



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“IGNACIO CHAVEZ”**



**“ALTERACIONES DE LA PERFUSIÓN CEREBRAL DURANTE LA SESIÓN DE
HEMODIÁLISIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
AVANZADA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGIA

PRESENTA

DR. FERNANDO JIMÉNEZ FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR ALEJANDRO PEREZ-GROVAS GARZA

Número de Registro de Protocolo: 13-817

México D.F.

Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza e Investigación
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Magdalena Madero Rovalo
Jefe del Departamento de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Héctor Alejandro Pérez-Grovas Garza
Tutor de Tesis
Jefe de la Unidad de Hemodiálisis
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

AGRADECIMIENTOS

A dios por haberme permitido cumplir este sueño.

A mis padres por su apoyo incondicional desde el inicio de este largo y difícil camino.

A Andrea Arroyo por haber sido mi motivación y compañera durante gran parte de este camino.

Al Dr. Héctor Alejandro Pérez Grovas Garza por su tutoría y dedicación.

A la Dra. Magdalena Madero por su apoyo para la realización de este trabajo.

Al Dr. Sergio Criales por su disposición y sacrificio.

INDICE

Introducción.....	6
Planteamiento del problema	12
Objetivos.....	13
Generales	
Específicos	
Hipótesis.....	13
Hipótesis nula	
Hipótesis alterna	
Metodología de la investigación.....	14
Descripción de la población de estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Tamaño de la muestra	
Definición de variables	
Técnica de recolección de datos	
Estudios de laboratorio	
Estudios especiales	
Plan de análisis estadístico	
Resultados	20
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Limitaciones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas.....	20
Tabla 2. Perfusión cerebral antes y durante la sesión de hemodiálisis.....	22
Tabla 3. Perfusión cerebral antes y durante la sesión de hemodiálisis en diferentes zonas del parénquima cerebral.....	24
Tabla 4. Cambios en la perfusión cerebral. Paciente 1.....	26
Tabla 5. Cambios en la perfusión cerebral. Paciente 2.....	27
Tabla 6. Parámetros de laboratorio antes y después de hemodiálisis.....	6
Figura 1. Mapas de perfusión cerebral por TAC.....	21
Figura 2. Flujo sanguíneo cerebral.....	22
Figura 3. Volumen sanguíneo cerebral.....	23
Figura 4. Tiempo de tránsito medio.....	23
Figura 5. Topograma.....	25
Figura 6. Flujo sanguíneo cerebral cortical.....	25
Figura 7. Volumen sanguíneo cerebral cortical.....	25
Figura 8. Tiempo de tránsito medio cortical.....	25
Gráfica 1. Características y parámetros hemodinámicos durante la sesión de hemodiálisis. Primer paciente.....	26
Gráfica 2. Características y parámetros hemodinámicos durante la sesión de hemodiálisis. Segundo paciente.....	27

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un serio problema de salud pública a nivel mundial y el número de enfermos cada día es mayor. La morbi-mortalidad en este grupo de pacientes es mayor que el de la población general, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa.

Un problema que frecuentemente presentan los pacientes con enfermedad renal crónica y que generalmente pasa desapercibido es el deterioro cognitivo, que puede ser tan leve que únicamente se detecta por medio de pruebas especiales o llegar a ser tan severo que afecte de manera considerable las actividades básicas de la vida diaria.

Se ha demostrado que los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de tener deterioro cognitivo y demencia que la población general. De la cohorte de pacientes del Cardiovascular Health Cognition Study se demostró que el riesgo de demencia era mayor en los pacientes con deterioro de la función renal y que con cada 1 mg/dL de incremento en la concentración de la Creatinina sérica había 26% más riesgo de tener demencia (16). Murray y colaboradores demostraron en una cohorte de pacientes en hemodiálisis crónica, que más del 80% de ellos tenía algún grado de deterioro cognitivo, de los cuales, solo el 2% se había diagnosticados previamente (3).

De acuerdo a los datos reportados en el estudio HERS, de 1015 mujeres posmenopáusicas, se encontró que el riesgo de afección global cognitiva aumentaba 27% por cada disminución de 10 mL/min en la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG), el grupo de mujeres con TFG menor de 30 mL/min tenía 5 veces mayor probabilidad de presentar afección cognitiva que el grupo con TFG mayor a 60 mL/min (2). Por otro lado, Kurella encontró que el grado de afección cognitiva era proporcional al grado de afección renal (1).

Los pacientes con deterioro cognitivo tienen una sobrevivida menor y su calidad de vida se ve afectada de manera considerable, tienen más hospitalizaciones y el número de días hospitalizados también es mayor que aquellos pacientes sin el mismo. El estudio realizado por Sehgal que incluyó a 336 pacientes en hemodiálisis, el 22% de estos tenían deterioro cognitivo leve y el 8% moderado – severo. El grupo con mayor deterioro cognitivo presentó mayor número de hospitalizaciones y mayor número de días hospitalización en los siguientes 6 meses (4-5). De acuerdo a los datos del NHANES III, los pacientes con enfermedad renal crónica con deterioro cognitivo tenían 2 veces mayor riesgo de muerte que los pacientes sin deterioro cognitivo con el mismo grado de afección renal (6).

Se ha considerado que el deterioro cognitivo en los pacientes con ERC es secundario a la acumulación de neurotoxinas, para lo cual en algunos estudios se ha tratado de investigar si incrementar la dosis de diálisis para una mayor eliminación de toxinas urémicas mejoraba la función cognitiva de los pacientes. Uno de los estudios más importantes al respecto es el realizado por Kurella Tamura, quien comparó la función cognitiva de los pacientes que recibían 3 sesiones de hemodiálisis a la semana contra los resultados de los pacientes que recibían hemodiálisis diaria o nocturna 6 veces por semana. Los resultados demostraron que los pacientes que recibían una dosis mayor de diálisis (Kt/V) no tenían mejor desempeño en las pruebas de función cognitiva global ni ejecutora que el grupo de pacientes que recibía sesión de hemodiálisis tres veces por semana. Después de 12 meses de seguimiento tampoco resultó mejor el grupo que recibía Kt/V mayor (7-9).

Es de llamar la atención que los pacientes que están en hemodiálisis crónica tienen mayor deterioro cognitivo que los pacientes que están en diálisis peritoneal. Tilki y cols, realizaron pruebas de función cognitiva a 25 pacientes en hemodiálisis crónica y las comparó con las de 17 pacientes en Diálisis Peritoneal (DP) y con la de 25 sujetos sanos. Encontró que los pacientes en HD tenían mayor deterioro cognitivo que los otros dos grupos y después de la sesión de hemodiálisis hubo mejoría en el desempeño de las pruebas sin llegar a ser normales (3, 10–11). En el estudio realizado por Paramjit Kalirao y colaboradores quienes compararon 51 pacientes en DP contra 338 pacientes en HD crónica, encontraron una alta prevalencia de deterioro cognitivo en ambos grupos, pero la prevalencia y la severidad del deterioro cognitivo era mayor en el grupo de pacientes que estaba en hemodiálisis crónica (13). Por otro lado, de acuerdo a los datos reportados en el USRDS, los pacientes en HD crónica tienen dos veces más riesgo de tener demencia que los pacientes en DP (12).

Todo lo anterior hace suponer que el procedimiento de hemodiálisis *per se* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de deterioro cognitivo. Es bien sabido que los pacientes con ERC tienen mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, esta última considerada un factor de riesgo importante como causa de deterioro cognitivo y demencia. Murray y colaboradores, encontraron en una cohorte de 338 pacientes en hemodiálisis crónica que el 13.9% tenía deterioro cognitivo leve, el 36.1% moderado y el 37.6% severo. Entre los factores de riesgo identificados en esta cohorte la historia de EVC, Kt/V > 1.2 y nivel de escolaridad <8 años fueron los más importantes (3). Los pacientes en hemodiálisis crónica tienen mayor riesgo de sufrir de enfermedad cerebro vascular, se ha considerado que además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales de la población general, los pacientes en hemodiálisis tienen otros factores de riesgo que los predispone a mayor enfermedad cerebral vascular. Es importante mencionar que una alta prevalencia de pacientes en

hemodiálisis tiene enfermedad multi-infarto subclínica, lo cual condiciona mayor probabilidad de tener un pronóstico adverso como Eventos Cerebro vasculares clínicos, demencia y muerte (17-18).

