



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**UTILIDAD DEL FLICKER PARA LA DETECCIÓN DE ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA  
EN PACIENTES CON ERC EN ESTADIO 5 Y SU REVERSIBILIDAD POST TRASPLANTE RENAL**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE **DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

**FABIOLA SÁNCHEZ MEZA**

TUTOR

**DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

COMITÉ TUTORIAL

**DRA. LILIA CASTILLO MARTINEZ**

**DR. ALDO TORRE DELGADILLO**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"



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.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La encefalopatía urémica se define como una disfunción cerebral por acumulación de toxinas en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y presenta síntomas que van desde leves a severos. En su etapa subclínica, presenta sintomatología poco perceptible, la cual no es diagnosticada en la consulta habitual y podría progresar. Si bien no existe una prueba para medir la encefalopatía urémica subclínica (EUS), se han validado dos pruebas para medir la encefalopatía hepática mínima o subclínica: Flicker (Frecuencia crítica de parpadeo) y el PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), las cuales contribuyen a una detección temprana que podrá prevenir accidentes automovilísticos y mejorará la calidad de vida de los pacientes.

**OBJETIVO.** Determinar la utilidad del Flicker en la detección de encefalopatía urémica subclínica (CUE) en pacientes con ERC en estadio 5 y su reversibilidad post trasplante renal.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se trata de un estudio cuasi-experimental, se incluyeron pacientes de 18 a 60 años, con ERC grado 5, funciones motoras normales y se aplicó la siguiente batería de pruebas: Flicker, PHES, Mini mental (MMSE) y Cuestionario de Beck. El punto de corte para diagnosticar EUS con Flicker ( $\leq 39$  Hz) y PHES (puntuación  $< 4$ ) Al ser el primer estudio en población con ERC se identificó la prevalencia de la EUS y una vez detectada se evaluó la reversibilidad de la EUS al realizar el trasplante, sólo 36 pacientes fueron sometidos a trasplante renal y una vez realizada la cirugía se aplicó la batería de pruebas los primeros tres meses.

**RESULTADOS.** La prevalencia de EUS por Flicker fue de 26.1% y de 17.4% por PHES en una población de 138 pacientes, 69 pacientes con ERC y 69 pacientes control. De esa muestra, se sometieron a trasplante renal 36 pacientes con ERC, previo al trasplante se encontraron 4 casos (11.1%) con EUS por Flicker <39Hz y al realizar la primer medición post trasplante renal se presentó reversibilidad de la EUS en 3 de 4 pacientes.

Palabras clave: Uremia, encefalopatía urémica, enfermedad renal crónica, frecuencia critica de parpadeo.

# INDICE

RESUMEN .....	2
I. ANTECEDENTES .....	8
1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	8
a. EPIDEMIOLOGÍA .....	8
b. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN .....	8
c. TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (TRR) .....	10
2. ENCEFALOPATÍA URÉMICA .....	12
3. ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA (EUS) .....	14
3.1 PSYCHOMETRIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY SCORE (PHES).....	16
3.2 FLICKER (FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO).....	17
4. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL .....	20
4.1 TRASPLANTE RENAL Y FUNCIÓN COGNITIVA.....	24
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
IV. JUSTIFICACIÓN.....	30
VI. OBJETIVO GENERAL.....	30
V. HIPÓTESIS.....	31
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	31
2.1 TAMAÑO DE MUESTRA .....	31
2.2 SUJETOS.....	33
2.3 LUGAR DE DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	33
2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	33
3. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO .....	34

<b>4. DESCRIPCION DE LOS PROCEDIMIENTOS</b> .....	34
a) <b>FLICKER</b> .....	34
b) <b>PHES</b> .....	36
c) <b>MINI MENTAL</b> .....	37
d) <b>CUESTIONARIO DE BECK</b> .....	37
e) <b>DIETA HABITUAL</b> .....	38
<b>5. DESCRIPCION DE LAS INTERVENCIONES</b> .....	38
<b>6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES</b> .....	41
<b>7. PLAN DE ANALISIS</b> .....	43
<b>VII. RESULTADOS</b> .....	44
1. <b>PRE TRASPLANTE</b> .....	45
2. <b>POST TRASPLANTE RENAL</b> .....	53
<b>VIII. DISCUSIÓN</b> .....	62
<b>IX. CONCLUSIÓN</b> .....	69
<b>X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	70
<b>XI. ANEXOS</b> .....	81

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por permitirme vivir y contar con una familia maravillosa que me apoya y acompaña en cada etapa.

