.425	0.520
Fluidez no verbal	8.85±2.51	10.4±2.86	0.58	19.39	0.002**
Funciones motoras	9.89±3.09	9.50±2.9	0.99	0.23	0.635
Stroop tiempo	9.78±2.57	10.86±1.74	0.69	12.07	0.002**
Stroop aciertos	5.96±3.31	8.21±3.26	0.66	13.51	0.001**
Total Memoria	93.03±19.08	102.61±19.54	0.572	20.22	0.001
MEMORIA DE TRABAJO					
Dígitos regresión	8.64±1.9	7.75±2.19	0.90	3.003	0.095
Cubos regresión	9.67±3.51	9.25±2.84	0.983	0.468	0.50
CODIFICACIÓN					
Curva de Memoria	9.64±3.14	10.3±2.68	0.924	2.23	0.147
Pares asociados	9.46±3.2	11.14±2.9	0.667	13.47	0.001**
Memoria lógica historias	9.35±3.78	10.50±2.9	0.829	5.565	0.026*
Figura de Rey	9.42±2.82	10.18±3.1	0.931	1.994	0.169
Caras	10.1±2.98	10.68±2.21	0.976	0.659	0.424
EVOCACIÓN					
Memoria verbal espontánea	9.14±2.51	10.5±2.36	0.781	7.55	0.011*
Memoria verbal claves	9.25±2.56	10.68±2.8	0.828	5.61	0.025*
Memoria verbal reconocimiento	9.35±2.64	10.14±3.2	0.938	1.79	0.192
Pares asociados	8.78±3.28	10.54±3.16	0.695	11.85	0.002**
Memoria lógica historias	9.5±3.93	10.61±3.31	0.890	3.32	0.079
Figura de Rey	9.53±3.54	10.36±3.2	0.926	2.16	0.153
Reconocimiento caras	9.75±2.78	9.57±2.97	0.997	0.08	0.770

Tabla 28. Puntajes obtenidos por los controles en el Neuropsi Atención y Memoria en los tiempos 1 (pretrasplante) y 2 (6 meses después del trasplante).

Prueba ó subprueba	Controles (n=22)		Estadístico Lambda de Wilks (ANOVA de un factor con medidas repetidas)		
	Tiempo 1 (T1)	Tiempo 2 (T2)	λ	F	P
Total Atención y Memoria	102.63±10.89	108.36±13.40	0.58	15.05	0.001**
Total Atención y Funciones Ejecutivas	100.95±12.16	104.13±13.54	0.91	2.13	0.159
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN					
Ret. dígitos progresión	7.45±2.2	8.3±2.77	0.91	2.02	0.170
Cubos progresión	9.4±2.36	11.27±2.93	0.76	6.45	0.019*
Detección visual	10.1±3.41	10.91±2.84	0.93	1.43	0.244
Detección dígitos	10.6±2.43	9.86±3.0	0.91	2.07	0.165
Series sucesivas	8.72±2.88	10.59±2.9	0.77	6.02	0.023*
FUNCIONES EJECUTIVAS					
Formación categorías	11.27±2.8	11.45±2.6	0.99	0.06	0.798
Fluidez verbal semántica	10.6±3.44	10.1±2.02	0.96	0.76	0.391
Fluidez verbal fonológica	9.4±3.24	9.59±3.63	0.99	0.07	0.794
Fluidez no verbal	8.77±2.3	9.91±2.76	0.76	6.58	0.018*
Funciones motoras	10.81±2.9	10.3±2.5	0.97	0.58	0.453
Stroop tiempo	10.28±2.3	11.33±1.7	0.68	9.42	0.006**
Stroop aciertos	8.42±3.1	7.62±3.4	0.94	1.22	0.282
Total Memoria	103.04±9.63	100.09±13.28	0.648	11.4	0.003**
MEMORIA DE TRABAJO					
Dígitos regresión	8.95±2.21	9.09±2.56	0.997	0.05	0.819
Cubos regresión	10.54±3.1	10.36±3.3	0.997	0.05	0.817
CODIFICACIÓN					
Curva de Memoria	11.4±2.57	11.6±3.11	0.994	0.127	0.725
Pares asociados	10.1±2.32	11.41±2.5	0.689	9.47	0.006**
Memoria lógica historias	10.8±2.32	11.05±2.3	0.991	0.184	0.673
Figura de Rey	10.1±2.62	10.36±3.5	0.996	0.085	0.773
Caras	10.68±1.7	10.4±2.34	0.991	0.193	0.665
EVOCACIÓN					
Memoria verbal espontánea	10.86±1.8	11.77±2.05	0.86	3.415	0.079
Memoria verbal claves	10.9±2.43	11.59±1.99	0.914	1.967	0.175
Memoria verbal reconocimiento	10.3±2.53	10.64±2.84	0.972	0.609	0.444
Pares asociados	10.36±2.1	11.18±2.2	0.879	2.88	0.104
Memoria lógica historias	10.54±2.90	11.73±2.1	0.735	7.56	0.012*
Figura de Rey	9.86±2.85	11.0±2.51	0.832	4.24	0.052
Reconocimiento caras	10.1±2.63	9.36±2.54	0.904	2.22	0.151

Tabla 29. Frecuencia de pacientes que presentaron cambios clínicamente significativos a los 6 meses en las escalas globales del Neuropsi Atención y Memoria.

Area	Clasificación	Controles (n=22)	Pacientes IRC (n=28)	Sig
Atención y funciones ejecutivas	Mejoría	1	8	P=0.03 *
	No mejoría	21	20	
Memoria	Mejoría	1	4	p=0.254
	No mejoría	21	24	
Atención y Memoria	Mejoría	1	4	p=0.254
	No mejoría	21	24	

Para finalizar, se intentó determinar cuáles fueron los factores asociados al cambio (a la mejoría) en los pacientes. Para ello, se analizaron los datos de dos maneras: 1) se dividió a los pacientes en grupo “mejoría” y “no mejoría” de la manera arriba explicada, y se comparó a estos grupos en las variables con las que se contaba información de tipo categórico previo al trasplante: presencia de ansiedad, depresión, somnolencia, isquemia, anemia, hipertensión, tipo de enfermedad de base, uso de diferentes tipos de medicamentos, tratamiento con eritropoyetina y tipo de diálisis. También se analizó si el cambio se asoció con el tipo de inmunosupresor que el paciente tomaba después del trasplante. 2) Se realizaron análisis de correlación bivariada entre el cambio observado en las escalas globales (Atención y Memoria, Atención y funciones ejecutivas y Memoria) y las puntuaciones obtenidas previas al trasplante en las escalas de ansiedad y depresión, somnolencia, Hachinski, así como las diferentes variables médicas relevantes.

En ambos tipos de análisis únicamente se encontraron asociaciones con el puntaje global de Atención y funciones ejecutivas, no se encontraron asociaciones significativas con el total Memoria ni con el total Atención y Memoria.

Las variables categóricas que se encontraron asociadas con la mejoría en el total Atención y funciones ejecutivas fueron: presencia de anemia previa al trasplante ($\chi^2=4.21$, $gl=1$, $p=0.040$), uso de eritropoyetina previo al trasplante ($\chi^2=5.18$, $gl=1$, $p=0.023$) y tratamiento de diálisis peritoneal ($\chi^2=7.67$, $gl=2$, $p=0.022$).

Las variables continuas con las que se encontró una correlación significativa con el cambio en el total de Atención y funciones ejecutivas fueron: tiempo en diálisis

($r=0.386$), niveles pretrasplante de creatinina ($r=0.403$), niveles pretrasplante de eritrocitos ($r=-0.392$) y volumen urinario diario pretrasplante ($r=-0.493$). Dichas variables se integraron en un análisis de regresión lineal (método Enter) y se obtuvo un modelo en el que se integraron las variables: volumen urinario al día ($\beta=-0.339$), niveles de eritrocitos ($\beta=-0.209$) y tiempo en diálisis ($\beta=0.149$). El modelo obtenido fue: $R^2=0.303$, $F=3.33$, $gl=3$, $p=0.037$.

6. CONCLUSIONES Y DISCUSIONES

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de trastornos cognoscitivos en el paciente con IRC y el impacto del Trasplante Renal exitoso sobre su funcionamiento cognoscitivo. Al inicio del estudio, se planeó contestar las siguientes preguntas:

¿Cuál será la frecuencia de trastornos cognoscitivos en el paciente con IRC y el impacto del Trasplante Renal exitoso sobre su funcionamiento cognoscitivo?

¿Cuál será el perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC?

¿Cuáles son los factores asociados con deterioro del funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes?

¿Habrá cambio en el perfil neuropsicológico de los receptores renales después del proceso de donación, una vez eliminada la uremia?

Para contestar estas preguntas, se dividió el trabajo en dos partes.

En la primera parte de esta investigación se describió el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes con IRC así como los factores asociados al mismo.

Los resultados mostraron que el 23% de los pacientes presentaron un deterioro en las funciones atencionales y mnésicas. Estos datos concuerdan con los estudios de Kurella et al. (2004) (quienes encontraron 17% de pacientes con IRC con alteraciones cognoscitivas) y por Kutlay et al. (2001) (32% de pacientes con alteraciones). La ventaja de la prueba neuropsicológica utilizada en el presente estudio es que permitió determinar subprocesos específicos. Los procesos más afectados fueron en el área de Atención y Funciones Ejecutivas.

La puntuación total de Atención y funciones Ejecutivas está conformada por un grupo de subpruebas relacionadas con los diferentes tipos de atención (selectiva, sostenida, visual, auditiva) y concentración, así como con algunas de las llamadas Funciones Ejecutivas. Las funciones ejecutivas son los procesos cognoscitivos mediante los cuales resolvemos deliberadamente problemas internos o externos. Diversos estudios neuropsicológicos y de neuroimagen han demostrado que la corteza prefrontal es esencial para la realización correcta de las funciones ejecutivas (Baker et al., 1996; Collette & Van der Linden, 2002; Gioia et al., 2000).

Estos resultados coinciden con el estudio de Kurella et al. (2004), quienes aplicaron pruebas de atención y funciones frontales a 80 pacientes con IRC y a 80 pacientes con IRCT mayores de 60 años y encontraron que la función ejecutiva era la

más afectada en los pacientes con IRCT. Recientes estudios que han utilizan técnicas de neuroimagen, también reportan hipoactivación (Fazekas et al., 1996) o atrofia (Mizumasa et al., 2004) en los lóbulos frontales de un elevado porcentaje de los pacientes con IRC.