De los factores de riesgo cardiovascular tradicionales ya conocidos en la población general, la diabetes, hipertensión y dislipidemia son un problema frecuentemente en los pacientes en hemodiálisis. Entre los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales identificados en los pacientes en HD mencionaremos los siguientes:

1. Concentraciones de Dimetil- Arginina, molécula que inhibe la sintasa de óxido nítrico endotelial. Se ha visto que los pacientes en hemodiálisis tienen concentraciones séricas más altas que el resto de la población, y las concentraciones de esta molécula se correlacionan bien con mayor prevalencia de complicaciones cerebrovasculares (19).
2. Concentraciones séricas más altas de Homocisteína.
3. La hiperuriciemia se ha relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, una cohorte de pacientes de edad avanzada sin ERC con niveles séricos de ácido úrico alto, tenían mayor deterioro cognitivo así como más lesiones en la materia blanca cerebral consistentes con isquemia cerebral que los sujetos con ácido úrico normal de la misma edad. Lo mismo se ha demostrado en sujetos con ERC e hiperuricemia (20).
4. Alteraciones del metabolismo calcio – fósforo

Como se mencionó previamente, la principal causa de morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis crónica son las enfermedades cardio – vasculares así como la enfermedad cerebro – vascular que ocupa un lugar importante. Los pacientes en Hemodiálisis crónica tienen mayor prevalencia de enfermedad cerebro vascular silente o subclínica, la cual, puede ser causa de deterioro cognitivo en este grupo de pacientes. Se ha visto que los pacientes en hemodiálisis con deterioro cognitivo, este se manifiesta con alteraciones en la función ejecutiva y alteraciones mínimas de la memoria, patrón muy similar al encontrado en pacientes con demencia de origen vascular. En estudios de resonancia magnética se ha encontrado que estos pacientes tienen alteraciones en la sustancia blanca subcortical, y en estudios de histopatología se ha documentado daño predominantemente en la microvasculatura cerebral así como lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca subcortical. Además, los pacientes con ERC con retinopatía vascular tienen mayor deterioro cognitivo que aquellos pacientes con IRC sin daño microvascular en la retina (14). Todo lo anterior nos hace suponer que el deterioro cognitivo del que sufren los pacientes con ERC es secundario al daño microvascular cerebral.

Por otro lado, la hemodiálisis por sí misma constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cerebro vascular, y a su vez, mayor deterioro cognitivo. Son varios los mecanismos mediante los cuales la hemodiálisis puede condicionar mayor prevalencia de enfermedad microvascular así como mayor microinfartos cerebrales. Los cambios hemodinámicos que se presentan durante la sesión de hemodiálisis pudieran ocasionar hipoperfusión cerebral, así como zonas de isquemia y necrosis cerebral. El estudio realizado por Mizumasa y colaboradores, encontraron que había relación entre la atrofia cortical y el número de infartos lacunares con el número de cuadros de hipotensión durante la sesión de hemodiálisis así como con el número de años en hemodiálisis (21).

Otras alteraciones que se presenta durante la hemodiálisis y que puede comprometer la perfusión microvascular cerebral, es el edema cerebral, que como se ha demostrado tanto en animales como en humanos, durante y después de las sesiones de hemodiálisis hay edema y aumento de volumen cerebral hasta del 12%, esto pudiera llegar a condicionar aumento de la presión intracraneana y por lo tanto, disminución de la presión de perfusión cerebral ocasionando isquemia cerebral (22).

Se ha reportado la relación que existe entre el volumen de ultrafiltración y la atrofia cortical cerebral en los pacientes en hemodiálisis. Se ha considerado que la remoción de altos volúmenes de ultrafiltrado durante la sesión de HD ocasiona cuadros de hipotensión arterial lo cual condiciona hipoperfusión cerebral e isquemia secundaria, de hecho, en estos pacientes se ha considerado que se encuentran en un estado de hipoperfusión cerebral crónica.

Otro mecanismo implicado, es el incremento de la viscosidad de la sangre al final de la sesión de hemodiálisis, lo cual puede ocasionar disminución de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral e hipoperfusión en la microcirculación cerebral (25-26).

Varios estudios han tratado de cuantificar los cambios que se presentan en la perfusión cerebral después de la sesión de hemodiálisis, se han empleado varios métodos, el más utilizado es el Ultrasonido Doppler transcraneal pero los resultados son contradictorios, la mayoría coincide con la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media después de la sesión de hemodiálisis (23 - 25), el inconveniente de esta herramienta diagnóstica, es que es operador dependiente y no identifica si esta disminución en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral ocasiona hipoperfusión en el parénquima cerebral. En el estudio realizado por Regolisti y colaboradores se encontró que en los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica había disminución de la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media después de la sesión de hemodiálisis, siendo el grupo con insuficiencia renal aguda el que sufrió un cambio más pronunciado (25). En 1978 Gotllieb y colaboradores, estudiaron a 9 pacientes en

hemodiálisis crónica, les cuantificaron perfusión cerebral antes y después de la sesión de hemodiálisis mediante la inhalación de Xenon -133, después de la sesión de hemodiálisis se encontró que 8 pacientes tenían disminución de la perfusión cerebral, el cambio fue discreto (7%) pero estadísticamente significativo. Es interesante mencionar que los pacientes que tenían más de dos años en HD, la disminución de la perfusión cerebral después de la hemodiálisis fue mayor (16.6%) (26).

El estudio de perfusión cerebral por Tomografía Computada (pTC) es un método sensible y específico para detectar zonas de hipoperfusión cerebral, el cual recientemente fue utilizado por Reising en 10 pacientes en hemodiálisis crónica. En sus resultados no encontró cambios en la perfusión cerebral después de la sesión de hemodiálisis, posiblemente no se identificaron cambios debido a que este no se realizó durante el procedimiento de la misma. Otro inconveniente de este trabajo es que el volumen de ultrafiltración programado fue de cero, por lo que no fue posible identificar si los cambios en el volumen sanguíneo y la viscosidad de la sangre repercuten en la perfusión cerebral (27).

El estudio de perfusión TC es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada en pacientes con Enfermedad Vasculat Cerebral (EVC), mediante el cual se detectan zonas de hipoperfusión cerebral denominadas *zonas de penumbra*, las cuales no están isquémicas, simplemente hipoperfundidas y potencialmente recuperables. El estudio de perfusión TC es seguro, eficiente y reproducible que nos brinda información de alta relevancia clínica. Mediante modelos matemáticos el software de TC perfusión genera mapas a color a través de los cuales podemos obtener parámetros como el Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV), Tiempo de Transito Medio (MTT) y el Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF). El MTT es el tiempo promedio entre la llegada del bolo sanguíneo al tejido y la salida de este al sistema venoso el cual se mide en segundos. El CBV estima el volumen sanguíneo total en el espacio intravascular de los tejidos incluyendo capilares y grandes vasos, medido en mililitros de sangre por cada 100gr de tejido cerebral (mL/100g). El CBF es el volumen de sangre que fluye a través del tejido cerebral por cada unidad de tiempo, medido en mililitros de sangre/ 100g de tejido cerebral/ minuto (mL/ 100g/ min). El CBF es altamente dependiente del CBV y del MTT ($CBF=CBV/MTT$). El MTT es un reflejo de la microanatomía tisular tal como daño capilar, tortuosidad del flujo colateral así como la presión de perfusión tisular local. El CBV refleja la arquitectura del lecho capilar así como la presión de perfusión tisular. Cada uno de los parámetros antes mencionados es posible codificarlos en mapas de color. En condiciones normales estos deben ser simétricos y dar una coloración uniforme, y de manera natural valores más altos de CBF y CBV en la materia gris comparado con la materia blanca.

Cuando la presión de perfusión cerebral disminuye, de manera compensatoria las arterias y arteriolas sufren dilatación para incrementar el CBV y prolongar el MTT para mantener el CBF y la liberación de oxígeno a los tejidos, en casos en los que la presión de perfusión cerebral disminuye de manera considerable, este

mecanismo compensatorio es insuficiente y por lo tanto se altera el CBF y la liberación de oxígeno, y como consecuencia hay isquemia e infarto cerebral. En los pacientes que tienen alterados los mecanismos de autorregulación cerebral, en caso de disminución de la presión de perfusión cerebral no hay vasodilatación vascular cerebral y por lo tanto no hay incremento en el CBV ni prolongación del MTT.