A mis padres, el mejor ejemplo de amor y paciencia, gracias por sus sacrificios, apoyo y la seguridad que me dan, los amo. A mis hermanas, porque no me alcanzan las palabras para agradecerles por ser mis mejores amigas, por entender lo que hay en mi corazón. Las amo.

Gracias a la UNAM, Coordinación del Posgrado y a la Dra. Patricia Clark Peralta, así como a los excelentes profesores con los que coincidí en el posgrado. Gracias por enseñarme que nunca se deja de aprender y que gracias a esa curiosidad científica se mejoran muchas vidas.

A mi tutor, Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro, gracias por su paciencia y amor a su trabajo, su calidad humana y profesional es admirable; gracias por confiar en mi, me dio la fuerza para no defraudarlo.

Dra. Lilia Castillo Martínez, gracias por su guía, disponibilidad, profesionalismo y cada consejo, cuando el miedo se presente recordaré que no es el camino. Dr. Aldo Torre, gracias por las lecciones de vida durante estos años, por su paciencia y humor, mi admiración y respeto. Fui muy afortunada al contar con grandes maestros guiándome en lo profesional y personal. Gracias por mostrarme el camino, aquello que recorrí y aquello que me toca diseñar.

A mis amigos, por ser y estar, por caminar conmigo incluso cuando el destino era incierto, gracias por tantas risas, viajes y cambios. Gracias por alentarme a seguir creándome mental, física y académicamente

A mi novio, gracias por tanto amor, por coincidir, crecer juntos y formar este gran equipo que se elige cada día. Te amo

Magnus, mi pequeño maestro de cuatro patas, gracias por desvelarte conmigo y por permitirme hacerte feliz estos meses, no imaginas lo que cambiaste mi vida. Te llevo en mi corazón por siempre; besos hasta el cielo.

## INTRODUCCIÓN

El estado urémico en pacientes con enfermedad renal crónica afecta varias funciones de órganos y sistemas, incluido el sistema neurológico al desarrollarse encefalopatía urémica (EU), asociada con mayor acumulación de toxinas urémicas o la calidad de las terapias de reemplazo renal(1, 2).

Es importante identificar la EU presente en una etapa preclínica, conocida como leve, latente, asintomática, subclínica o mínima; caracterizada por poca concentración o memoria y cambios en la personalidad(3-5), el diagnóstico de encefalopatía urémica subclínica (EUS) no es una prioridad en la práctica clínica diaria, sin embargo, esta condición afecta la calidad de vida de los pacientes y su familia o cuidadores y podría estar asociado con el accidentes de tráfico o trabajo. (6, 7).

No existen estudios sobre la prevalencia de EUS en individuos con enfermedad renal, es por ello que se parte del diagnóstico de encefalopatía hepática mínima (mHE) en población con cirrosis hepática, donde se han validado en población mexicana dos herramientas para diagnosticar mHE: PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) y Flicker (Frecuencia crítica de parpadeo)(8-10). Estas pruebas son simples, rápidas, efectivas y confiables, con alta especificidad y reproducibilidad; pueden predecir el riesgo de mortalidad y desarrollo de encefalopatía clínicamente evidente(11-13).

Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo identificar la prevalencia de EUS en un grupo de pacientes con ERC y su reversibilidad post trasplante renal.

## **I. ANTECEDENTES**

### **1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

#### **a. EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad renal crónica (ERC), antes llamada Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es considerada un problema de salud pública, a nivel mundial se estima una prevalencia de hasta 16%(14, 15), en Estados Unidos se calculó que para 2020 el porcentaje incrementaría del 13.2% al 14.4% y en 2030 hasta 16.7%(16). En 2017, 1.2 millones de personas murieron en todo el mundo(17).

México no cuenta con un registro nacional de casos de ERC; el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en una cohorte de 56,430 pacientes, estimó una prevalencia de 124 casos por cada mil usuarios; cabe mencionar que esta institución cubre a gran parte de la población mexicana(18).

En 2019 INEGI reportó que la ERC es la décima causa de muerte en nuestro país; sin embargo, una de las enfermedades directamente relacionada con el desarrollo de daño renal es la Diabetes Mellitus, la cual ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad en México.

#### **b. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN**

Se define como la presencia de daño renal (usualmente detectado por excreción de albúmina en orina de  $\geq 30\text{mg/día}$ ) o disminución de la función renal de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular (TFG)  $<60 \text{ mL/min/1.73}^2$  por un periodo consecutivo de 3 meses; lo cual distingue a una enfermedad aguda de una crónica(19).