También se encontró que a medida que avanza la insuficiencia renal (Grado 5), el funcionamiento cognoscitivo es menor. Estos datos concuerdan con el estudio de Madan, et al. (2007) quienes encontraron una asociación entre el rendimiento en las pruebas psicofisiológicas y el estadio de IRC en que el paciente se encontraba y el de Griva, et al. (2003) quienes reportaron asociaciones entre la severidad de la falla renal con la función cognitiva. Slinin, Paudel, Ishani, Taylor, Yaffe, Murray, Fink, Orwoll, Cummings, Barrett-Connor, Jassal, & Ensrud (2008) evaluaron a 5529 hombres mayores de 65 años en un estudio comunitario y encontraron que existe una asociación independiente (una vez ajustada para múltiples confusores) entre reducciones leves y moderadas de la función renal y un pobre funcionamiento en pruebas de funciones ejecutivas (específicamente en el Trail B). Con resultados similares Hailpern et al. (2007) utilizaron los datos de la Tercera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (una muestra representativa de los Estados Unidos de América). Compararon el rendimiento obtenido en tres pruebas cognoscitivas computarizadas en aquellos con insuficiencia renal moderada (n=31) con aquellos sin enfermedad renal (n=4818). Encontraron que la presencia de IRC se asoció con un menor funcionamiento cognoscitivo en dos pruebas: el Test de sustitución de símbolos y dígitos y el Test de aprendizaje serial de dígitos, ambos asociados con atención y concentración

Los pacientes con IRC grado 5 mostraron una ejecución significativamente menor en: fluidez verbal semántica y fonológica, funciones motoras, Stroop, codificación y evocación de material verbal.

- La fluidez verbal involucra habilidades como: facilidad y velocidad de producción verbal, funciones de lenguaje, estrategias de búsqueda y memoria a corto y largo plazo (Ruff, et al., 1997; Hermann, et al., 2003). La fluidez verbal semántica se ha utilizado para valorar la funcionalidad del lóbulo temporal, y también es sensible al daño difuso (Ramírez et al., 2005). La fluidez verbal fonológica involucra áreas como el cíngulo anterior, el giro frontal medial izquierdo y el precuneo (Fu, et al., 2006). Pliskin et al. (1996), estudió la fluidez verbal en pacientes en HD y no reportó alteraciones en esta área. Sin embargo,

en este estudio se incluyó una muestra pequeña (n=16) que se comparó con un grupo de pacientes con diferentes condiciones médicas crónicas, por lo que los resultados obtenidos en su estudio no son comparables con los encontrados en el presente.

- En relación a las Funciones motoras, todos los grupos de IRC obtuvieron puntuación significativamente más baja que los controles sanos. La ejecución de esta tarea implica el involucramiento de áreas motoras y premotoras del cerebro (Ardila & Ostrosky-Solís, 1991). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Pliskin et al. (1996), quienes encontraron una función motora gruesa deteriorada de manera bilateral en su muestra de pacientes en HD.

- La prueba de Stroop ha sido utilizada para evaluar los fundamentos del procesamiento de la información (McLeod, 1991) y como un auxiliar en la evaluación de problemas de atención asociados con alteraciones frontales o fronto-parietales. Diversos estudios neurológicos y de imagen cerebral han concluido de manera consistente que la corteza prefrontal está involucrada de manera directa en la resolución de este tipo de conflictos (Stins, et al., 2004). Esta prueba ha sido utilizada por diversos estudios que evalúan a pacientes con IRC (Umans & Pliskin, 1998; Pliskin, 1996) sin embargo, a diferencia de este estudio no reportan alteraciones, probablemente debido a que ellos manejaron un tamaño de la muestra muy pequeño (10 y 16 pacientes, respectivamente). Por otro lado, Williams et al. (2004) valoraron a 20 pacientes en HD a lo largo de diferentes períodos interdialíticos y encontró que la ejecución en esta prueba disminuye significativamente 67 horas después de haberse realizado la HD.

Se detectaron alteraciones significativas en la codificación de material verbal (palabras aisladas, pares de palabras, historias) y en la evocación de material verbal a través de claves y de pares de palabras. La ejecución en estas pruebas involucra diferentes regiones cerebrales, incluyendo las áreas de asociación de los lóbulos temporales (Avila et al., 2004), la corteza prefrontal dorsolateral, el tálamo y los núcleos de la base (Gelfand et al., 1997; Nyberg et al., 2002). Es interesante señalar que esta función fue la más alterada al comparar a los pacientes en HD vs los pacientes en DP, por lo que los datos sugieren que la HD afecta las áreas cerebrales que están relacionadas con los procesos de memoria, especialmente ante estímulos verbales, lo

que repercute en fallas tanto para almacenar como para evocar información. Los hallazgos concuerdan con Williams et al. (2002) quienes concluyen que los pacientes en HD presentan una menor ejecución que los de DPCA en tareas de reconocimiento inmediato y tardío al compararlos con una muestra normativa. Los estudios de neuroimagen practicados en pacientes con HD han encontrado alteraciones predominantemente en áreas frontales, así como atrofas subcorticales. Savazzi et al. (2001) analizaron retrospectivamente las tomografías computarizadas cerebrales realizadas a 55 pacientes urémicos en tratamiento conservador y 111 pacientes en tratamiento de HD, todos menores de 55 años. Encontraron atrofia cortical en 43.7% de los pacientes con tratamiento conservador y atrofia subcortical en un 3.6%. Por otro lado, para aquellos en HD, el 65.7% presentaron atrofia cortical y 7.7% atrofia subcortical. Este elevado porcentaje de atrofia se incrementa en los pacientes en HD y aumenta aún más en aquellos que presentaban hipertensión. Los autores señalan que la hipertensión es un “acelerador de daño vascular”, y reportan que algunos pacientes presentaron calcificaciones vasculares, isquemia focal ó leucoacarosis, las cuales reflejan un estado de insuficiencia cerebrovascular. Estas alteraciones podrían ser la base de las alteraciones comportamentales detectadas en este estudio.

Por otro lado, se encontró que los pacientes con anemia presentaron puntuaciones menores en el índice de Memoria, independientemente de los años de escolaridad, tipo de diálisis y estadio de IRC. En otras investigaciones la anemia se ha propuesto como un factor de riesgo para la disminución en el funcionamiento funcional y cognoscitivo (Denny et al., 2006; Lucca et al., 2008). La fatiga y la debilidad son consecuencias comunes en los pacientes anémicos (Agnihotri et al., 2007). Más aún, la condición hipóxica causada por la anemia podría no solo afectar negativamente el funcionamiento físico sino el cognoscitivo, así como el estado de ánimo y la calidad de vida (Lucca et al., 2008). Kuwabara et al. (2002) midieron la respuesta al CO₂ en pacientes con anemia secundaria a la IRC por medio de tomografía por emisión de positrones. Encontraron una capacidad vasodilatadora reducida en estos pacientes, lo que sugiere que el daño crónico que se da en un cerebro hipóxico podría jugar un papel importante en la respuesta cerebrovascular al CO₂.

En cuanto a los efectos del tiempo en diálisis, los resultados en diversos estudios han sido contradictorios. Algunos han encontrado que ni el tiempo en diálisis ni la severidad de la enfermedad afectan la ejecución en pruebas neuropsicológicas de pacientes con IRC (Umans & Pliskin, 1998), sin embargo, estos estudios tienen

muestras pequeñas (10 vs 10 pacientes) y no realizaron evaluaciones más específicas para los procesos de atención y memoria. Por el contrario, Gilli & De Bastiani (1983), valoraron a 54 pacientes en HD con la Escala de Memoria de Wechsler y encontraron deterioro en pacientes que habían recibido por más tiempo este tratamiento sustitutivo. En el presente estudio, el tiempo en diálisis se correlacionó de manera negativa con el funcionamiento cognoscitivo, alcanzando un coeficiente más alto en las funciones de atención y ejecutivas.

Se han tratado de establecer correlaciones entre diversas variables fisiológicas y el funcionamiento cognoscitivo de estos pacientes, encontrando como predictores del funcionamiento ejecutivo: la presión sanguínea sistólica (Kurella et al., 2004), la tasa de filtrado glomerular (Kurella et al., 2004), menores niveles de Kt/V [23], los niveles de urea (Wolcott et al., 1998), albúmina (Kutlay et al., 2001) o los niveles de PTH (Gilli & De Bastiani, 1983). En el presente estudio se encontró que aún cuando diversas variables correlacionaron con el funcionamiento ejecutivo, el modelo en el que se integraron el volumen urinario al día, tiempo en diálisis, y peso fue el que mejor explicó el funcionamiento cognoscitivo global, aunque sólo pudo explicar el 11.2% de la varianza, lo que hace evidente que existen otros mecanismos que no están siendo evaluados y que están estrechamente asociados con el funcionamiento cognoscitivo.

El presente estudio no tuvo como objetivo determinar los mecanismos biológicos que hay atrás de la asociación entre el deterioro cognoscitivo y el funcionamiento renal. Lo que se sabe hasta el momento es que dichos mecanismos son multifactoriales. Por un lado, los factores de riesgo vasculares tradicionales que se han asociado con deterioro cognoscitivo en población general (como la edad, presencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia) (Knopman, Boland, Mosley, Howard, Liao D, Szklo, McGovern, & Folsom, 2001) tienen una elevada prevalencia en pacientes con IRC. Es probable que estos factores de riesgo para la presencia de eventos vasculares cerebrales tengan una relación con el decremento en el funcionamiento cognoscitivo a través de un daño subclínico al sistema nervioso central. Ikram, et al. (2008) con los estudios de resonancia magnética realizados a 484 pacientes concluyen que el deterioro en la función renal se asocia con marcadores subclínicos de enfermedades de los pequeños vasos sanguíneos (un factor de riesgo para desarrollar eventos vasculares cerebrales), independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares. Esto con base en hallazgos de menor volumen de materia blanca profunda y más lesiones de materia blanca en aquellos pacientes con menor tasa de filtración glomerular.

Otros estudios sugieren que la existencia de niveles elevados de homocisteína puede ser también un factor de riesgo vascular potencial para el surgimiento de demencias de tipo vascular o enfermedades cardiovasculares en población general (Lindsberg & Grau, 2003). Los niveles plasmáticos de homocisteína se encuentran elevados en alrededor del 85% de los pacientes en diálisis (Pereira et al., 2005) y en una buena parte de los pacientes con IRC moderada (Cibulka & Racek, 2007).