Por todo lo anterior, consideramos que durante la sesión de hemodiálisis hay zonas de hipoperfusión cerebral las cuales podremos detectar mediante estudio de TAC-perfusión. Esto nos permitirá identificar los factores relacionados con la hemodiálisis que pueden ser modificados, con la finalidad de disminuir el efecto nocivo de la hemodiálisis y evitar el deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El número de pacientes con insuficiencia renal crónica cada día es mayor y un gran porcentaje de estos, padece algún grado de deterioro cognitivo, el cual afecta su calidad de vida y les condiciona mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

La principal causa de este deterioro cognitivo es secundario a daño microvascular cerebral y microinfartos cerebrales. Los pacientes que están en hemodiálisis crónica tienen mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo que los que están en diálisis peritoneal, lo cual indica que la hemodiálisis por si misma constituye un factor de riesgo importante. El principal mecanismo fisiopatológico propuesto es la hipoperfusión cerebral que se presenta durante la sesión de hemodiálisis, afectando sobre todo a pacientes con enfermedad microvascular subyacente. Varios factores relacionados con el procedimiento de hemodiálisis pueden ocasionar hipoperfusión cerebral, de los cuales, la remoción de altos volúmenes de plasma, el edema cerebral que se presenta durante y después de cada sesión y el incremento de la viscosidad de la sangre al final de la sesión son los más importantes; por todo lo anterior consideramos que los pacientes en hemodiálisis sufren de hipoperfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis y como consecuencia, una prevalencia mayor de micro infartos cerebrales y mayor riesgo de deterioro cognitivo.

El demostrar que existen estas alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis, nos puede abrir nuevas líneas de investigación en busca de nuevos tratamientos y estrategias para prevenirlas.

OBJETIVOS

I. Generales

- a. Identificar las alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.

II. Específicos

- a. Identificar las zonas del parénquima cerebral que sufren más alteraciones de la perfusión sanguínea durante el procedimiento de hemodiálisis.
- b. Identificar los factores propios de la sesión de hemodiálisis relacionados con las alteraciones de la perfusión cerebral.

HIPOTESIS

I. Nula (Ho)

- a. No hay alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

II. Alterna

- a. Los pacientes que se encuentran en hemodiálisis crónica sufren alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.
- b. Hay zonas específicas del parénquima cerebral que sufren más alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio

Estudio piloto, experimental, longitudinal, prospectivo.

Descripción de la población de estudio

Población objetivo

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en terapia de sustitución renal.

Población elegible

- Pacientes de la unidad de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología.

Criterios de INCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada
- En terapia de sustitución renal mediante hemodiafiltración por más de un año
- Edad: de 40 - 60 años

Criterios de EXCLUSIÓN

- Antecedente de EVC
- Deterioro neurológico
- Antecedente de neurocirugía
- Alérgicos al medio de contraste
- Antecedente de exposición a dosis altas de radiación en el último año
- Acceso vascular disfuncional
- Uresis residual > 500 mL/24 hrs

Criterios de ELIMINACIÓN

- No se cumplan las 3 hrs de sesión de hemodiálisis
- No cumplir con el volumen de ultrafiltración programado por hipotensión arterial
- Inestabilidad hemodinámica durante la sesión
- Crisis convulsivas durante la sesión de hemodiálisis

Tamaño de la muestra

- 24 regiones (ROI) del parénquima cerebral antes de la sesión de hemodiálisis y 24 durante la misma.
 - **12 regiones de la sustancia gris y 12 de la sustancia blanca cerebral.**

Definición de variables

Variables dependientes

Perfusión cerebral de acuerdo a los parámetros obtenidos del estudio de TAC perfusión (TACp)

Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
Volúmen Sanguíneo Cerebral (CBV)	mL/100 g	Cuantitativa continua
Tiempo de Tránsito Medio (MTT)	Segundos	Cuantitativa continua
Flujo sanguíneo cerebral (CBF)	mL/100 g/ min	Cuantitativa continua

Definición operacional de variables:

1. CBF. Flujo Sanguíneo Cerebral: mL de sangre que fluye a través de 100g de tejido cerebral cada minuto.
2. CBV. Volumen Sanguíneo Cerebral: mL de sangre intravascular por cada 100g de tejido cerebral.
3. MTT. Tiempo de Tránsito Medio: Tiempo promedio que transcurre desde la llegada de la sangre arterial hasta su salida al espacio venoso.

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
Genero	Hombre/mujer	Cualitativa dicotómica nominal
Edad	Años	Cuantitativa discontinua
Etiología de la IRC		Cualitativa nominal
Años en Hemodiálisis	Años	Cuantitativa discontinua
Tipo de acceso vascular		Cualitativa nominal

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE LA SESIÓN.

Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
TAS	mmHg	Cuantitativa
TAD	mmHg	Cuantitativa
TAM	mmHg	Cuantitativa
Presión de pulso		Cuantitativa
Frecuencia cardiaca	Latidos por minuto	Cuantitativa
Temperatura central	Grados centígrados	Cuantitativa
Temperatura periférica	Grados centígrados	Cuantitativa
Saturación de oxígeno	%	Cuantitativa

Parámetros bioquímicos antes y después de la sesión.

Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
BUN	mg/dL	Cuantitativa
Creatinina	mg/dL	Cuantitativa
Sodio	mEq/Lt	Cuantitativa
Potasio	mEq/Lt	Cuantitativa
Calcio	mg/dL	Cuantitativa
Magnesio	mg/dL	Cuantitativa
Fósforo	mg/dL	Cuantitativa
Ácido úrico	mg/dL	Cuantitativa
PTHi		
Hemoglobina	g/dL	Cuantitativa
Hematocrito		
Ph		Cuantitativa
Pco2	mmHg	Cuantitativa
HCO3	mmHg	Cuantitativa
Contenido de oxígeno sanguíneo arterial		
Lactato	mmol/L	Cuantitativa
Viscosidad sérica		Cuantitativa
Fibrinogeno		

Concentración de solutos en líquido de diálisis al final de la sesión.

Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
BUN	mg/dL	Cuantitativa
Creatinina	mg/dL	Cuantitativa
Sodio	mEq/L	Cuantitativa
Calcio	mg/dL	Cuantitativa
Fósforo	mg/dL	Cuantitativa
Ácido úrico	mg/dL	Cuantitativa

Técnica de recolección de datos

Este trabajo de investigación fue autorizado por el comité de investigación y de bioética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez”.

A cada uno de los participantes se les explicó ampliamente los riesgos y beneficios que tenía el participar en este trabajo de investigación, los dos pacientes incluidos en el estudio aceptaron y firmaron la hoja de consentimiento informado.

A cada uno de los participantes, se les realizó estudio de TAC perfusión cerebral antes de la sesión de hemodiálisis (TACp1). Inmediatamente después iniciamos la sesión de hemodiálisis, las características de la misma se describen más adelante. Faltando 30 minutos para que terminara la sesión de hemodiálisis se realizó un segundo estudio de TAC perfusión (TACp2).

Sesión de hemodiálisis

La sesión de hemodiálisis se llevó a cabo en la sala de tomografía, la duración de la misma fue de 3 horas para todos los pacientes, el volumen de ultrafiltración programado fue el necesario para llegar al peso seco de cada paciente. En todos los pacientes se utilizó heparina no fraccionada como anticoagulante durante la sesión, se utilizó filtro de polisulfona F80. El flujo sanguíneo se individualizó para cada paciente de acuerdo a la funcionalidad del acceso vascular hasta llegar a una presión de la línea arterial entre - 200 y -250 mmHg. El flujo del líquido dializante se programó en 500 mL/min para todos los pacientes. Las características del líquido dializante utilizado fueron las siguientes:
Na 138, HCO₃ 24, K 2.0 Temperatura 35 grados centígrados.

La máquina utilizada para dar la sesión de hemodiálisis fue Fresenius 4008S. Durante la sesión de hemodiálisis se registraron los siguientes parámetros hemodinámicos del paciente cada 5 minutos.

Presión arterial sistólica (PAS)
Presión arterial diastólica (PAD)
Presión arterial media (PAM)
Frecuencia Cardíaca
Temperatura corporal central (TC)
Temp corporal periférica (TP)
Saturación de oxígeno

La sesión de hemodiálisis fue supervisada por personal de enfermería capacitado así como por dos médicos residentes de Nefrología.

TAC perfusión

Para el estudio de perfusión cerebral se utilizó equipo de tomografía SOMATOM Definition Flash de SIEMENS.

Se canalizó una vena periférica para la administración del medio de contraste.

Se administraron 40 mL de medio de contraste.