La progresión de a ERC depende de diversos factores heterogéneos que se manifiestan de forma variable de acuerdo a las causas y severidad del daño. Existen diversos factores de riesgo como sociodemográficos, enfermedades diagnosticadas previamente y genética, se esquematiza en el siguiente modelo conceptual(20).

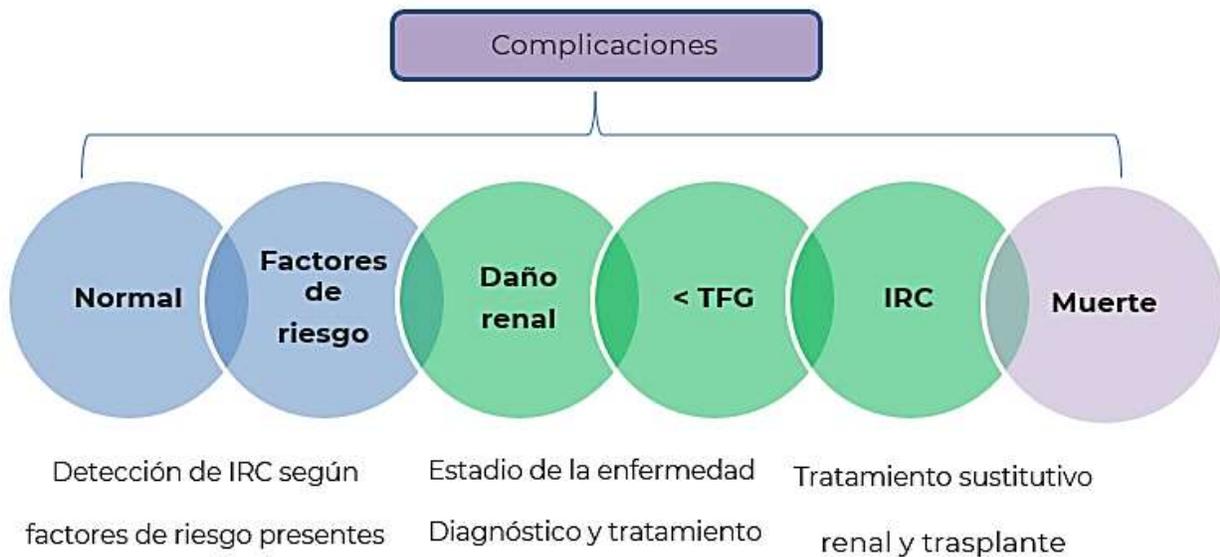


Figura 1. Modelo conceptual de ERC(20) propuesto por National Kidney Foundation

La clasificación más aceptada para identificar la falla renal son las guías de práctica clínica 2012, Improving Global Outcomes (KDIGO), con los siguientes criterios:

- a) Causa de la enfermedad renal.
- b) Seis categorías de la tasa de filtrado glomerular
- c) Tres categorías según la albuminuria presente

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	30-299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Figura 2. Clasificación de la ERC (KDIGO) 1

Los pacientes clasificados con ERC grado 5 son candidatos para iniciar terapia de reemplazo renal.

### c. TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL (TRR)

Una vez que ha sido indicado por parte médica iniciar terapia de reemplazo renal (TRR), los pacientes deben considerar ventajas y desventajas de la hemodiálisis, diálisis peritoneal (continua o intermitente) y trasplante renal (donador vivo o cadavérico)(21). Por otro lado también existe la opción del tratamiento conservador en casos donde el paciente esté renuente a iniciar o por su condición no pueda ser candidato a ninguna de las tres opciones antes mencionadas.

A continuación, se citan algunas ventajas y desventajas de las terapias de reemplazo renal:

<b>TRR</b>	<b>TIPO</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
<b>DIÁLISIS PERITONEAL</b>	<b>AMBULATORIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independencia del paciente</li> <li>• Libera la ocupación de máquinas en clínicas y hospitales</li> <li>• Costo accesible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se requiere entrenamiento del paciente y familia</li> <li>• Riesgo de peritonitis</li> <li>• Máxima higiene en el lugar donde se realiza</li> <li>• Número de intercambios elevado</li> </ul>
	<b>AUTOMATIZADA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se realiza mientras el paciente duerme</li> <li>• Menor riesgo de peritonitis</li> <li>• Mayor calidad de vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor costo</li> <li>• Se requiere capacitación</li> <li>• Utilización de mayor cantidad de solución de diálisis</li> </ul>
<b>HEMODIÁLISIS</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Automatizada</li> <li>• Manejo en hospital o unidad por personal capacitado</li> <li>• Menor riesgo de infecciones</li> <li>• Mayor apego al tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instalación de catéter, se necesita tener cuidados para evitar infecciones</li> <li>• Traslado a la unidad de 2 a 3 veces a la semana y con un promedio diario de 3-4 horas.</li> </ul>
<b>TRASPLANTE RENAL</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento recomendado</li> <li>• Mejora la calidad de vida del paciente</li> <li>• Menor mortalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechazo del injerto</li> <li>• Riesgo de enfermedad cardiovascular</li> <li>• Efectos secundarios por esquema farmacológico</li> </ul>

Las indicaciones para iniciar una TRR en pacientes con ERC son: deterioro del estado de nutrición, sobrecarga de volumen, fatiga, malestar, deterioro cognitivo, acidosis refractaria, hiperpotasemia e hiperfosfatemia.

En la ERC se pueden desarrollar diversos trastornos como consecuencia de la pérdida de la función renal y abarcan complicaciones que van desde lo clínico hasta lo psicológico. Estos incluyen trastornos del equilibrio de líquidos y electrolitos, hiperpotasemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia, así como anomalías relacionadas con disfunción hormonal o sistémica, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, hipertensión, anemia, desnutrición, hiperlipidemia, enfermedad de los huesos y deterioro de la función cognitiva.

Para fines de este trabajo, nos enfocaremos en el deterioro cognitivo presente en pacientes con ERC y las complicaciones derivadas del mismo, como es el deterioro cognitivo y el desarrollo de la Encefalopatía Urémica.

## **2. ENCEFALOPATÍA URÉMICA**

La encefalopatía urémica (EU) se define como una disfunción cerebral causada por la acumulación de toxinas como resultado de la falla renal crónica presente. El cuadro clínico es amplio y el curso clínico siempre es progresivo cuando no se trata a tiempo(6, 22). En 1847, Piorry, describe a la uremia como un síndrome clínico multifacético que cursa con anormalidades digestivas y neurológicas secundarias a falla renal e intoxicaciones endógena(23). La EU hasta ahora es parcialmente reversible al iniciar la TRRI, sin embargo las toxinas urémicas son los componentes

implicados en la patogénesis de la EU, han sido identificadas más de 130 toxinas urémicas(24).

De acuerdo a sus características químicas y físicas, se pueden clasificar en hidrosolubles, moléculas medias y aquellas que se unen a proteínas. En condiciones normales, los riñones excretan estos componentes, por lo tanto la retención de toxinas urémicas está asociada con la deficiente depuración renal, a continuación se presentan sólo algunos ejemplos de toxinas urémicas(25).

La urea induce cambios a nivel molecular relacionados con resistencia a la insulina, producción de radicales libres, apoptosis, ruptura de la barrera protectora intestinal(26, 27); a continuación se mencionan sólo algunas toxinas urémicas(28).

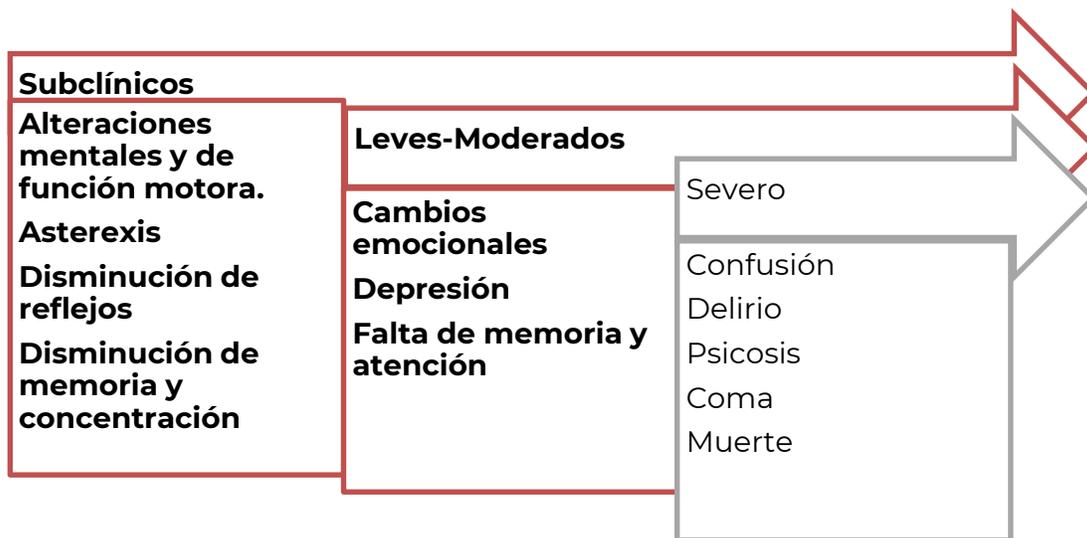
<b>Hidrosolubles</b>	<b>Unidas a proteínas</b>	<b>Moléculas medias</b>
Oxalatos	Fenoles	Adiponectina
Guanidina	Homocisteina	Colesistoquinina
Metilamina	Indoles	Cisitatina
Azufrados		Interleucinas
Urea		Factor de necrosis tumoral
Amonio		Greлина
Ácido úrico		Leptina
		Prolactina