Otra explicación para la asociación entre la disfunción cognoscitiva y renal es la acumulación de solutos. Dicha explicación sugeriría una causa potencialmente reversible a través de las técnicas de diálisis o del trasplante renal.

Los resultados del estudio longitudinal, muestran que existe una mejoría posterior al trasplante en el funcionamiento cognoscitivo general de los pacientes con IRC. Dicha mejoría se presenta a los 6 meses y se mantiene al año en algunas de las subáreas ó está presente al año posterior al trasplante. Se pudo notar que existe un efecto de aprendizaje en las pruebas neuropsicológicas aplicadas, ya que también los controles presentaron algunas mejorías en los dos tiempos de evaluación (especialmente en las pruebas relacionadas con memoria). Sin embargo, al controlar dicho efecto de aprendizaje realizando un análisis de las diferencias obtenidas en los diferentes tiempos para cada grupo, queda claro que la proporción de mejoría es significativamente mayor para los pacientes con IRC que para los controles. Es notorio cómo al hacer un análisis de cada una de las subpruebas evaluadas en los tres tiempos (antes del trasplante, 6 meses y un año después), los pacientes con IRC mejoraron en varias de ellas, a comparación de los controles, que únicamente mejoraron en dos.

La mejoría se encontró tanto en áreas tanto de atención y funciones ejecutivas como de memoria. Griva et al. (2006), tras aplicar varias pruebas neuropsicológicas a pacientes candidatos a trasplante antes del mismo y de 6 a 8 meses después, encontraron una mejoría evidente únicamente en el área de memoria. Ellos mismos se cuestionan si las pruebas que utilizaron para medir atención, concentración y funciones ejecutivas fueron menos sensibles que las que utilizaron para evaluar memoria. Es importante destacar que a diferencia de la nuestra (en donde se trató de incluir a pacientes con diferentes grado de severidad y comorbilidades), su muestra fue relativamente sana, estable y con adecuados estándares de diálisis, lo que hace los resultados de ellos poco comparables y generalizables. Por otro lado, no utilizaron un grupo control, por lo que

no les fue posible controlar los efectos de aprendizaje. El control de dichos efectos le da fortaleza al presente estudio y nos muestra que las áreas de memoria son especialmente susceptibles a dichos efectos (ya que fue el área en la que también los controles mejoraron a lo largo del tiempo) y que las áreas de atención y ejecutivas son las más susceptibles a mayor mejoría después del trasplante.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en las dos fases del estudio y el análisis de los mismos, a continuación se analizará cada una de las hipótesis planteadas:

H01. La frecuencia de trastornos cognoscitivos en los pacientes con IRC será igual a la hallada en controles normales

H1. La frecuencia de trastornos cognoscitivos encontrada en los pacientes con IRC será mayor a la hallada en controles normales.

Se acepta la hipótesis alternativa. La frecuencia de trastornos cognoscitivos encontrada en los pacientes con IRC fue mayor a la hallada en los controles normales en el Total de Atención y Memoria del instrumento neuropsicológico aplicado. 23.3% (n=28) de pacientes con IRC presentaron alteraciones globales vs un 9.7% (n=4) de controles. Al analizar las áreas específicas, la diferencia se hace más evidente en el área de Atención y Funciones Ejecutivas, en donde 32.5% de los pacientes (n=39) presentan una alteración en esta área. No se encontraron diferencias con los controles en la proporción de alteraciones en el Índice de memoria. Estos datos se presentan desglosados en la Tabla 15 que se encuentra en el apartado de resultados y se pueden resumir de la siguiente manera:

	Controles (n=41) n (%)	IRC (n=120) n (%)	
Atención y Memoria	4 (9.7%)	28 (23.3%)	p=0.09
Atención y FE	5 (12.2 %)	39 (32.5%)	p=0.02
Memoria	5 (12.2%)	29 (24.2%)	p=0.16

H02. El funcionamiento cognoscitivo global de los pacientes con IRC se mantendrá igual después del trasplante renal exitoso.

H2. El funcionamiento cognoscitivo global de los pacientes con IRC mejorará después del trasplante renal exitoso.

Se acepta la hipótesis alternativa. El funcionamiento cognoscitivo global mejoró en el grupo de estudio después del trasplante renal exitoso. Aún cuando se encontró un efecto de aprendizaje, especialmente en las pruebas de memoria, fue posible determinar que la proporción de mejoría obtenida por el grupo de estudio fue mayor a la obtenida por los controles. Se encontraron mejorías globales en áreas tanto de atención y funciones ejecutivas como de memoria. Éstas llegaron a ser de hasta 10 puntos en el Índice de Atención y Funciones Ejecutivas. Dicho cambio puede implicar que aquellos que presentaron alteraciones mientras se encontraban urémicos, pudieron obtener una puntuación dentro de los límites normales posterior al trasplante (al corregir la uremia). De hecho, la frecuencia de pacientes que presentaron cambios clínicamente significativos a los seis meses posteriores al trasplante renal en el índice de Atención y Funciones Ejecutivas fue significativamente mayor que la frecuencia de donadores que presentaron cambios clínicamente significativos a los seis meses de evaluación.

H03. El perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC no será diferente al de los controles.

H3. El perfil neuropsicológico de los pacientes con IRC se caracterizará por mayores alteraciones en funciones de atención y ejecutivas que los controles.

La hipótesis alternativa se acepta parcialmente. Esta hipótesis se generó con base en los estudios previos de neuropsicología y neuroimagen, que en su mayoría concluyen que son las funciones de atención y ejecutivas las que se encuentran predominantemente alteradas en los pacientes con IRC. En el presente estudio se encontraron fallas tanto en las funciones de atención y ejecutivas como en las de memoria. Es interesante que el perfil cambia dependiendo cómo se realice el análisis, esto es, si se compara a los pacientes de acuerdo al grado de IRC, las alteraciones se encuentran predominantemente en los pacientes con IRC grado 5 en las áreas de atención y ejecutivas y en las áreas de codificación de la memoria que probablemente reflejan también un proceso atencional y ejecutivo (ver Tablas 16 y 17). Sin embargo, si se compara a los pacientes dependiendo del tipo de tratamiento sustitutivo, se encuentra que aquellos que se encuentran en hemodiálisis presentan un perfil con alteraciones predominantemente en las funciones de memoria, especialmente las de evocación (ver tablas 21 y 22). Una probable explicación de esto es que las deficiencias atencionales y ejecutivas reflejan alteraciones cerebrales relacionadas con procesos tóxicos y metabólicos directamente asociados a la uremia. Al ser corregida la uremia se corrigen

estas alteraciones y por lo tanto se corrigen las fallas neuropsicológicas implicadas. Por otro lado, las alteraciones en el área de memoria pueden deberse a eventos vasculares que afectan áreas cerebrales tanto corticales como subcorticales. Sin embargo, esto no se valoró directamente en este estudio y queda como una duda que podría resolverse con investigaciones longitudinales de neuroimagen.

H04. Las medidas de funcionamiento renal, la presencia de hipertensión y/o anemia, el tiempo de diálisis y el tipo de diálisis no se asociarán con el deterioro de funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes.

H4. Las medidas de funcionamiento renal, la presencia de hipertensión y/o anemia, el tiempo de diálisis y el tipo de diálisis serán factores asociados con el deterioro de funcionamiento cognoscitivo en esta población de pacientes.

La hipótesis alternativa se acepta parcialmente, ya que aunque todas estas variables mencionadas se asocian con el deterioro en el funcionamiento cognoscitivo, no explican suficientemente el fenómeno. Se considera que una explicación parcial a esto es el hecho de que las variables médicas y fisiológicas que se utilizaron para este análisis fueron tomadas del expediente del paciente de la fecha más cercana a la evaluación neuropsicológica (que no necesariamente fue la misma fecha en que se les evaluó desde el punto de vista neuropsicológico). A pesar de ello, aún cuando el presente estudio no pretendió ser explicativo sino descriptivo, a través de correlaciones bivariadas y del análisis de regresión múltiple se encontró que el mejor modelo que explica el funcionamiento cognoscitivo global (aunque de manera limitada) es aquél que integra el volumen urinario al día, la presión sistólica y el peso (todas variables directamente relacionadas con la función renal). Por otro lado, con los análisis comparativos quedó claro que el grado de IRC, el tipo de HD y la presencia de anemia son factores determinantes en la alteración en el funcionamiento cognoscitivo. Además, el análisis de los factores asociados con el cambio en las funciones cognitivas, nos permitió detectar que aquellos pacientes que antes del trasplante presentaban anemia, se encontraban en tratamiento de eritropoyetina y se encontraban en diálisis peritoneal presentaron mayor mejoría cognoscitiva que los que no presentaban estas variables. El modelo que mejor explicó la mejoría en el funcionamiento cognoscitivo fue el que incluyó el volumen urinario al día, los niveles de eritrocitos y el tiempo en diálisis. Dicho modelo explicó el 30.3% de la varianza, encontrándose el volumen urinario al día como la variable que más aporta al modelo. Llama la atención que es precisamente esta

variable (una variable directamente relacionada con la función renal), la que más se relaciona tanto con el funcionamiento cognoscitivo previo como con la mejoría postrasplante en dicho funcionamiento. Esto indica que el funcionamiento renal se encuentra directamente asociado con el cognoscitivo.

La literatura nos permite deducir que existen muchos otros factores que no fueron medidos en este estudio que pueden contribuir de manera importante a la presencia de alteraciones cognoscitivas en estos pacientes. Algunos de ellos son: trastornos en el metabolismo cerebral (Okada et al., 1991), la presencia de edema cerebral (especialmente en pacientes en HD) (Chen et al., 2007), disminución en el flujo sanguíneo cerebral durante el período interdialítico (Prohovnik et al., 2007) o la acumulación de neurotoxinas urémicas (Vanholder, 2003). Sin embargo, a la fecha, gran parte de lo que se ha concluido respecto a lo que realmente está sucediendo en el SNC de estos pacientes -especialmente en lo que se refiere a procesos tóxicos-, continúa siendo especulativo.