Con el software se obtuvieron mapas de perfusión cerebral y se calcularon los siguientes parámetros:

- Flujo de volumen sanguíneo cerebral (CBF)
- Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV)
- Tiempo de Tránsito Medio (MTT)

Estudios de laboratorio

Antes y al final de la sesión de hemodiálisis se tomaron muestras de sangre del paciente y se realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

- Química sanguínea
- Electrolitos séricos
- Biometría hemática
- Gasometria
- Fibrinógeno
- Protéina C Reactiva

Se almacenó el líquido dializante de desecho y se le realizaron los siguientes estudios:

- BUN
- Creatinina
- Calcio
- Fósforo

Estudios especiales

Perfusión cerebral con TAC antes de iniciar la sesión de hemodiálisis (TACp1).

Perfusión cerebral con TAC 30 minutos antes de terminar la sesión de hemodiálisis (TACp2).

Plan de análisis estadístico

Para las variables cualitativas se realizará análisis estadístico descriptivo.

Para las variables cuantitativas se realizará análisis estadístico diferencial. Para las variables dependientes cuantitativas de distribución normal se utilizará prueba T pareada. Para las variables dependientes cuantitativas de distribución no normal se utilizará Wilcoxon.

RESULTADOS

En total participaron 2 pacientes de la unidad de hemodiafiltración del Instituto Nacional de Cardiología, los datos demográficos de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Características	Paciente 1	Paciente 2
Genero (M/F)	F	M
Edad (años)	52	45
Etiología de la enfermedad renal	Nefropatía diabética	GMP I*
Años en hemodiálisis	2	10
Tipo de acceso vascular	FAVI**	Permacath
Antecedente de trasplante renal	No	Si
Diabetes Mellitus	Si	No
HAS	Si	No
ICC	No	No
Ganancia de peso ID (Kg promedio en el último mes)	2.2	0.97
# de sesiones de HDF a la semana	3	2
Tiempo de HDF (minutos por semana)	600	510
Uresis residual (mL)	0	0
Albumina	4.31	4.01
Colesterol	203	116.9
Trigliceridos	71	93.2
Acido Úrico	3.82	4.58
Linfocitos	1.74	0.81
Fosfatasa Alcalina	251	231

* GMP I: Glomerulonefritis Membrano Proliferativa Tipo I. ** Fístula Arterio-venosa.

El primer paciente con antecedente de Diabetes Mellitus, de mayor edad y con menor número de años en hemodiálisis así como mayor ganancia de peso interdialítico en comparación con el segundo paciente.

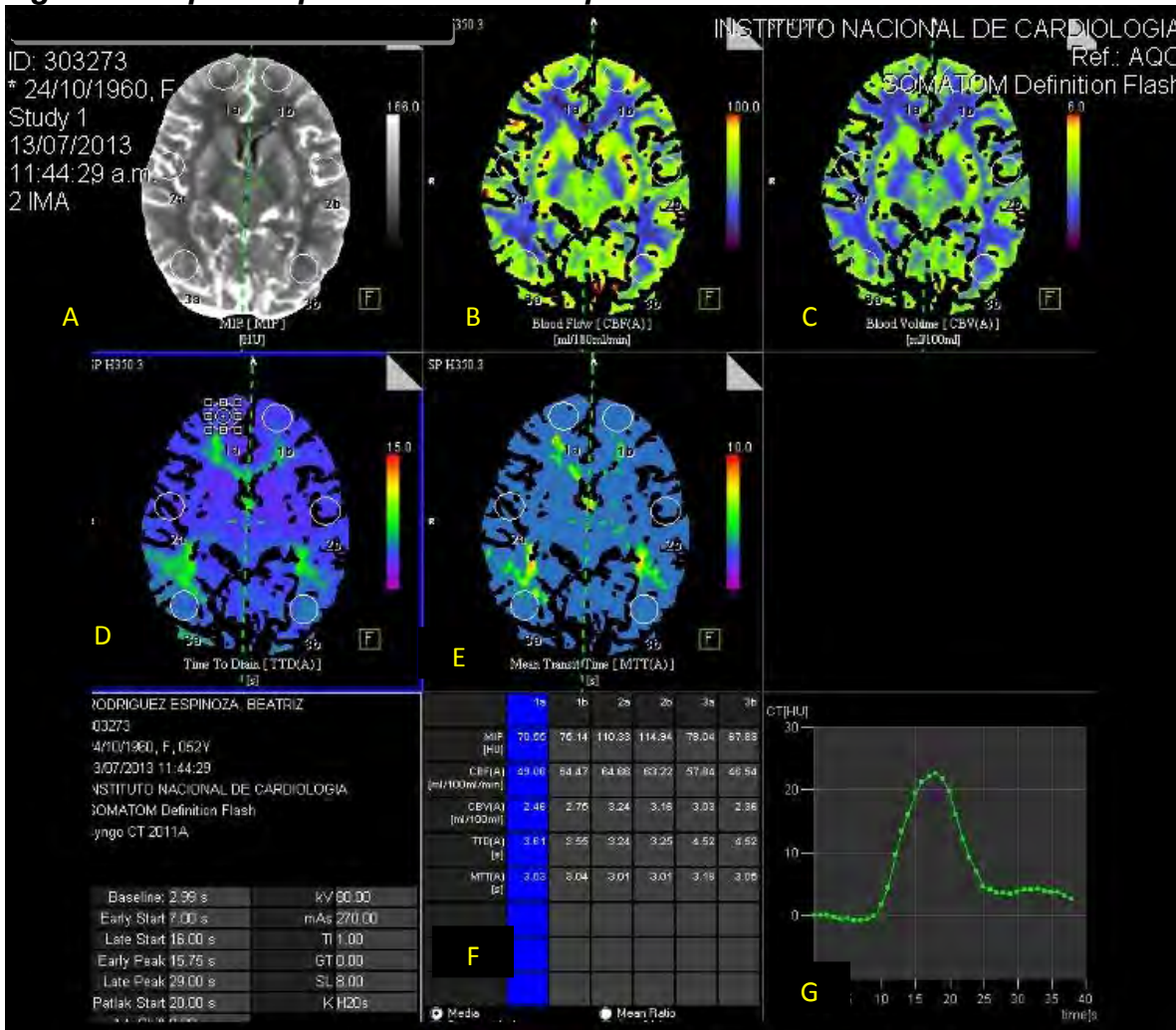
El segundo paciente con más años de padecer ERC, antecedente de trasplante renal y más años en hemodiálisis, recibe menos minutos de hemodiálisis a la semana y con una ganancia de peso en el periodo interdialítico menor.

Ambos pacientes sin función renal residual y con similar estado de nutrición.

Se realizaron dos estudios de TAC perfusión cerebral a cada paciente, el primero (TACpi) se realizó antes de iniciar la sesión de hemodiálisis y el segundo 30 minutos antes de terminar la misma.

Se obtuvieron mapas de perfusión cerebral antes y durante la sesión de hemodiálisis (Figura 1).

Figura 1. Mapas de perfusión cerebral por TAC.



- A) Tomografía Contrastada de Cráneo
- B) Flujo Sanguíneo Cerebral
- C) Volumen Sanguíneo Cerebral
- D) TTD
- E) Tiempo de Tránsito Medio
- F) Valores cuantitativos de cada región de interés (ROI)
- G) Curva Tiempo-Densidad

Se obtuvieron los parámetros de perfusión tisular cerebral antes y durante la sesión de hemodiálisis. En total se analizaron 24 ROI antes de la sesión de hemodiálisis y 24 ROI durante la misma. De los 24 ROI analizados, 12 fueron colocados en la sustancia gris distribuidos de manera uniforme en el lóbulo frontal, temporal y occipital. Los otros 12 ROI fueron colocados en la sustancia blanca distribuidos de manera uniforme en ambos hemisferios. Cada ROI era de 2 mm de diámetro.