Mientras los cambios severos a nivel cognitivo se empiezan a notar cuando la TFG se encuentra en 15 mL/min; frecuentemente se pueden identificar desde una

tasa de 40-60 mL/min(29, 30). Una de las indicaciones absolutas para iniciar una TRR es la confirmación de la EU, alteraciones significativas en la función cognitiva no relacionada a otras causas propias de la enfermedad o diagnósticos previos, el deterioro cognitivo progresivo en estos pacientes aunado a otras afecciones como demencia, antecedentes de accidentes cerebrovasculares, etc., son indicaciones para iniciar la TRR.

### 3. ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA (EUS)

La presencia de EU es una indicación absoluta del inicio de la TRR además de un tratamiento integral enfocado en fármacos, intervención en nutrición y prevención de complicaciones. Algunos cambios cognitivos pueden ser irreversibles; de ahí la importancia de iniciar la TRR antes del inicio de los primeros síntomas de EU(2):



Para poder diagnosticar adecuadamente la EUs, se debe hacer énfasis en cambios sutiles en la vida diaria, menor energía, alteraciones en el ciclo del sueño-vigilia; deterioro cognitivo, estado de conciencia o función motora disminuida(31). En

muchas ocasiones, los síntomas leves y moderados son sólo perceptibles por familiares o cuidadores directos, en muchas ocasiones no se reportan al médico tratante hasta que progresan de forma severa.

Actualmente no se tienen estudios enfocados a la EUS donde se estudien específicamente los cambios subclínicos o mínimos, sin embargo, en el campo de la hepatología, la encefalopatía en su etapa subclínica ha sido ampliamente estudiada y se define como Encefalopatía Hepática Mínima, oculta o subclínica y la prevalencia es de 20-80% en pacientes con cirrosis hepática(32, 33). Se han descrito afectaciones a dominios como atención, visuo-espaciales, motor fino y memoria.

EL término EHm se refiere a la presencia de cambios sutiles en la función cognitiva, patrones electroencefalográficos, así como a las alteraciones a nivel de homeostasis de neurotransmisores cerebrales, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo, y equilibrio de los fluidos plasmáticos que se observan en pacientes con cirrosis, aun cuando no exista una evidencia clínica de encefalopatía hepática (EH)(31). Se ha observado que al aplicar exámenes neurológicos a estos pacientes resultan normales, al igual que los nervios craneales, sin embargo, la disartria e hiponimia pueden estar presentes(31). Por otro lado, los pacientes presentan deterioro en atención, velocidad psicomotriz y funciones ejecutivas(34). Otro síntoma que puede evaluarse son movimientos anormales como asterexis.

El tratamiento de la EHm consta de intervenciones farmacológicas y nutricionales, sin embargo, estos pacientes no cuentan con una terapia de reemplazo, como los pacientes con enfermedad renal.

Al tener sintomatología similar (hepática y urémica) se propone utilizar los instrumentos de medición ya validados para el diagnóstico y detección temprana (35, 36) ya que en población renal se conoce una alta prevalencia de deterioro cognitivo.

Se emplean dos pruebas para discriminar entre pacientes cirróticos con o sin EHM. La primera, una batería de pruebas que se realizan con pluma y papel, denominada escala de encefalopatía porto hepática (PHES por las siglas en inglés: *porto hepatic encephalopathy score*) y Flicker (Frecuencia crítica de parpadeo) que determina la el momento en el cual un estímulo luminoso se percibe de manera continua (Flicker)(37, 38).