Las principales aportaciones del presente estudio se resumen de la siguiente manera:

- Se encuentra es que a medida que la IRC va progresando, los pacientes comienzan a presentar alteraciones cognoscitivas que pueden ser sutiles en un grupo de pacientes, pero que pueden progresar en una alteración moderada a severa en algunos. Esto se hace más evidente en aquellos pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

- Los perfiles neuropsicológicos obtenidos en cada uno de los grupos permiten inferir que la IRC por sí misma afecta áreas del cerebro relacionadas con funciones de atención y ejecutivas probablemente debido a mecanismos relacionados con la uremia.

- Las terapias dialíticas sirven para mejorar la sintomatología relacionada con la uremia, pero no tienen un impacto benéfico significativo en el perfil cognoscitivo.

- La hemodiálisis per se afectar áreas cerebrales que involucran funciones de memoria, predominantemente de evocación.

- La anemia parece jugar un papel importante en la presencia de alteraciones de memoria en los pacientes con IRC.

- El trasplante se aprecia como una solución ideal que elimina otros factores metabólicos (medibles o no medibles) que están impactando en el funcionamiento cognoscitivo.

Estos hallazgos tienen implicaciones para el manejo y/o prevención de las deficiencias cognitivas de esta población.

A diferencia de otros estudios previos que han utilizado como controles pacientes con condiciones médicas crónicas o las normas históricas, la presente investigación incluyó controles sanos, lo que le da fortaleza a la misma. Debido a la exhaustiva exploración médica a la que se someten, se tiene la seguridad de que los sujetos del grupo control no tienen ninguna alteración médica, además de que se encuentran en condiciones de ansiedad parecidas a las de los pacientes con IRC.

Entre las limitaciones de la presente investigación se encuentra el hecho de que no fue posible controlar estadísticamente los niveles de Kt/V, un índice que mide el aclaramiento total de urea de la hemodiálisis y se ha propuesto como una variable relacionada con que se debe controlar en los pacientes en HD (Pliskin et al., 1996), esto se debe al hecho de que no se contó con esa información de todos los pacientes pues muchos se hemodializan fuera de la Institución.

Por otro lado, el tamaño de la muestra para la parte longitudinal fue limitado, por lo que queda el reto de ampliar la muestra para darle mayor potencia a los resultados.

Otra limitación del estudio se relaciona con el uso de pruebas neuropsicológicas de lápiz y papel, que aunque permiten evaluar directamente los efectos que una lesión, daño o funcionamiento alterado en las estructuras del sistema nervioso central pueden tener sobre los procesos cognoscitivos, psicológicos, emocionales y del comportamiento de un individuo, no permiten determinar cuáles son los posibles mecanismos fisiológicos y/o anatómicos subyacentes.

Queda aún por esclarecer cuáles son los factores que precipitan el deterioro cognoscitivo de estas personas.

Debido a esto, para investigaciones posteriores de esta misma naturaleza se recomienda:

- Realizar estudios que involucren el uso tanto de pruebas neuropsicológicas como de estudios de psicofisiología y/o de neuroimagen. Estos estudios podrían ser transversales -tratando de determinar diferencias entre determinados grupos (por ejemplo, grupo de diálisis peritoneal vs hemodiálisis)- como longitudinales,

en donde se valore a los pacientes a lo largo del curso de su enfermedad o antes y después del trasplante renal.

- Ampliar el tamaño de la muestra y utilizar controles sanos más que normas poblacionales.
- Aplicar instrumentos que midan calidad de vida, funcionalidad y/o actividades de la vida diaria. Esto para determinar si las alteraciones que se están presentando a nivel de la evaluación neuropsicológica realmente están teniendo un impacto funcional percibido por el paciente.

Se considera que a medida que se conozcan con certeza cuáles son las alteraciones cognitivas que trae consigo la IRC y los tratamientos asociados, se podrán por un lado elaborar programas de rehabilitación neuropsicológica para estos pacientes, pero por otro lado, se podrán determinar y controlar los factores de riesgo asociados con las alteraciones.

7. REFERENCIAS

- Agnihotri, P., Telfer, M., Butt, Z., Jella, A., Cella, D., Kozma, ... Akamah, J. (2007). Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55, 1557-65.
- [Akmal, M.](#), [Goldstein, D.A.](#), [Multani, S.](#), & [Massry, S.G.](#) (1984). Role of uremia, brain calcium, and parathyroid hormone on changes in electroencephalogram in chronic renal failure. *American Journal of Physiology*, 246(5 Pt 2), F575-9.
- Alberts, J.W. (1993). Clinical neurophysiology of generalized polyneuropathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10, 149-66.
- Alberú, J. & Mancilla Urrea, E. (2005). Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. *Revista de Investigación Clínica*, 57, 213-224.
- Altmann, P., Al-Salihi, F., & Butter K. (1987). Serum aluminium levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 317, 80.
- Ardila, A. & Ostrosky-Solís, F. (1991). Diagnóstico del daño cerebral, enfoque neuropsicológico. México: Trillas.
- Arief, A.I. (1994). Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney International*, 45, 629.
- Asbury, A.K. (1993). Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency and critical illness. En: Dyck, P.J. & Thomas, P.K. (Eds.). *Peripheral Neuropathy* (3ra ed.) (pp1251-7). Philadelphia, PA: W.B. Saunders.
- Avila, C., Parcet, M.A., Barrós, A., Forn, C., Mallol, R., González-Darder, J.M., Feliu-Tatay, R., Martínez-Lozano, M.D., & Campos, S. (2004). Evaluación de la memoria mediante resonancia magnética funcional: aplicaciones en pacientes prequirúrgicos y en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 38, 1-8.
- Baker, L.R.I., Brown, A.L., Byrne, J., Charlesworth, M., Jackson, M., Roe, C.F., & Warrington, E.K. (1989). Head scan appearances and cognitive function in renal failure. *Clinical Nephrology*, 5, 242-248.
- Baker, S.C., Rogers, R.D., Owen, A.M., Frith, C.D., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., et al. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 96, 515-26.
- Battaglia, F., Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Floccari, F., Romeo, A., Sant'Angelo, A., Grasso, G., Girlanda, P., & Buemi, M. (2005). Brain disfunction in uremia: a question of cortical hyperexcitability? *Clinical Neurophysiology*, 116, 1507-1514.
- Bawshaw, S.M., Peets, A.D., Hameed, M., Boiteau, P.J.E., Laupland, K.B., & Doig, C.J. (2004). Dialysis disequilibrium syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure- a case report. *BMC Nephrology*, 5, 9.
- Bermond, B., Surachno, S., Lok, A., Ten Berge, I.J., Plasmans, B., Kox, C., Schuller, E., Schellekens, P.T., & Hamel, R. (2005). Memory functions in prednisone-treated kidney transplant patients. *Clin Transplant*, 19, 512-7.
- Biasoli, S., Chiamonte, S., Fabris, A., Valli, A., D'Andrea, G., Ronco, C., & La Greca, G. (1983). Neurotransmitter imbalance in plasma and cerebrospinal fluid during dialytic treatment. *ASAIO trans*, 29, 44-49.

- Biasoli, S., D'Andrea, G., & Chiaramonte, S. (1984). The role of neurotransmitters in the genesis of uremic encephalopathy. *International Journal of Artificial Organs*, 7, 101-106.
- Blatt, B., & Tsushima, W.T. (1966). A psychological survey of uremic patients being considered for the chronic hemodialysis program : intellectual and emotional patterns in uremic patients. *Nephron*, 3, 206-208.
- Bostock, H., Walters, R.J., Andersen, K.V., Murray, N.M., Taube, D., & Kiernan, M.C. (2004). Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uraemic neuropathy? *Nephrology Dialysis Transplantation* 19, 1054–1057 (2004).
- Brouhard, B.H., Donaldson, L.A., & Lawry, K.W. (2000). Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation. *Pediatr Transplant*, 4, 261-267.
- Brouns, R., & De Deyn, P.P. (2004). Neurological complications in renal failure : a review. *Clin Neurol Neurosurg*, 107, 1-16.
- Brown, W.S., Marsh, J.T., & Wolcott, D. (1991). Cognitive function, mood and P3 latency: effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia*, 29, 35-45.
- Brownbidge, G., & Fielding, D.M. (1991). Psychosocial adjustment to end-stage renal failure: comparing haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and transplantation. *Pediatric Nephrology* , 5, 612-6.
- Bruno, A. & Adams, H.P. (1988). Neurologic problems in renal transplant recipients. *Neurologic Clinics*, 6, 305-320.
- Buemi, M., Cavallaro, E., Floccari, F., Sturiale, A., Aloisi, C., Trimarchi, M., Grasso, G., Corica, F., & Frisina, N. (2002). Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection. *Clinical Science*, 103, 275-282.
- Buemi, M., Marino, D., Marino, M.T., Allegra, A., Squadrito, F., Giacobbe, M.S., & Frisina, N. (1991). Does erythropoietin augment the Ca²⁺-mediated K⁺ flow into the red blood cells in normotensive and hypertensive subjects? *Nephron*, 59, 343-344.
- Burn, D.J. & Bates, D. (1998). Neurology and the kidney. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 65, 810-821.
- Burton, H.J., Kline, S.A., Lindsay, R.M., & Heidenheim, A.P. (1986). The relationship of depression to survival in chronic renal failure. *Psychosomatic Medicine*, 48, 261-9.
- Cameron, J.I., Whiteside, C., Katz, J., Devins, G.M. (2000). Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases*, 35, 629-37.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 56: 161.165.
- Centro Nacional de Transplantes (2009). Estadística Nacional de Transplantes. Tomado de <http://www.cenatra.salud.gob.mx/>
- Cerami, E., Brines, M., Ghezzi, P., Cerami, C., & Itri, L.M. (2002). Neuroprotective properties of epoietin alfa. *Nephrol Dial Transplant*, 17 (Suppl 1), 8-12.
- Chazan, J.A., Blonsky, S.L., & Abuelo, J.G. (1988). Increased body aluminium: an independent risk factor in patients undergoing long-term hemodialysis? *Archives of Internal Medicine*, 148, 1817.