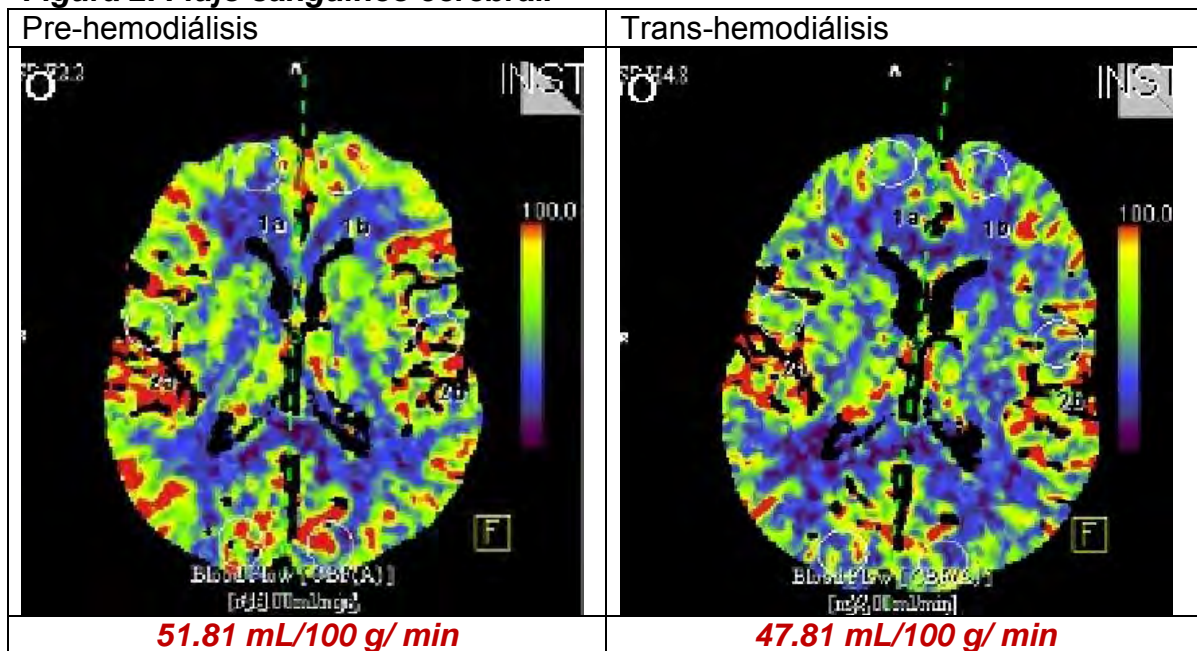
El promedio de CBF, CBV y MTT se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Perfusión cerebral antes y durante la sesión de Hemodiálisis.

Parámetros	Pre Hemodiálisis	Trans hemodiálisis	Diferencia	p
CBF (mL/100 g/ min)	51.818	47.819	3.999	0.043
CBV (mL/100 g)	2.919	2.708	0.211	0.0071
MTT (Segundos)	3.702	3.628	0.074	0.55

Como podemos observar en la Tabla 2 el Flujo Sanguíneo Cerebral y el Volumen Sanguíneo Cerebral disminuyen de manera significativa durante la sesión de hemodiálisis. Los valores del Tiempo de Tránsito Medio no cambiaron durante la sesión de hemodiálisis.

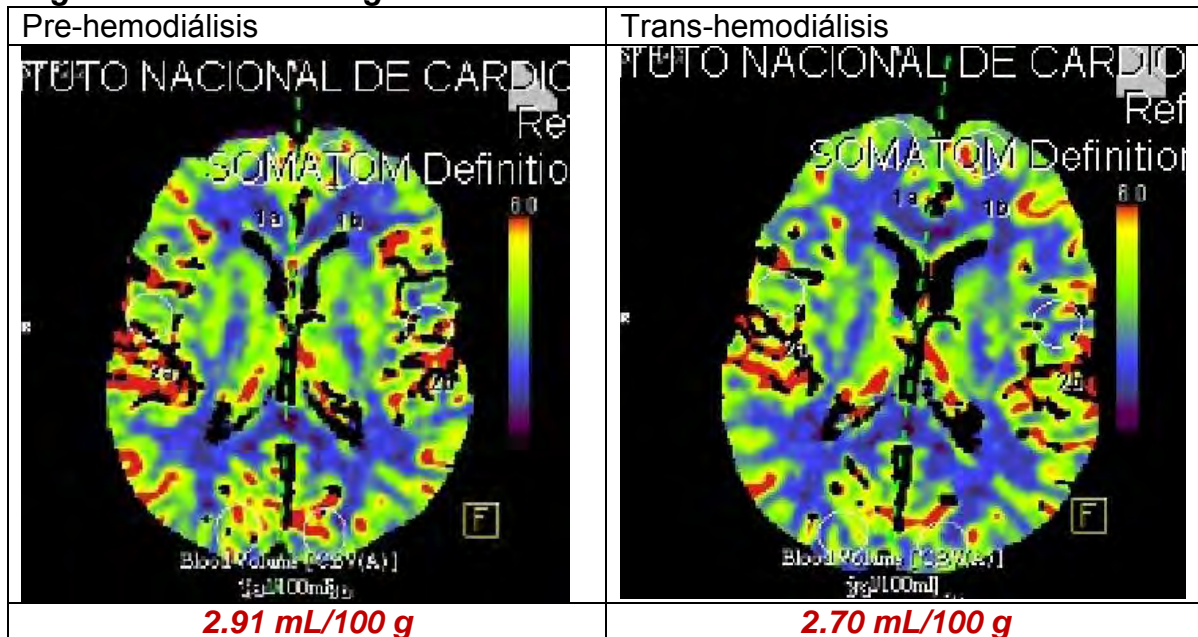
Figura 2. Flujo sanguíneo cerebral.



En la figura 2 observamos el mapa de flujo sanguíneo cerebral pre y durante la sesión de hemodiálisis, claramente se aprecia el cambio de la coloración del mapa durante la hemodiálisis y cuantitativamente detectamos disminución del flujo sanguíneo cerebral ($p=0.04$). Dicha disminución corresponde al 7.7% del CBF previo a la sesión de hemodiálisis. Es importante mencionar que el CBF es

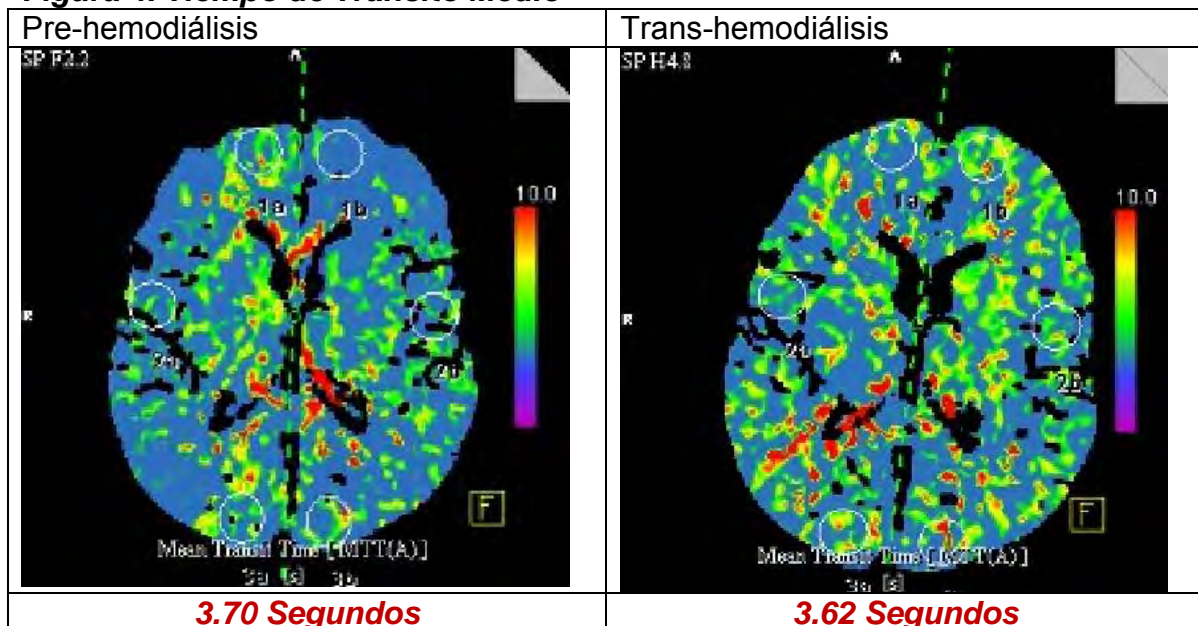
dependiente del CBV y del TTM. En nuestros resultados identificamos disminución del CBV sin cambios en el TTM (Figura 3 y 4)

Figura 3. Volumen sanguíneo cerebral.



En la Figura 3 se representa la disminución del Volumen Sanguíneo Cerebral durante la sesión de hemodiálisis ($p=0.007$). Como podemos observar dicha disminución corresponde al 7.2% del CBV basal.

Figura 4. Tiempo de Tránsito Medio



En la figura 5 a pesar de tener cambios en la coloración de los mapas, cuantitativamente no hay diferencia en el Tiempo de Tránsito Medio ($p=0.55$).