### **3.1 PSYCHOMETRIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY SCORE (PHES)**

PHES por sus siglas en inglés, es la batería considerada como estándar de oro en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima (EHM), compuesto por cinco pruebas neuropsicológicas (prueba de símbolo de dígito, prueba de trazado A y B, prueba sucesiva-Dotting y la prueba de rasgo de línea) ya validada en México(36), Sólo requiere papel y lápiz para completarla. (ANEXO 1)

Este instrumento ha sido validado en Alemania, Italia, España al igual que en México, estandarizado por edad y nivel educativo, ya que son variables que podrían afectar en el diagnóstico(33, 39-41). El nivel educativo se definió como el número de años completados (desde estudios técnicos hasta estudios de posgrado). PHES puede identificar pacientes con EHM y EHC con un 98% de sensibilidad y un 94% de especificidad(37).

La validación en población mexicana consistió en 743 voluntarios de 51±5 años, con una media en nivel educativo de 11 ±5 años. El diagnóstico de EHM se considera con una puntuación <-4(36).

<b>Prueba</b>	<b>Instrucción</b>
Conexión numérica A	Conectar los números en forma consecutiva
Conexión numérica B	Conectar números con letras
Unión dígito-símbolo	Se asignan dígitos del 1-9 a determinados símbolos, el paciente deberá escribir el número que corresponda a cada dígito.
Punteo	Dibujar un punto en el centro de cada círculo.
Test de línea quebrada	Trazar una línea sin tocar los bordes del

Dentro de las limitaciones de este instrumento se encuentra el efecto de aprendizaje, se requiere personal debidamente capacitado, instalaciones específicas, por lo que representa mayor riesgo de sesgo para contar con datos objetivos y válidos.

### **3.2 FLICKER (FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO)**

El Flicker evalúa la habilidad de la corteza cerebral para discriminar la luz oscilante o parpadeo ; originalmente se diseñó para examinar las lesiones del nervio óptico en el área de oftalmología(34). Sirve también para cuantificar la encefalopatía mínima dada su capacidad para valorar el grado de vigilia y puede reflejar cambios en la función retiniana o cambios en el área cortical visual(31). Las evaluaciones

iniciales han mostrado covariaciones entre el índice dado por la prueba de Flicker y la severidad de la encefalopatía (42).

El Flicker distingue entre pacientes con y sin EHM en Alemania se reportó una sensibilidad de 55% y una especificidad de 100% (37), en España una sensibilidad de 72% y 77% de especificidad(10), en Egipto una sensibilidad de 91% y especificidad de 92%(9) y especificidad 79% (95% CI: 75-83). La medición se considerará anormal cuando el valor de la media sea  $<39$  Hz, punto de corte reportado en los estudios antes mencionados.(8, 9, 11, 12). El Flicker ha sido validado en población mexicana por Román-Calleja B, et al. 2017, datos no publicados.

El aparato evoca un estímulo luminoso intrafoveal con pulsos de luz definidos en una longitud de onda de 650 nm, la luminancia de 270 cd / m<sup>2</sup> y la intensidad luminosa de 5,3 mcd. La frecuencia de la luz roja, que se genera inicialmente como un pulso de alta frecuencia (60 Hz) y que le da al paciente la impresión de una luz fija, se redujo gradualmente hasta que el paciente tenía la impresión de que la luz constante había cambiado a una de parpadeo y el paciente registra el momento al presionar un sensor(10, 35).

El Flicker se considera un instrumento adecuado para identificar encefalopatía, es confiable, rápido, simple y fácil de aplicar, puede medir la habilidad del sistema nervioso central para detectar el parpadeo que es influenciado por la actividad cortical(43), en población española la edad y el nivel educativo no influían en los resultados, comparado con los resultados obtenidos en población mexicana, donde estas variables son importantes a considerar y se ha estandarizado.

Al igual, se ha utilizado como un predictor de supervivencia, en los pacientes que tienen un puntaje mayor a 10 en la escala Model for End-stage Liver Disease (MELD), sólo un 16% de los pacientes con EHM seguía con vida después de 5 años de la primera medición(44, 45).



Figura 4. HEPAtonorm Analyzer

## **RETINOPATIA DIABÉTICA**

Un factor que debe considerarse para la aplicación de esta prueba es la retinopatía diabética, complicación derivada de padecer Diabetes Mellitus, se ha documentado que los pacientes obtienen peores resultados en las pruebas cognitivas, ya que la retinopatía refleja anomalías microvasculares, posiblemente compartiendo vías metabólicas e inflamatorias(46, 47)

Se debe valorar la severidad de la retinopatía ya que un gran porcentaje de pacientes con ERC padecen Diabetes, por lo tanto, se debe contar con un seguimiento adecuado para prevenir el desarrollo de deterioro cognitivo.