- Chen, C.L., Lai, P.H., Chou, K.J., Lee, P.T., Chung, H.M., Fang, H.C. (2007). A Preliminary Report of Brain Edema in Patients with Uremia at First Hemodialysis: Evaluation by Diffusion-Weighted MR Imaging.
- Chen, W-C., Lim, P-S., & Wu, W-C. (2006). Sleep behavior disorders in a large cohort of Chinese (Taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 48, 277-284.
- Cheung, A.K., Sarnak, M.J., Yan, G., Dweyer, J.T., Heyka, R.J., & Rocco, M.V. (1997). Atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 170-3.
- Chow, K.M., Wang, A.Y., Hui, A.C., Wong, T.Y., Szeto, C.C., & Li, P.K. (2001). Nonconvulsive status epilepticus in peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 38, 400-405.
- Cibulka, R. & Racek, J. (2007). Metabolic Disorders in Patients with Chronic Kidney Failure. *Physiol Res* 56: 697-705.
- Cogan, M.G., Covey, C., & Arieff, A.I. (1978). CNS manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 65, 963.
- Cogan, M.G., Covey, C.M., & Arieff, A.I. (1978). Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 65, 963-970.
- Cohen, S.N., Syndulko, K., & Rever, B. (1983). Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology*, 33, 1219-1222.
- Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*; 26, 105-25.
- Collop, N.A. (2005). Obstructive sleep apnea syndromes. *Semin Respir Crit Care*, 26, 13-24.
- Comty, C.M., Leonard, A., & Shapiro, F.C. (1974). Psychosocial problems in dialyzed diabetic patients. *Kidney International*, (Suppl)1, 144-151.
- Cooper, J.D., Lazarowitz, V.C., & Arieff, A.I. (1978). Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure. Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *Journal of Clinical Investigation*, 61, 1448.
- Coresh, J., Astor, B.C., Greene, T., Eknoyan, G., & Levey, A.S. (2003). Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 41:1-12.
- Crookcroft, D. & Gault, M. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16, 31-41.
- Cueto-Manzano, A.M. (2003). Peritoneal dialysis in Mexico. *Kidney International*, 63 (Suppl. 83), S90-S92.
- Cueto-Manzano, A.M. (2007). Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Peritoneal Dialysis International*, 27, 142-148.
- Curtis, J.J. (2002). Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible. En: Goldman, L. & Bennett, J.D. (Eds). *Cecil. Tratado de Medicina Interna* (21a edición). México: Mc Graw Hill.
- Cusumano, A.M., Di Gioia, C., Hermida, O., Lavorato, C; Latin American Registry of Dialysis and Renal Transplantation. (2005). The Latin American Dialysis and Renal Transplantation Registry Annual Report 2002. *Kidney Int Suppl*, 97:S46-52.
- Davidovicz, H., Iacovello, J., & McVicar, M. (1981). Cognitive functions (CF) in children on chronic intermittent hemodialysis (H). *Pediatr Res*, 15, 692.

- De Deyn, P., Marescau, B., & D'Hodge, R. (1995). Guanidino compound levels in brain regions of non-dialyzed uremic patients. *Neurochemistry International*, 27, 227.
- Deferrari, G., Gariboto, G., Robaudo, C., Ghiggeri, G.M., & Tizianell, A. (1981). Brain metabolism of amino acids and ammonia in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney International*, 20, 505-510.
- Delanty, N., Vaughan, C., Frucht, S., & Stubgen, P. (1997). Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology*, 3, 686-689.
- Denny, S.D., Kuchibhatla, M.N., & Cohen, H.J. (2006). Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *American Journal of Medicine*, 119, 327- 334.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., & Covi, L. (1973). SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull*, 9, 13-28.
- Dettoni, P., La Greca, G., Biasioli, S., Chiamonte, S., Fabris, A., Feriani, M., Pinna, V., Pisan, E., & Ronco, C. (1982). Changes of cerebral density in dialyzed patients. *Neuroradiology*, 23, 95-99.
- Dhingra, H. & Laski, M.E. (2003). Outcomes research in dialysis. *Seminars in Nephrology*, 23, 295-305.
- Di Paolo, B., Di Liberato, L., Fiederling, B., Catucci, C., Bucciarelli, S., Paolantonio, L., & Albertazzi, A. (1992). Effects of uremia and dialysis on brain electrophysiology alter recombinant erythropoietin treatment. *ASAIO Journal*, 38, 477-80.
- Egresos hospitalarios del Sistema Nacional de Salud, 2000. (2002). *Salud Pública de México*, 44 (2), marzo-abril.
- Elliot, H.L., Mac Dougal, F.R., & Fell, G.S. (1980) Dialysis encephalopathy-evidence implicating aluminium. *Dialysis Transplantation*, 9, 1027-1030.
- English, A., Savage, R.D., Britton, P.G., Ward, M.K., & Kerr DNS. (1978). Intellectual impairment in chronic renal failure. *British Medical Journal*, 1, 888-890.
- Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., Browne, J.K., & Adamson, J.W. (1987). Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *The New England Journal of Medicine*, 316, 73-8.
- Excerpts from United States Renal Data System. 1999 Annual Data Report. VI. Causes of death. (1999). *American Journal of Kidney Diseases*, 34 (Suppl 1), S87-94.
- Fazekas, G., Fazekas, F., Schmidt, R., Flook, E., Valetitsch, H., Kapeller, P., & Krejs, G.J. (1996). Pattern of cerebral blood flow and cognition in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Nuclear Medicine Communications*, 17, 603-608.
- Fazekas, G., Fazekas, F., Schmidt, R., Kapeller, P., Offenbacher, H., & Krejs, G.J. (1995). Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 134, 83-88.
- Fennell, R.S., Fennell, E.B., Carter, R.L., Mings, E.L., Klausner, A.B., & Hurst, J.R. (1990). Association between renal function and cognition in childhood chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, 4, 16-20.
- Fennell, R.S., Rasbury, W.C., Fennell, E.B., & Morris, M.K. (1984). Effects of kidney transplantation on cognitive performance in a pediatric population. *Pediatrics*, 74, 273-278.
- Fennell, R.S., Rasbury, W.C., Fennell, E.B., & Morris, M.K. (1984). Effects of kidney transplantation on cognitive performance on a pediatric population. *Pediatrics*, 74, 273-278.

- Fine, R.N., Alonso, E.M., Fischel, J.E., Bucuvalas, J.C., Enos, R.A., & Gore-Langton, R.E. (2004). Pediatric transplantation of the kidney, liver and Heart: Summary report. *Pediatr Transplantation*, 8, 75-86.
- Fishman, D.B. & Schneider, C.J. (1972). Predicting emotional adjustment in home dialysis patients and their relatives. *Journal of Chronic Disorders*, 25, 99-109.
- Fishman, R.A. & Chan, P.H. (1980) Metabolic basis of brain edema. En: Navarro, J.C. & Ferszt, R. (Eds.). *Advances in Neurology: Brain Edema*. (pp.207-215). New York: Raven Press.
- Franco, J.A. (2004). Estimulación magnética transcraneal: su uso actual en neuropsiquiatría. *MedUNAB*, 7, 89-98.
- Fraser, C.I. & Arieff, A.I. (1988) Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med*, 109, 143-153.
- Fraser, C.L. & Arieff, A.I. (1988). Nervous system complications in uremia. *Annals of Internal Medicine*, 109, 143.
- Fraser, C.L. & Arieff, A.I. (2001). Nervous system manifestations of renal failure. En: Schrier, R.W. (Ed.). *Disease of the kidney and urinary tract* (7a ed.) (pp. 2769-2793). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fraser, C.L., Sarnacki, P., & Arieff, A.I. (1985). Abnormal sodium transport in synaptosomes from brain in uremic rats. *Journal of Clinical Investigation*, 74, 2014-2023.
- Fu, C.H.Y., McIntosh, A.R., Kim, J., Chau, W., Bullmore, E.T., Williams, S.C.R., Honey, G.D., & Maguire, P.K. (2006). Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency. *Neuroimage*, 30, 266-71.
- Gavard, J.A., Lustman, P.J., & Clouse, R.E. (1993). Prevalence of depression in adults with diabetes: an epidemiologic evaluation. *Diabetes Care*, 16, 1167-1178.
- Gelfand, J., Gullapalli, V., Johnson, M., Raye, C., & Henderson, J. (1997). The dynamics of prefrontal cortico-thalamo-basal ganglionic loops and short-term memory interference phenomena. En Shafto M, Langley P (Eds.). *Proceedings of the 19th Annual Conference of the Cognitive Science Society* (pp. 253-258). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Gentry, W.D. & Davis, G.C. (1972). Cross-sectional analysis of psychological adaptation to chronic hemodialysis. *Journal of Chronic Disorders*, 25, 545-550.
- Gilli, P. & De Bastiani, P. (1983). Cognitive function and regular dialysis treatment. *Clinical Nephrology*, 19, 188-192.
- Ginn, H.E., Teschan, P.E., Bourne, J.R., Hamel, B., Ward, J.W., Vaughn, W.K., & Nunnally, J.C. (1978). Neurobehavioral and clinical responses to hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 24, 376-379.
- Ginn, H.E., Teschan, P.E., Walker, P.J., Bourne, J.R., Fristoe, M., Ward, J.W., McLain, W., Johnston, H.B., & Hamel, B. (1975). Neurotoxicity in uremia. *Kidney International*, 7, 357-360.
- Ginzburg, D.A., Verkovaskii, B.D., Levitsii, E.R., & Antoniv AI. (1977). EEG dynamics in patients with renal failure during treatment with hemodialysis and following kidney transplantation. [Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova](#), 77, 1156-1159.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C., & Kenworthy, L. (2000). Behavior rating inventory of executive function. *Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol*, 6, 235-8.
- Glenn, C.M., Astley, S.J., & Watkins, S.L. (1992). Dialysis associated seizures in children and adolescents. *International Journal of Pediatric Nephrology*, 6, 182-186.