De acuerdo a las diferentes regiones del parénquima cerebral estudiadas, se obtuvieron los siguientes promedios de CBF, CBV y NTT (Tabla 3).

Tabla 3. Perfusión cerebral antes y durante la hemodiálisis en diferentes zonas del parénquima cerebral.

Parámetros	Pre hemodiálisis	Trans-hemodiálisis	Diferencia	p
Sustancia blanca				
CBF (mL/100 g/ min)	42.542	42.87	-0.328	0.97
CBV (mL/100 g)	2.464	2.413	0.051	0.32
MTT (Segundos)	3.862	3.617	0.245	0.07
Sustancia gris				
CBF (mL/100 g/ min)	61.095	53.152	7.94	0.02
CBV (mL/100 g)	3.373	3.002	0.371	0.009
MTT (Segundos)	3.541	3.64	-0.099	0.63

Podemos observar la sustancia gris es en la que disminuye el Flujo Sanguíneo Cerebral de manera significativa debido a la disminución del Volumen Sanguíneo Cerebral sin cambios en el Tiempo de Tránsito Medio. En la sustancia blanca cerebral no se detectaron cambios en los parámetros de perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.

En las figuras 6-8 se representan los porcentajes de disminución del flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral y el tiempo de tránsito medio en la sustancia gris.

Figura 5. Tomografía Contrastada de Cráneo

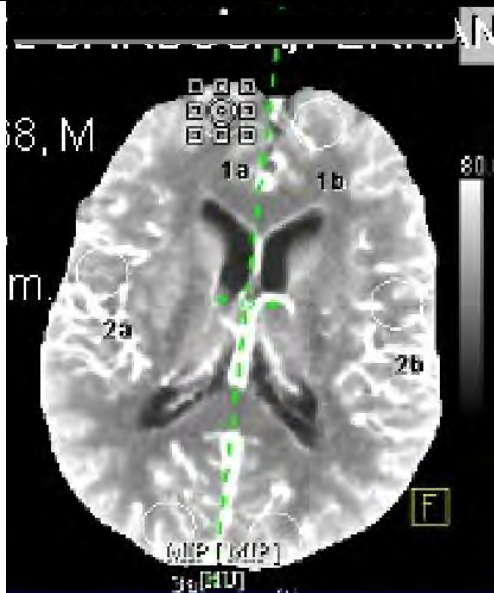


Figura 6. Flujo sanguíneo cerebral cortical.

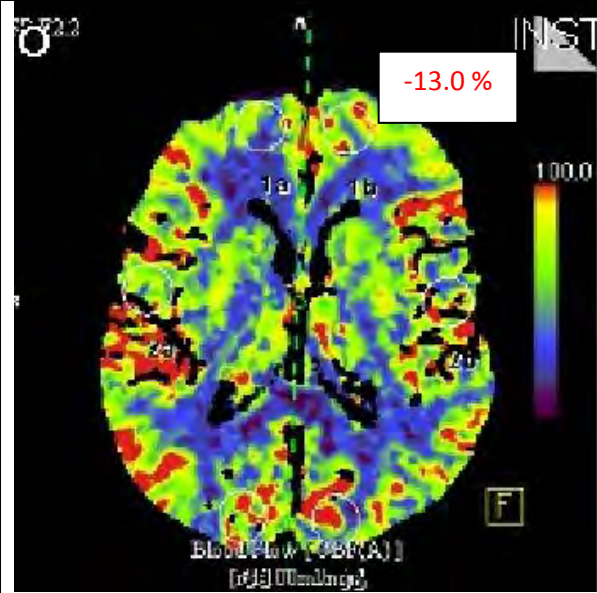


Figura 7. Volumen sanguíneo cerebral cortical.

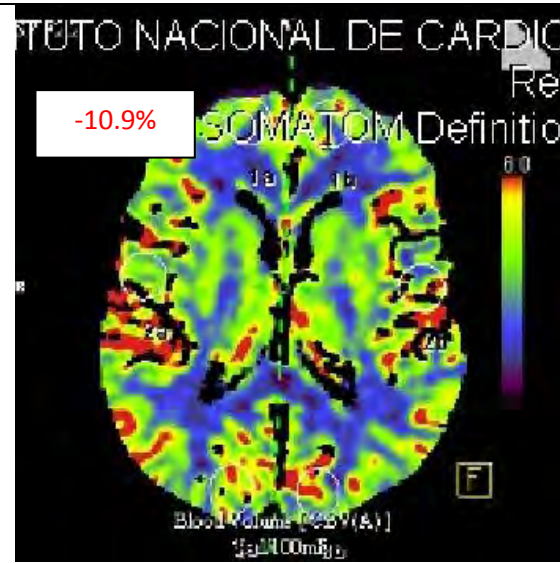
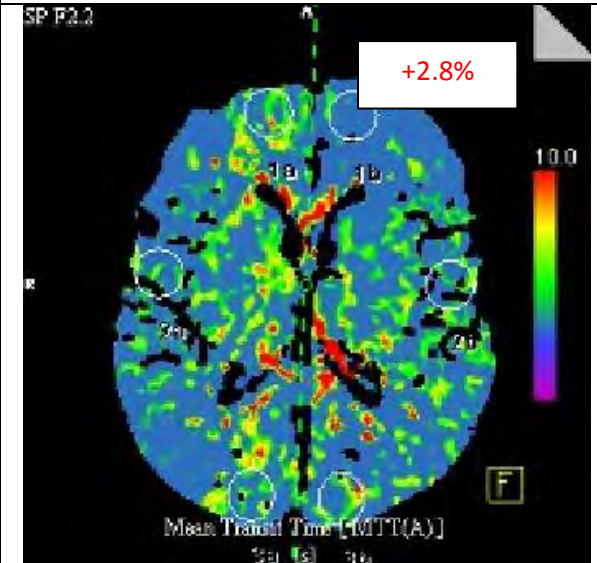


Figura 8. Tiempo de Tránsito Medio cortical.



De acuerdo a los resultados previos, la sustancia gris es donde detectamos disminución del CBF del 13% ($p=0.02$) durante la hemodiálisis. Esta disminución fue secundaria principalmente a la disminución del CBV ($p=0.009$) ya que el MTT cambió muy discretamente ($p=0.63$).

Durante la sesión de hemodiálisis se registraron los parámetros hemodinámicos de los pacientes, ninguno sufrió inestabilidad hemodinámica ni complicaciones asociadas a la administración del medio de contraste para la realización del estudio de TAC perfusión.

Gráfica 1. Características y parámetros hemodinámicos durante la sesión de hemodiálisis. Primer paciente.

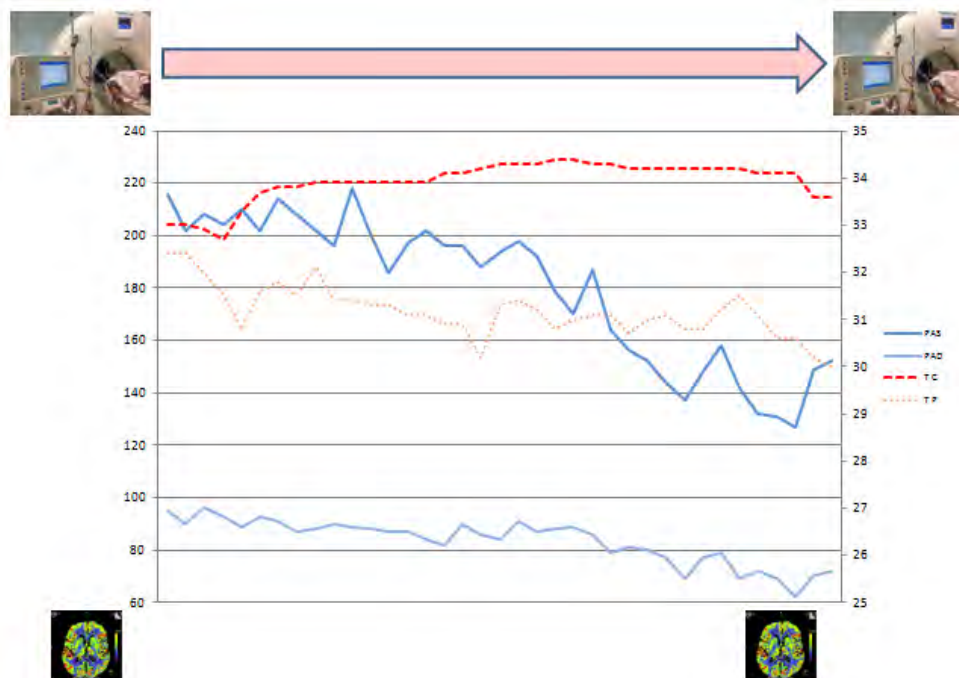


Tabla 4. Cambios en la perfusión cerebral Paciente 1

Parámetros	Pre hemodiálisis	Trans hemodiálisis	Diferencia	p
CBF mL/100 g/ min	51.348	50.252	1.096	0.53
CBV mL/100 g	2.725	2.611	0.114	0.03
MTT Segundos	3.402	3.14	0.262	0.008

En el primer paciente detectamos disminución tanto del CBV como del MTT sin cambios en el CBF durante la sesión de hemodiálisis. Lo anterior nos indica que los mecanismos de auto-regulación vascular cerebral están parcialmente alterados sin llegar a repercutir de manera considerable en el CBF.