#### **4. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL**

La evaluación de la función cognitiva en pacientes con ERC es poco frecuente en la práctica clínica. Los pacientes con ERC requieren mayor seguimiento ya que tienen mayor riesgo de morir, mala calidad de vida, dificultad para adherirse al esquema farmacológico, presencia de depresión además de los costos asociados al tratamiento y las complicaciones derivadas del mismo(48).

Se han aplicado diversas pruebas psicológicas para evaluar la función cognitiva y han reportado una prevalencia de deterioro cognitivo de 17% hasta 87% dependiendo de la severidad de la enfermedad renal(48).

Se define como deterioro o disfunción cognitiva a un déficit combinado de procesos cerebrales que afectan memoria, aprendizaje, concentración y toma de decisiones(49, 50); la mayoría de las veces se manifiesta de forma crónica y progresiva (51).La severidad del deterioro cognitivo puede clasificarse desde leve a grave/severa, ésta última impacta negativamente en la calidad de vida y la falta de independencia de los pacientes para realizar sus actividades cotidianas(52).

Un número considerable de pacientes con ERC presentan deterioro cognitivo; esta enfermedad se considera uno de los principales factores de riesgo para desarrollarla y puede observarse desde los primeros estadios(53); sin embargo, la

duración de la enfermedad impacta mucho más que la severidad de la misma y correlaciona directamente con el deterioro cognitivo. La prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes va de 16% a 40% dependiendo el método de evaluación (54).

En pacientes jóvenes, la prevalencia de deterioro cognitivo va desde 10-30% mientras que en pacientes mayores de 75 años de un 30-55%(55). En estos pacientes es importante contar con habilidades cognitivas para acceder a los servicios de salud, ya que se necesitan para procesar, entender y recordar información oral y escrita, así como decidir acerca de su enfermedad(56), un deterioro cognitivo presente impactará en la adherencia al tratamiento médico, salud mental y un riesgo menor de morir(57).

Dentro de los instrumentos que se han aplicado en la población renal, a continuación, se enlistan aquellos que evalúan la función cognitiva. La elección de la escala a utilizar dependerá de la situación clínica del paciente para poder derivarlo, por lo que muchas veces se opta por aplicar pruebas rápidas con interpretación sencilla (58).

<b>Pruebas o instrumentos</b>	<b>Descripción</b>	<b>Punto de corte</b>
<b>≤ 5 minutos</b>		
Memory Impairment Screen (MIS)(59)	Se enfoca en memoria, recuerdos y	≤4 identifica pacientes con demencia.

		reconocimiento. Los pacientes categorizan palabras	Sensibilidad 43-86% Especificidad 93-97%
Six-Item Screener (SIS)(60)		Consta de 3 preguntas de memoria y 3 preguntas de orientación.	Si el paciente responde incorrectamente $\geq 2$ de 6 preguntas.  Sensibilidad 86-89% Especificidad 78-88%
Clock-Drawing Test (CDT)(61)		Se le pide al paciente dibujar un reloj análogo con una hora en específico. Mide habilidad visuoespacial, funciones ejecutivas, atención, lenguaje, comprensión y conocimiento numérico.	La puntuación es un tanto subjetiva, se evalúa la colocación de los números, espaciados y organización del dibujo.  Sensibilidad 67-98% Especificidad 69.94%
<b>5-15 minutos</b>			
Mini-Mental State Examination (MMSE)(62-65)		Evalúa orientación, memoria, atención, lenguaje y función visuoespacial. No toma en cuenta edad, educación o raza/etnia (30pts).	$\leq 24$ pts  Sensibilidad 81% Especificidad 89%
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(66-68)		Evalúa memoria, función visuoespacial/ejecutiva, lenguaje, atención/concentración y orientación (30pts). Mayor nivel de dificultad	$\leq 24/30$ pts en pacientes con menos de 12 años de educación formal.  Sensibilidad 91% Especificidad 81%
Saint Louis University Mental Status Examination (SLUMS)(69)		Preguntas que miden orientación, cálculo, memoria, dibujo (reloj), función visuoespacial.	$< 25$ pts si tienen menos de 12 años de educación formal y $> 27$ si tienen más de 12 años de educación formal.  Sensibilidad 91% Especificidad 81%