- Gómez, E., Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (2002). Neuropsychological batteries for the assessment of Spanish-speaking subjects. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 8, 260-261.
- González, J. (2002). La intervención psiquiátrica en trasplantes, en Salín, R.J. (Ed.), *Psiquiatría en medicina interna*, México: Mc Graw Hill Interamericana.
- Greenberg, R.P., Davis, G., & Massey, R. (1973). The psychological evaluation of patients for kidney transplant and hemodialysis program. *American Journal of Psychiatry*, 17, 339-344.
- Grimm, G., Stockenhuber, F., Schneeweiss, B., Madl, C., Zeithofer, J., & Schneider, B. (1990). Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney International*, 38, 480-486.
- Griva, K., Hansraj, S., Thompson, D., Jayasena, D., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S.P. (2004). Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1866-1874.
- Griva, K., Newman, S.P., Harrison, M.J., Hankins, M., Davenport, A., Hansraj, S., & Thompson, D. (2003). Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychology*, 22(6), 570-578.
- Griva, K., Thompson, D., Jayasena, D., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. T. (2006). Cognitive functioning pre- to postkidney transplantation- a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(11), 3275-3282.
- Groos, M.L., Sweny, P., Pearson, R.M., Kennedy, J., Fernando, O.N., & Moorhead, J.F. (1982). Rejection encephalopathy. An acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci*, 56, 23-34.
- Groothoff, J.W., Grootenhuys, M., Dommerholt, A., Gruppen, M.P., Offringa, M., & Heymans, H.S.A. (2002). Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. *Archives of Disease in Childhood*, 87, 380-385.
- Hachinski, V.C., Iiiff, L.D., & Zilhka, E. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32, 632-637.
- Hagberg, B. (1974). A prospective study of patients in chronic hemodialysis III. Predictive value of intelligence cognitive deficit, and ego defense structures in rehabilitation. *Journal of Psychosomatic Research*, 18, 151-160.
- Hailpern, S.M., Melamed, M.L., Cohen, H.W., & Hostetter, T.H. (2007). Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 2205-2213.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147-50.
- Harnett, J.D. & Parfrey, P.S. (1994). Cardiac disease in uraemia. *Seminars in Nephrology*, 14, 245-52.
- Heidreder, E., Schafferhans, K., & Heidland, A. (1985). Disturbances of peripheral and autonomic nervous system in chronic renal failure: effects of hemodialysis and transplantation. *Clinical Nephrology*, 23, 222-228.
- Hermann, M.J., Ehliis, A.C., & Fallgatter, A.J. (2003). Frontal activation during a Verbal Fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull*, 61, 51-6.
- Hernández, G. (1995). Algunas reflexiones sobre la insuficiencia renal crónica terminal en México. *Gaceta Médica de México*, 131, 459-63.

- Hernández-Romo, J.A & Monteón Ramos F. (2000). Trastornos psiquiátricos en las nefropatías. *Nefrología Mexicana*, 21, 81-90.
- Hervada, X., Santiago, I., Vázquez, E., Castillo, C., Loyola, E., & Silva, L.C., Epidat 3.0 programa para análisis epidemiológico de datos tabulados (2004). *Rev Esp Salud Publica*, 78 (2).
- Hesitad, D.E. & Fitz, A. (1996). Encefalopatía hipertensiva aguda: fisiopatología. En: Izzo, J.L. & Blacj, H.R. (Eds.) *Primer de Hipertensión* (pp 153-155). Barcelona: Medical Trends.
- Hirakata, H., Yao, H., & Osato, S. (1992). CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO. *American Journal of Physiology*, 262-F737.
- Hobbs, S. & Sexson, S. (1993). Cognitive development and learning in the pediatric organ transplant recipient. *J Learn Disabil*, 26, 104-113.
- Huang, Y.C., Kuo, Y.W., Lee, T.H., Lee, M., Hsiao, M.C., Wang, C.L., & Lee, J.D. (2008). Hypoalbuminemia and not hyperhomocysteinemia as a risk factor for dementia in hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, 18, 347-354.
- [Hughes, J.R.](#) & [Schreeder, M.T.](#) (1980). EEG in dialysis encephalopathy. *Neurology*, 30(11), 1148-54.
- Hughes, J.R. (1980). Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiology*, 48, 583-94.
- Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Hofman, A., Niessen, W.J., van der Lugt, A., Breteler, M.M. (2008). Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*, 39, 55-61.
- Iliescu, E.A., Coo, H., & McMurray, M.H. (2003). Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18, 126-132.
- Iseki, K & Fukiyama, K. (1996). Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney International*, 50, 1672.
- Iseki, K., Fukiyama, K., & Grupo OKIDS. (2000). Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, 1808-1813.
- Iseki, K., Kinjo, K., Kimura, Y., Osawa, A., & Fukiyama, K. (1993). Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney International*, 44, 1086.
- Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-545.
- Jung, A.K., Yung, K.L., Woosong, H., Yoon-Goo, K., Dae, J.K., Ha-Young, O., Soon, A.K., Yangha, K.M., Han-Woo, K., & Ji-Hae, K. (2002). Analysis of depression in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Korean Med Sci*, 17, 790-4.
- Kamata, T., Hishida, A., Takita, T., Sawada, K., Ikegaya, N., Maruyama, Y., Miyajima, H., & Kaneko, E. (2000). Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. *American Journal of Nephrology*, 20, 27-31.
- Kanai, H., Hirakata, H., Nakane, H., Fujii, K., Hirakata, E., Ibayashi, S., & Kuwabara, Y. (2001). Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure: a positron emission tomography study. *American Journal of Kidney Diseases*, Suppl 1, S129-S133.
- Kaplan De-Nour, A., Shaltiel, J., Czaczkes, J.W. (1968). Emotional reactions of patients on chronic hemodialysis. *Psychosomatic Medicine*, 30, 521-533.

- Kaplan de-Nour, A., Shanan, J., & Garty, I. (1977). Coping behavior and intelligence in the prediction of vocational rehabilitation of dialysis patients. *International Journal of Psychiatric Medicine*, 8, 145-158.
- Kaplan, B., Mason, N.A., Shimp, L.A., & Ascione, F.J. (1994). Chronic hemodialysis patients. Part I: Characterization and drug-related problems. *Ann Pharmacoter*, 28, 316-319.
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J., & Freedman, A.M. (1982). Neuroquímica de la conducta. En: Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Freedman, A.M. (Eds.). *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Salvat.
- Kato, H., Izumiyama, M., Izumiyama, K., Takahashi, A., & Itoyama, Y. (2002). Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence and leukoaraiosis. *Stroke*, 33, 1536-1540.
- Kawamura, M., Fijimoto, S., Hisanaga, S., Yamamoto, Y., & Eto, T. (1998). Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 31, 991.
- Kiernan, M.C., Walters, R.J., Andersen, K.V., Taube, D., Murray, N.M., & Bostock, H. (2002). Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain*, 125, 1366-1378.
- Kimmel, P.L. (1992). Depression as a mortality risk factor in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*, 15, 697-700.
- Kimmel, P.L., Peterson, R.A., & Weihs, K.L. (2000). Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney International*, 57, 2093-2098.
- Kimmel, P.L., Thamer, M., Richard, C.M., & Ray, N.F. (1998). Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *The American Journal of Medicine*, 105, 214-221.
- Kimmel, P.L., Weihs, K., & Peterson, R.A. (1993). Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *Journal of the American Society of Nephrology*, 4, 12-27.
- Klahr, S., Levey, A.S., Beck, G.J., Caggiula, A.W., Hunsicker, L., Kusek, J.W., Striker, G., & for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. (1994). The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine*, 330, 877-884.
- Knopman, D., Boland, L.L., Mosley, T., Howard, G., Liao, D., Szklo, M., McGovern, P., & Folsom, A.R. (2001). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators: Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 56: 42-48.
- Koçer, A., Yazgan, H., & İnce N. (2005). Evaluation of the electrical activity of the brain in children and adult uremic patients. *Erciyes Medical Journal*, 27, 115-121.
- Kramer, L., Madl, C., Stckenhuber, F., Yeganehfar, W., Eisenhuber, E., Dreßler, K., Lenz, K., Schneider, B., & Grimm, G. (1996). Beneficial effect of renal transplantation in cognitive brain function. *Kidney International*, 49, 833-838.
- Krishnan, A.V. & Kiernan, M.C. (2009). Neurological complications of chronic kidney disease. *Nature Reviews Neurology*, 5, 542-551.
- Kurella, M., Chertow, G.M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1863-69.
- Kutlay, S., Nergizoglu, G., Duman, N., Atli, T., Keven, K., Ertürk, S., Ates, K., & Karatan, O. (2001). Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Renal Failure*, 23(6), 781-787.

- Kuwabara, Y., Sasaki, M., Hirakata, H., Koga, H., Nakagawa, M., Chen, T., Kaneko, K., Masuda, K., & Fujishima, M. (2002). Cerebral blood flow and vasodilatory capacity in anemia secondary to chronic renal failure. *Kidney International*, 61, 564-569.
- Kwa, V.I., Franke, C.L., Verbeeten, B., & Stam, J. (1998). Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. *Annals of Neurology*, 44, 372-377.
- La Greca, G., Biasioli, S., Chiaramonte, S., Dettori, P., Fabris, A., Feriani, M., Pinna, V., Pisani, E., & Ronco, C. (1982). Studies on brain density in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron*, 31, 146-150.
- Laaksonen, S., Voipio-Pulkki, L-M, Erkinjuntti, M., Asola, M., & Falck, B. (2000). Does dialysis therapy improve autonomic and somatic dysfunction in chronic uraemia? *Journal of Internal Medicine*, 248, 21-26.
- Lawry, K.W., Brouhard, B.H., & Cunningham, R.J. (1994). Cognitive functioning and school performance in children with renal failure. *Pediatr Nephrol*, 8, 326-329.
- Lee, H.J., Kim, L., & Suh, K.Y. (2003). Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57, 490-496.
- Kim, C.D., Lee, H.J., Kim, D.J., Kim, B.S., Shin, S.K., Do, J.Y., Jang, M.H., Park, S.H., Kim, Y.S., & Kim, Y.L. (2007). High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 50, 98-107.
- Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D., & for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine*, 130, 461-470.
- Levy, N.B. (1981). Psychological reactions to machine dependency: hemodialysis. *Psychiatr Clin North Am*, 4, 351-63.
- Lewis, E.G., O'Neill, W.M., Dustman, R.E., & Beck, E.C. (1980). Temporal effects of hemodialysis on measures of neural efficiency. *Kidney International*, 17, 357-63.
- Lindsberg, P.J. & Grau, A.J. (2003). Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 34: 2518–2532.
- López-Alvarenga, J.C., Vázquez-Velázquez, V., Arcila-Martínez, D., Sierra-Ovando A.E., González-Barranco, J., Salín-Pascual, R. (2002). Exactitud y utilidad diagnóstica del hospital anxiety and depression scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos. *Rev Invest Clin*, 54, 403-409.
- Lucca, U., Tettamanti, M., Mosconi, P., Apolone, G., Gandini, F., Nobili, A., ...Riva, E. (2008). Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study. *PLoS ONE*, 2, 1920.
- Luke, R.G. (2002). Insuficiencia renal crónica. En: Goldman, L., & Bennett, J.D. (Eds.). *Cecil. Tratado de Medicina Interna* (21a edición). México: Mc Graw Hill.
- Madan, P., Kalra, O.P., Agarwal, S., & Tandon, O.P. (2007). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 440–444.
- Madison, D.P., Baehr, E.T., Bazell, M., Hartman, R.W., Mahurkar, S.D., & Dunea, G. (1977). Communicative and cognitive deterioration in dialysis dementia; two case studies. *J Speech Hear Disord*, 42, 238-246.
- Mahoney, L.A. & Arieff, A.I. (1983). Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. *Kidney International*, 24, 170-177.
- Mahowald, M.W. & Cramer-Bornemann, M.A. (2006). Sleep and ESRD: a wake-up call. *American Journal of Kidney Diseases*, 48, 332-334.