Gráfica 2. Características y parámetros hemodinámicos durante la sesión de hemodiálisis. Segundo paciente.

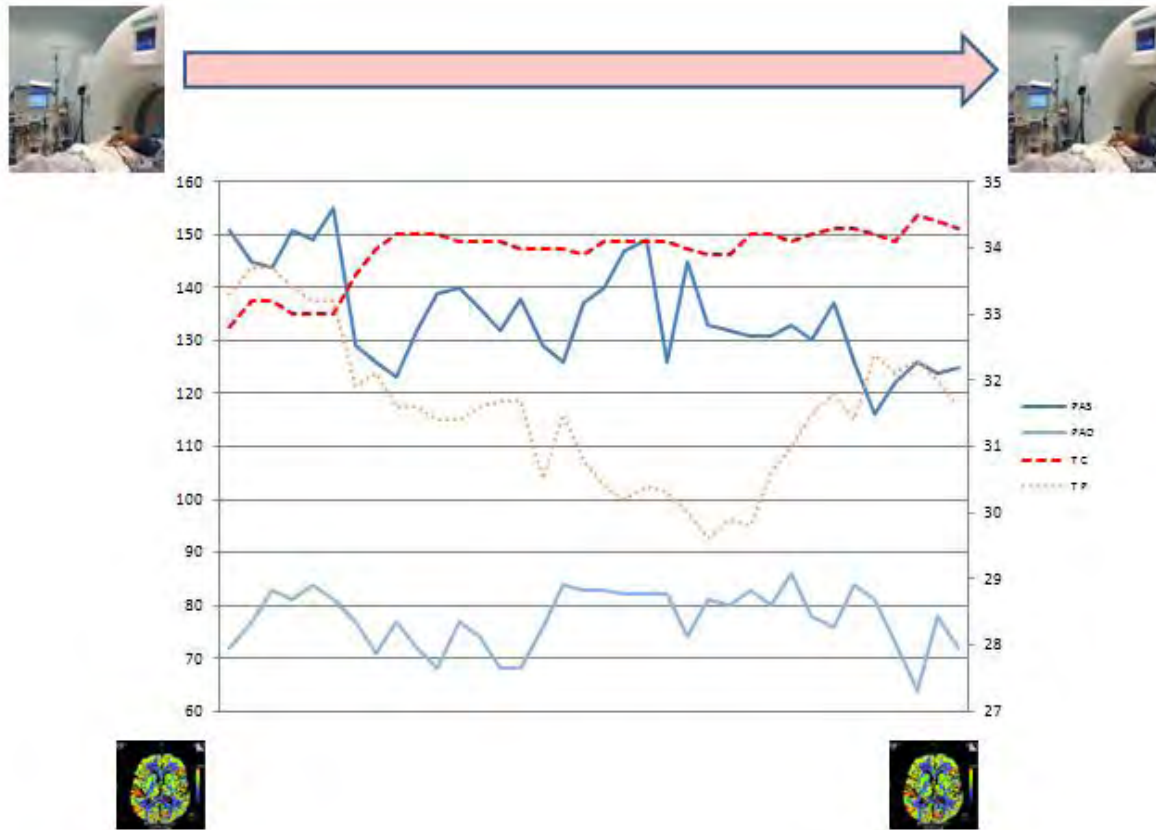


Tabla 5. Cambios en la perfusión cerebral Paciente 2

Parámetros	Pre hemodiálisis	Trans hemodiálisis	Diferencia	P
CBF mL/100 g/ min	52.289	45.386	6.903	0.05
CBV mL/100 g	3.112	2.805	0.307	0.03
MTT Segundos	4.001	4.117	-0.116	0.16

En el segundo paciente observamos claramente como los mecanismos de autorregulación vascular cerebral están alterados, lo cual repercute de manera considerable en el Flujo Sanguíneo Cerebral durante la hemodiálisis.

Se determinaron estudios de laboratorio antes y después de la sesión de hemodiálisis.

Tabla 6. Parámetros de laboratorio antes y después de hemodiálisis.

	Pre-hemodiálisis	Pos-hemodiálisis	Diferencia
Glucosa	122	144	-21.5
BUN	50	15	35
Creatinina	7.35	2.6	4.75
Sodio	137	135	1.5
Potasio	5.1	3.4	1.7
Calcio	7.9	7.9	0
Fósforo	3.2	1.35	1.85
Hemoglobina	7.05	7.85	- 0.8
Hematocrito	21.65	24.15	- 2.5
Fibrinógeno	3.75	3.84	- 0.075
Lactato	0.8	0.55	.25
Bicarbonato	25.3	22	3.3
pH	7.4	7.42	- 0.025
pCO2	34.4	34.15	0.25
Proteína C Reactiva	8.84	8.16	0.675

DISCUSIÓN

Estudios previos han tratado de cuantificar los cambios en la perfusión cerebral generados por la hemodiálisis ya que se ha considerado que los cambios hemodinámicos que sufren los pacientes sobre todo al final de la sesión, alteran la perfusión cerebral. Se ha considerado que estas alteraciones son las responsables de la mayor incidencia de atrofia cortical y microinfartos cerebrales en este grupo de pacientes, los cuales son la causa del mayor deterioro cognitivo que padecen. Es importante mencionar que estas alteraciones estructurales son más frecuentes en los pacientes que están en hemodiálisis que los que están en diálisis peritoneal, por lo que se ha considerado que la hemodiálisis por sí misma es la responsable de estas afecciones microvasculares.

Campos y colaboradores (29) identificaron alteraciones segmentarias en el miocardio durante la sesión de hemodiálisis, muy probablemente secundarias a la hipo perfusión y a los cambios electrolíticos que se presentan durante la misma.

Reising y colaboradores (27) trataron de identificar alteraciones de la perfusión cerebral mediante estudio de TC perfusión en 10 pacientes con ERC en hemodiálisis crónica, se les realizó TC perfusión cerebral antes y después de la sesión de hemodiálisis con un volumen de ultrafiltración neto de cero. En este estudio no se encontraron cambios en la perfusión cerebral después de la hemodiálisis muy probablemente porque no se sometieron al cambio hemodinámico generado por la ultrafiltración y por otro lado debido a que el estudio de perfusión TC no se realizó durante la sesión de hemodiálisis.

En nuestro trabajo encontramos que el flujo sanguíneo cerebral disminuye aproximadamente 13% durante la sesión de hemodiálisis, siendo la sustancia gris cerebral la principalmente afectada. Esta disminución del flujo sanguíneo cerebral se debe principalmente a la disminución del volumen sanguíneo cerebral y al no incremento en el tiempo de transito medio. Todo lo anterior nos hace suponer que los mecanismos de autorregulación vascular cerebral están alterados en estos pacientes. En pacientes cuyo mecanismo de autorregulación cerebral esta conservado y se les compromete la presión de perfusión cerebral, como en los casos de estenosis carotidea, el volumen sanguíneo cerebral aumenta de manera compensatoria gracias a la vasodilatación capilar y arteriolar, con lo cual, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante, fenómeno que no identificamos en nuestro estudio. Por otro lado la misma vasodilatación capilar enlentece la velocidad a la que viaja la sangre a través del parénquima cerebral, con lo que el tiempo de transito medio se prolonga, cambio que tampoco observamos.

Es difícil concluir cual fue el mecanismo principal que genero estas alteraciones, por un lado se ha mencionado que el edema cerebral que se presenta durante la hemodiálisis (22) pudiera aumentar la presión intra-cranéana y por lo tanto disminuir la presión de perfusión cerebral, en este trabajo no fue posible evaluar esta situación ya que resulta complejo e invasivo para el paciente. Por otro lado la disminución de la presión arterial media al final de la hemodiálisis pudiera ser la responsable de estos cambios en la perfusión cerebral asociada a la pérdida de la autorregulación cerebral ya comentada así como al edema cerebral.