- Malmquist, A. (1973). A prospective study of patients in chronic hemodialysis-II. Predicting factors regarding rehabilitation. *Journal of Psychosomatic Research*, 17, 339-344.
- Malmquist, A., Held, Kopfstein, J., Frank, E.T., Picklesimer, D., Clements, G., Ginn, E., & Cromwell, R.L. (1972). Factors in psychiatric prediction of patients beginning hemodialysis: a follow-up of 13 patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 16, 19-23.
- Marsh, J.T., Brown, W.S., & Wolcott, D. (1991) rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney International*, 39, 155-163.
- Marsh, J.T., Brown, W.S., Wolcott, D., Landsverk, J., & Nissenson, A.R. (1986). Electrophysiological indices of CNS function in hemodialysis and CAPD. *Kidney International*, 30, 957-963.
- Marti, H.H., Bernaudin, M., Petit, E., & Bauer, C. (2000). Neuroprotection and angiogenesis: dual role of erythropoietin in brain ischemia. *News Physiol Sci*, 15, 225-229.
- Masuda, S., Nagao, M., & Takahata, K. (1993). Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem*, 268, 11208-11216.
- Macleod, C.M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109, 163-203.
- Meyer, T. W., & Hostetter, T. H. (2007). Uremia. *New England Journal of Medicine*, 357, 1316–1325.
- Milhorat, T.H. Classification of brain swelling and edemas. (1987). En: Milhorat, T.H. (Ed). Cerebrospinal Fluid and the Brain Edemas (pp. 75-100). New York: Neuroscience Society of New York.
- Mizumasa, T., Hirakata, H., Yoshimitsu, T., Hirakata, E., Kubo, M., Kashiwagi, M., Tanaka, H., Kanai, H., Fujimi, S., & Iida, M. (2004). Dialysis-Related Hypotension as a Cause of Progressive Frontal Lobe Atrophy in Chronic Hemodialysis Patients: A 3-Year Prospective Study. *Nephron Clinical Practice*, 97, 23-30.
- Morishida, E., Masuda, S., & Nagao, M. (1997). Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons and erythropoietin prevents *in vitro* glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*, 76, 105-116.
- Murray, A.M., Pederson, S.L., Tupper, S.L., Hochhalter, A.K., Miller, W.A., Li, Q., et al. (2007). Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), 270-278.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.(2002). *American Journal of Kidney Diseases*, 39 (Suppl 1), 266.
- Ni, Z., Smogorzewski, M., & Massry, S.G. (1993). Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney International*, 44, 630-637.
- Nielsen, V. K. (1974). The peripheral nerve function in chronic renal failure. Recovery after renal transplantation. Clinical aspects. *Acta Medica Scandinava*, 195, 163–170.
- Normas de Actuación Clínica de la Sociedad Española de Nefrología.
<http://www.senefro.org>
- Nyberg, L., Forkstam, C., Petersson, K.M., Cabeza, R., & Ingvar, M. (2002). Brain imaging of human memory systems: between systems similarities and within systems differences. *Cognitive Brain Research*, 13, 281-92.

- Okada, J., Yoshikawa, K., Matsuo, H., Kanno, K., & Oouchi, M. (1991). Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology*, 33, 1432-1920.
- Oliveras, A., Roquer, J., Puig, J.M., Rodriguez, A., Mir, M., Orfila, A., Masramon, J., & Lloveras, J. (2003). Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant*, 17, 18.
- Osberg, J.W., Meares, G.J., McKee, D.C., & Burnett, G.B. (1982). Intellectual functioning in renal failure and chronic dialysis. *Journal of Chronic Diseases*, 35, 445-457.
- Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., & Ardila, A. (1999). Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud Mental*, 22, 20-26.
- Ostrosky-Solís, F., Gómez-Pérez, M.E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2007). NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level. *Applied Neuropsychology*, 14, 156-170.
- Palmer, K., [Bäckman, L.](#), [Winblad, B.](#), & [Fratiglioni, L.](#) (2008). Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, 603-611.
- Paniagua, R., Ramos, A., Fabian, R., Lagunas, J., & Amato, D. (2007). Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Peritoneal Dialysis International*, 27(4), 405-409.
- Parker, K.P., Bliwise, D.L., Bailey, J.L., & Rye, D.B. (2003). Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 41, 394-402.
- Patel N, Dalal P, Panesar M. (2008). Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Seminars in dialysis*, 21(5), 493-8.
- Pawar, A.A., Rathod, J., Chaudhury, S., Saxena, S.K., Saldanha, D., Ryali, V.S.S.R., & Srivastava, K. (2006). Cognitive and emotional effects of renal transplantation. *Indian Journal of Psychiatry*, 48, 21-26.
- Pereira, A.A., Weiner, D.E., Scout, T., & Sarnak, M.J. (2005). Cognitive function in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 45, 448-462.
- Pickett, J.L., Theberge, D.C., Brown, W.S., Schweitzer, S.U., & Nissenson, A.R. (1999). Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *American Journal of Kidney Diseases*, 33, 1122-1130.
- Pliskin, N.H., Yurk, H.M., Ho, L.T., & Umans, J.G. (1996). Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney International*, 49, 1435-1440.
- Pliskin, N.H., Yurk, H.M., Ho, L.T. & Umans, J.G. (1996). Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney International* , 1435-1440.
- Prior, J.C. (1982). Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. *American Journal of Medicine*, 72, 33.
- Prohovnik, I., Post, J., Uribarri, J., Lee, H., Sandu, O., & Langhoff, E. (2007). Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 27, 1861-9.
- Qvist, E., Pihko, H., & Fagerudd, P. (2002). Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant*, 6, 53-62.
- Rabinowitz, S., & van der Spuy, H. (1978). Selection criteria for dialysis and renal transplant. *American Journal of Psychiatry*, 135, 861-863.

- Ramírez, M., Ostrosky-Solís, F., & Fernández, A., Ardila-Ardila, A. (2005). Fluidez verbal semántica en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Rev Neurol*, 41, 463-8.
- Rasbury, W., Fennell, R.S., & Eastman, B. (1979). Cognitive performance of children with renal disease. *Psychol Rep*, 45, 231-239.
- Rasbury, W.C., Fennell, R.S. 3rd, Fennell, E.B., & Morris, M.K. (1986). Cognitive functioning in children with end stage renal disease pre- and post- dialysis session. *Int J Pediatr Nephrol*, 7, 45-50.
- Reckart, M.D. & Eisendrath, S.J. (1990). Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition: case presentations. *Int J Psychosom*, 37, 57-61.
- Resendiz-García, M., Valencia-Flores, M., Santiago Ayala, M.V., Castaño, V.A., Montes-Rojas, J., Sumano Hernández, J., & García-Ramos, G. (2004). Somnolencia diurna excesiva: causas y medición. *Rev Mex Neuroc*, 5, 147-155.
- Rob, P.M., Niederstadt, C., & Reusche, E. (2001) Dementia in patients undergoing long-term dialysis. *CNS Drugs*, 15(9), 691-699.
- Röhl, J.E., Harms, L., & Pommer, W. (2007). Quantitative EEG findings in patients with chronic renal failure. *European Journal of Medical Research*. 12, 173-178.
- Roth, T., Costa e Silva, J.A., & Chase, M.H. (2001). Sleep and cognitive (memory) function: Research and clinical perspectives. *Sleep Med*, 2, 379-387.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., & Levin, H.S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain Lang*, 57, 349-405.
- Sagales, T., Gimeno, V., Planella, J., Ragner, N., & Bartolomé, J. (1993). Effects of rHuEPO on Q-EEG and event-related potentials in chronic renal failure. *Kidney International*, 44, 1109-1115.
- Sakanaka, M., Wen, T.C., Matsuda, S., Morishita, E., Nagao, M., & Sasaki, R. (1998). *In vivo* evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci*, 95, 4635-4640.
- Sand, P., Livingston, G., & Wright, R.G. (1966). Psychological assessment of candidates for a hemodialysis program. *Annals of Internal Medicine*, 64, 602-610.
- Sanner, B.M., Tepel, M., & Esser, M. (2002). Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 1260-1265.
- Sarnak, M.J. & Levey, A.S. (2000). Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *American Journal of Kidney Diseases*, 35 (Suppl. 1), S117.
- Sattler, R. & Tymianski, M. (1998). Calcium and cellular death, en Verkhratsky, A. & Toescu, E.C. (Eds): *Integrative aspects of calcium signaling* (pp 267-290). New York, NY: Plenum.
- Savazzi, G.M., Cusmano, F., & Degasperis, T. (1985). Cerebral atrophy in patients on long-term regular hemodialysis treatment. *Clinical Nephrology*, 23, 89-95.
- Savazzi, G.M., Cusmano, F., & Musini, S. (2001). Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron*, 89, 31-36.
- Savazzi, G.M., Cusmano, F., & Allegri, L. (1995). Progression of cerebral atrophy on regular hemodialysis treatment: long-term follow-up with cerebral computed tomography. *Nephron*, 69, 29-33.
- Savica, V., Musolino, R., Di Leo, R., Santoro, D., Vita, G., & Bellinghieri, G. (2001). Autonomic Dysfunction in uremia. *American Journal of Kidney Diseases*, Suppl1, S118-S120.
- Schulberg, H.C. & Burns, B.J. (1988). Mental disorders in primary care: epidemiologic, diagnostic and treatment research directions. *General Hospital Psychiatry*, 10, 79-87.