Como era de esperarse, la zona del parénquima cerebral que sufrió más cambios fue la sustancia gris, ya que es la zona con el mayor número de lechos capilares y por lo tanto más susceptibles a los cambios hemodinámicos.

Es importante mencionar que no hubo cambio en el tiempo de tránsito medio en los ROI analizados, lo cual nos hace suponer que además de la pérdida de la auto-regulación vascular cerebral, el incremento en la viscosidad de la sangre al final de la hemodiálisis por la ultrafiltración no parecen jugar un papel importante como se ha propuesto (25-26).

Otro mecanismo implicado como factor de daño vascular es la inflamación generada por la hemodiálisis, lo cual es poco probable ya que la proteína C reactiva, un excelente marcador de inflamación sistémica, disminuyó después de la sesión de hemodiálisis en los pacientes estudiados.

De los dos pacientes sometidos al estudio de perfusión cerebral para la realización de este trabajo, uno de ellos a pesar de ser diabético presento menos cambios en la perfusión cerebral durante la hemodiálisis (paciente 1), lo cual nos hace suponer que la diabetes, a pesar de ser un factor de riesgo cardiovascular importante, no es un factor que se relacione con los cambios en la perfusión cerebral durante la hemodiálisis, claro está hacen falta más estudios para confirmar esta hipótesis.

El paciente que sufrió más cambios en la perfusión cerebral (paciente 2) tiene mas años en terapia de sustitución renal, lo cual apoya las conclusiones obtenidas por Mizumasa y colaboradores quienes encontraron que había una relación directa entre el grado de atrofia cortical con el número de cuadros de hipotensión durante la sesión de hemodiálisis así como con el número de años en hemodiálisis (21). Por lo anterior podemos considerar que a lo largo de los años se va perdiendo el mecanismo de autorregulación vascular cerebral.

Por todo lo anterior consideramos que los pacientes que se someten a sesiones de hemodiálisis sufren de alteraciones de la perfusión cerebral durante la misma y que el mecanismo principal propuesto es la pérdida de la autorregulación cerebral.

Hacen falta más estudios que evalúen estas alteraciones y los mecanismos implicados, con un mayor número de pacientes y perfeccionando la técnica para la realización de la TAC perfusión así como para la generación de los mapas de perfusión cerebral, ya que debido a que es una herramienta diagnóstica poco utilizada en nuestro país se tiene poca experiencia al respecto.

No sabemos si aumentar el número de sesiones de hemodiálisis a la semana y el número de horas por sesión, con la finalidad de disminuir la tasa de ultrafiltración y por lo tanto generar menos cambios hemodinámicos a los pacientes, pudiera ser una estrategia para evitar estas alteraciones en la perfusión cerebral. Aun no se sabe si las hemodiálisis diarias nocturnas pudieran ser la mejor terapia para los pacientes que requieren sustitución de la función renal, ya que en esta última modalidad de terapia de sustitución renal los pacientes teóricamente tienen menos cambios hemodinámicos, osmóticos e hidroelectrolíticos durante la sesión de hemodiálisis.

CONCLUSIONES

Durante la sesión de hemodiálisis hay disminución del flujo sanguíneo cerebral (CBF) debido a la disminución del volumen sanguíneo cerebral (CBV) sin cambios en el tiempo de tránsito medio (MTT).

La sustancia gris cerebral es donde hay disminución del CBF, en la sustancia blanca no hay alteraciones de la perfusión cerebral durante la hemodiálisis.

El mecanismo fisiopatológico más probable responsable de las alteraciones en la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis, es la pérdida de la autorregulación vascular cerebral.

Los cambios en la viscosidad en la sangre y la inflamación no parecen jugar un papel importante como causa de las alteraciones de perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.

Posiblemente los pacientes con más años en hemodiálisis tienen más riesgo de sufrir alteraciones de la perfusión cerebral durante la hemodiálisis ya que a lo largo de los años se va perdiendo el mecanismo de autorregulación cerebral.

LIMITACIONES

Por tratarse de un número tan pequeño de pacientes no podemos llegar a una conclusión precisa en cuanto a las alteraciones de la perfusión cerebral durante la sesión de hemodiálisis.

La poca experiencia para el procesamiento de los mapas de perfusión cerebral pudo haber repercutido en los resultados obtenidos. En la continuación de este trabajo se tratará de perfeccionar la técnica para la realización de la TC perfusión cerebral y del procesamiento de los mapas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K: Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 52:1863–1869, 2004.
- 2) Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, Wenger NK, Chertow GM: Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 45:66–76, 2005.
- 3) Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, Smith GE, Hochhalter AK, Collins AJ, Kane RL: Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 67:216–223, 2006.
- 4) Gokal R: Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 40:S23–S27, 1993.
- 5) Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:41-49.
- 6) Post J, Morin K, Sano M, Jegede A. Increased presence of cognitive impairment in hemodialysis patients in the absence of neurological events. *Am J Nephrol* 2012;35:120-126.
- 7) Tamura MK, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, Chertow GM: Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the frequent hemodialysis network trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1429–1438.
- 8) Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the Frequent Hemodialysis Network trials. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2): 228-237.
- 9) Giang L, Sarnak MJ, Weiner D, Agganis B, Scott T. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol* 2011; 33: 33–38.
- 10) Buoncristiani U, Alberti A, Gubbiotti G, Mazzotta G, Gallai V, Quintaliani G, Gaburri M: Better preservation of cognitive faculty in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(Suppl. 2):S202–S205, 1993.

- 11) Tilki HE, Akpolat T, Tunali G, Kara A, Onar MK: Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. *Ups J Med Sci* 109:43–48, 2004.
- 12) US Renal Data System. *USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2005:140–143.
- 13) Kalirao P, Pederson S, Foley R, Kolste A, Murray AM. Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(4):612-620
- 14) Yaffe K, Ackerson L, Hoang TD, et al. Retinopathy and cognitive impairment in adults with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):219-227.
- 15) Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, et al. Albuminuria and dementia in the elderly: a community study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):216-226.
- 16) Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(7):1904-1911.
- 17) Seliger SL, Sarnak MJ: Subclinical vascular disease of the brain in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 50:8–10, 2007.
- 18) Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ: Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45:448–462, 2005.
- 19) De Deyn PP, Vanholder R, D’Hooge R. Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidine compounds. *Kidney Int* 2003;63:S25–S28.
- 20) Afsar B, Elsurer R, Covic A, Johnson RJ. Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;34:49–54.
- 21) Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, Tanaka H, Kanai H, Fujimi S, Iida M: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 97:c23–c30, 2004.

- 22)Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas DJ: Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron* 87:143–147, 2001.
- 23)Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, Rubba P, Federico S. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke*. 1991;22:1508-1511.
- 24)Hata R, Matsumoto M, Handa N, Terakawa H, Sugitani Y, Kamada T. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1994;25:408-412.
- 25)Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, Cabassi A, Caiazza A, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013. 28: 79–85.
- 26)Gottlieb D, Mildworf B, Rubinger D, Melamed E. The regional cerebral blood flow in patients under chronic hemodialytic treatment. *J Cereb Blood Flow Metab*, Vol. 7, No.5, 1987.
- 27)Reising A, Sambale S, Donnerstag F, Schmidt JJ, Hafer C, Schmidt BM, Kielstein JT. Effect of isovolemic, isothermic hemodialysis on cerebral perfusion and vascular stiffness using contrast computed tomography and pulse wave velocity. *PLoS One*. 2013;8(2):e56396.
- 28)Hochberg AR, Young GS. Cerebral perfusion imaging. *Semin Neurol* 2012; 32: 454-465.
- 29)Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology*. 2013; 80:471-480.
- 30)Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 353-363.
- 31)Drew DA, Sarnak MJ, Bhadelia R. Anatomic brain disease in hemodialysis patients: A cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 51(2): 271-278.
- 32)Madero M, Sarnak MJ, Gul A. Cognitive function in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*. 2008; 21:29-37.
- 33)Raphael KL, Wei G, Greene T. Cognitive function and the risk of death in Chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012; 35:49-57.

34) Madero M, Sarnak MJ. Does hemodialysis hurt the brain?. *Seminars in dialysis*. 2011; 1-3.

35) Metry G, Levin NW, Ronco C. Online monitoring of cerebral hemodynamics during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40:996-1004.