- Schupak, E., Sullivan, J.F., & Lee DY. (1967). Chronic hemodialysis in 'unselected' patients. *Annals of Internal Medicine*, 67, 708-717.
- Scorza, F.A., de Albuquerque, M., Arida, R.M., Monterazzo, R.M., Guedes Henriques, T.M., Scorza, C.A., Cruz, J., Kesrouani, S., Gomes, R.A., & Cavalheiro, E.A. (2005). Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63 (3-B), 757-760.
- Swartz, R.D. (1993). Hemodialysis associated seizures. En: Nissensen, A.R., Fine, R.N. (Eds.). *Dialysis Therapy*. Philadelphia: Hanley Balfus.
- Sehgal, A. R., Grey, S.F., DeOreo, P. B., & Whitehouse, P. J. (1997). Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 30(1), 41-49.
- Sheth, K.N., Wu, G.F., Messe, S.R., Wolf, R.L., & Kasner, S.E. (2003). Dialysis disequilibrium: another posterior leukoencephalopathy syndrome? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 105, 249-252.
- Shidler, N.R., Peterson, R.A., & Kimmel, P.I. (1998). Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*, 32, 557-66.
- Simmons, R.G., Anderson, C.R., Abress, L.K. (1990). Quality of life and rehabilitation differences among four end-stage renal disease therapy groups. *Scand J Urol Nephrol*, 131, 7-22.
- Singh, A.K. & Brenner, B.M. (2005). Dialysis in the treatment of renal failure. En: Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, L. & Isselbacher, K.J. (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16^a edición). USA: Mc Graw Hill.
- Skorecki, K., Green, J., Brenner, B.M. (2005). Chronic renal failure. En: Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, L., Isselbacher, K.J. (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16^a edición). USA: Mc Graw Hill.
- Slinin, Y., Paudel, M.L., Ishani, A., Taylor, B.C., Yaffe, K., Murray, A.M., Fink, H.A. Orwoll, E.S., Cummings, S.R., Barrett-Connor, E., Jassal, S., & Ensrud, K.E. (2008). Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J Am Geriatr Soc*, 56: 2082-2088.
- Smith, M.D., Hong, B.A., & Robson, A.M. (1985). Diagnosis of depression in patients with end stage renal disease. *Am J Med*, 79, 160-166.
- Smith, M.D., Hong, B.A., & Robson, A.M. (1985). Diagnosis of depression in patients with en-stage renal disease. Comparative analysis. *American Journal of Medicine*, 79, 160-166.
- Smogorzewski, M., Campese, V.M., & Massry, S.G. (1989). Abnormal Norepinephrine uptake and release in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney International*, 36, 458-465.
- Smogorzewski, M.J. (2001). Central Nervous Dysfunction in Uremia. *American Journal of Kidney Diseases*, Suppl 1, S122-128.
- Souheaver, G.T., Ryan, J.J., & Dewolfe, A.S. (1982). Neuropsychological patterns in uremia. *Journal of Clinical Psychology*, 38, 490-496.
- Soykan, A., Boztaş, H., Kutlay, S., Ince, E., Aygör, B., Özden, A., Nergizoglu, G., & Berksun, O. (2004). Depression and its 6-month course in untreated hemodialysis patients: a preliminary prospective follow-up study in Turkey. *International Journal of Behavioral Medicine*, 4, 243-246.
- SPSS Inc. (1999). SPSS Base 10.0 for Windows User's Guide. SPSS Inc., Chicago IL.

- Spehr, W., Sartorius, H., Berglund, K., Hjort, B., Kablitz, C., Plog, U., Wiedenman, P.H., & Zapf, K. (1977). EEG and hemodialysis. A structural survey of EEG spectral analysis. Hjorth's EEG descriptors blood variables, and psychological data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43, 787-797.
- Sprague, S.M., Corwin, H.L., Tanner, C.M., Wilson, R.S., Green, B.J., & Goetz, C.G. (1988). Relationship of aluminum to neurocognitive dysfunction in chronic dialysis patients. *Archives of Internal Medicine*, 148, 2169-2172.
- Steele, T., Baltimore, D., Finkelstein, S.H., Juergensen, P., Kliger, A.S., & Finkelstein, F.O. (1996). Quality of life in peritoneal dialysis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 368-374.
- Stins, J.F., van Baal, G.C.M., Polderman, T.J.C., Verhulst, F.C., & Boomsma, D.I. (2004). Heritability of Stroop and flanker performance in 12-year old children. *BMC Neurosci*, 5, 49.
- Stivelman, J.C. (2000). Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant*, 5 (Suppl 3), 29-35.
- Tanimu, D.Z., Obeid, T., Awada, A., Huaib, S., & Igbal, A. (1998). Absence status; an overlooked cause of acute confusion in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*, 11, 146-147.
- Tennyson, T.E., Brown, W.S., Vaziri, N.D., & Jennison, J.H. (1985). Event-related potential changes during hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs*, 8, 269-76.
- Teschan, P.E. (1975). Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney International Supplement*, 2, S210-S216.
- Teschan, P.E., Ginn, H.E., & Bourne, J.R. (1979). Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney International*, 15, 676-697.
- Teschan, P.E., Ginn, H.E., Bourne, J.R., & Ward, J.W. (1976). Neurobehavioral responses to "middle molecule" dialysis and transplantation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 22, 190-193.
- Teschan, P.E., Ginn, H.E., Bourne, J.R., Walker, P.J., & Ward, J.W. (1975). Quantitative neurobehavioral responses to renal failure and maintenance dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 21, 488-490.
- Teschan, P.E., Ginn, H.E., Bourne, J.R., Walker, P.J., & Ward, J.W. (1975). Quantitative neurobehavioral responses to renal failure and maintenance dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 21, 488-490.
- Teschan, P.E., Ginn, H.E., Walker, P.J., Bourne, J.R., Fristoe, M., & Ward, J.W. (1974). Quantified functions of the nervous system in uremic patients on maintenance dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 74, 20A: 388-389.
- The Organ Procurement and Transplantation Network. (2006). Transplants in the U.S.A. Tomado de <http://www.optn.org/data/>
- Tilki, H.E., Akpolat, T., Tunali, G., Kara, A., & Onar, M.K. (2004). Effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 109, 43-48.
- Tisher, C.C. (2002). Estructura y función de los riñones. En: Goldman, L., & Bennett, J.D., Eds. *Cecil. Tratado de Medicina Interna* (21a ed.). México, D.F.: Mc Graw Hill.
- Toyoda, K., Fujii, K., Fujimi, S., Kumai, Y., Tsuchimochi, H., Ibayashi, S., & Iida, M. (2005). Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *American Journal of Kidney Diseases*, 45, 1058-66.

- Tozzi, V., Balestra, P., & Galgani, S. (2003). Neurocognitive Performance and Quality of Life in Patients with HIV Infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 19(8), 643-652.
- Trauman, A.C., & Myers, J.T. (1994). Cognitive, psychosocial, and physical development in infants and children with end-stage renal disease. *Adv Ren Replace Rher*, 1, 49-54.
- Trieschmann, R.B., & Sand, P.L. (1971). WAIS and MMPI correlates of increasing renal failure in adult medical patients. *Psychological Reports*, 29, 1251-1262.
- Trinh-Trang-Tan, M.M., Cartron, J.P., & Bankir, L. (2005). Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 1984-1988.
- Umans, J. & Pliskin, N.H. (1998). Attention and mental processing speed in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5), 749-751.
- Unruh, M.L., Hartunian, M.G., Chapman, M.M., & Jaber, B.L. (2003). Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 2003; 59: 280-288.
- Valderrabano, F., Jofre, R., Lopez-Gomez, J.M. (2001). Quality of life in end-stage renal disease patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 38, 443-64.
- Van den Noort, S., Eckel, R.E., & Bvine, K. (1985). Brain metabolic abnormality in uremia rat brain synaptosomes. *Journal of Clinical Investigation*, 76, 1789-1794.
- Vanholder, R., De Smet, R., Hsu, C., Vogelee, P., & Ringoir, S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin. Nephrol.* 14, 205–218 (1994).
- Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argiles, A., Bourmeister, Brunet, P., & European Uremic Toxin –Work Group. (2003). Review of uremic toxins : classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, 63, 1934-43.
- Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., & Chrousos, G.P. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*, 9, 211-224.
- Wai, L., Richmond, J., Burton, H., & Lindsay, R.M. (1981). Influence of psychosocial factors on survival of home-dialysis patients. *Lancet*, 2, 1155-6.
- Walter, S., Fine, A., & Kryger, M.H. (1995). Sleep complaints are common in a dialysis unit. *American Journal of Kidney Diseases*, 26, 751-756.
- Walters, R.J., Fox, N.C., Crum, W.R., Taube, D., & Thomas, D.J. (2001). Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron* 87, 143-147.
- Warady, B.A., Belden, B., & Kohaut, E. (1999). Neurodevelopmental outcome of children initiating peritoneal dialysis in early infancy. *Pediatr Nephrol*, 13, 759-765.
- Williams, M.A., Sklar, A.H., Burright, R.G., & Donovan, P.J. (2004). Temporal effects of dialysis on cognitive function in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*, 4, 705-711.
- Winkelman, J.W., Chertow, G.M., & Lazarus, J.M. (1996). Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 28, 372-378.
- Winokur, M.Z., Czaczkes, J.W., & Kaplan De-Nour, A. (1973). Intelligence and adjustment to chronic hemodialysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 17, 29-34.
- Wolcott, D.L., Nissenson, A.R., & Landsverk, J. (1988). Quality of life in chronic dialysis patients. Factors unrelated to dialysis modality. *Gen Hosp Psychiatry*, 10, 267-77.
- Wolcott, D.L., Wellisch, D.K., Marsh, J.T., Schaeffer, J., Landsverk, J., & Nissenson, A.R. (1988). Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive

- function in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 12, 275-284.
- Wolcott, D.L., Wellisch, D.K., Marsh, J.T., Schaeffer, J., Landsverk, J., & Nissenson, A.R. (1988). Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 12, 275-84.
- World Health Organization (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. Geneva: World Health Organization. Retrieved 2010-03-23 from http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
- Xue, J.L., Ma, J.Z., Louis, T.H., & Collins, A.J. (2001). Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2753-2758.
- Yamaji, R., Okada, T., Moriya, M., Naito, M., Tsuruo, T., Miyatake, K., & Nakano, Y. (1996). Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur J Biochem*, 239, 494-500.
- Yokoyama, S., Hirano, H., Uomizu, K., Kajiya, Y., Tajitsu, K., & Kusumoto K. (2005) High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2* -weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45, 556-560.
- Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scand*, 67, 361-70.