Otro factor que influye en la función cognitiva de los pacientes con ERC es el tipo de terapia de reemplazo renal. En una revisión sistemática publicada por O'Lone (Abril 2016) para determinar la función cognitiva en pacientes en hemodiálisis, se menciona que se han utilizado alrededor de 54 pruebas cognitivas en 42 estudios, en los cuales miden diversos dominios, como son función cognitiva global, orientación, atención y percepción. Una de las pruebas más utilizadas fue el Mini-mental, en 25 de 42 estudios reportados, donde se obtuvo un puntaje menor (1.1pts) en esta población comparado con población control. Se concluyó que los pacientes en hemodiálisis presentan valores más bajos evaluados por Trail-Making Test en los dominios de atención y orientación, concluyendo que los pacientes en hemodiálisis eran al menos 11.4 segundos más lentos que el grupo comparativo, pero con un mejor puntaje en estos dominios comparados con los pacientes con ERC que no recibían ningún tratamiento sustitutivo(70).

En un estudio realizado en el INCMNSZ en 2011 al aplicar una batería de pruebas cognitivas (NEUROPSI), que al menos el 23% de pacientes con ERC, mostraban un deterioro en la función global cognitiva, 32% mostraron deterioro en atención y funciones ejecutivas y 24% deterioro en memoria, en los pacientes en estadio de ERC grado 5, mostraron deterioro en habilidades de atención y codificación, en especial en los pacientes que se encontraban en hemodiálisis, debido al impacto en áreas corticales encargadas de memoria y aprendizaje verbal, concluyendo que en estadio 5 los pacientes muestran menores puntajes comparados con estadios compensados(71).

#### **4.1 TRASPLANTE RENAL Y FUNCIÓN COGNITIVA**

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección para los pacientes con ERC. La mayoría de los estudios demuestran un impacto positivo en la mejoría de habilidades cognitivas, sin embargo han existido muchos sesgos que impiden que muchos estudios sean de alta calidad (estudios transversales, tamaño de muestra pequeños, sin control de complicaciones, sin grupo control, etc)(72).

Un trasplante renal exitoso conduce a una notable mejora del rendimiento en las pruebas de velocidad psicomotora, planificación visual, retención, así como el razonamiento abstracto y memoria, ésta última ha sido planteada como la única función cognitiva que mejoraba después del trasplante(73).

Teschan et al., reportaron una mejoría en ocho pacientes con trasplante renal en test de memoria y atención, comparados con un grupo control, pero sin ninguna mejoría comparados con pacientes en diálisis y hemodíalisis. Kramer et al., reportaron una mejoría en un grupo de 16 pacientes en hemodíalisis que fueron seguidos antes y después del trasplante comparados con un grupo control presentaron mejores puntajes en Mini Mental y en Trail Making Test(74).

Sanchez-Román (2010) realiza un estudio para evaluar aspectos cognitivos en los pacientes antes y después del trasplante renal comparados con un grupo control, teniendo una medición previa al trasplante y seis meses después del mismo, no encontraron diferencias en niveles previos de ansiedad, depresión o somnolencia. Hubo mejoría en el índice global de atención y memoria, atención y funciones ejecutivas(71).

Se reportó que existe un efecto de aprendizaje en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Colocan al trasplante renal como una solución ideal para eliminar factores metabólicos que impactan en el funcionamiento cognitivo, siendo estos medibles o no medibles(71).

Una de las desventajas de las pruebas de papel y lápiz, es que, aunque permiten evaluar efectos de la lesión, daño o funcionamiento alterado de las estructuras del sistema nervioso central sobre la función cognitiva, no permiten determinar cuáles son los posibles mecanismos fisiológicos y anatómicos subyacentes(71).

Al igual, se han realizado estudios con pruebas de resonancia magnética post trasplante renal para examinar anormalidades cerebrales y concluyeron que éstas anormalidades presentaron reversibilidad después de ser trasplantados(75)

A continuación se presenta un cuadro resumen donde se han implementado diversas pruebas para evaluar función cognitiva.

<b>Población (n)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Instrumentos</b>	<b>Diseño del estudio)</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autor y año</b>
n=69	Identificar la prevalencia de EUS	PHES, Flicker, Mini mental	Transversal	EUS en 26% de la población renal estudiada por Flicker	Sánchez-Meza F, et al., 2021
n=26	Determinar el momento ideal para la aplicación de pruebas	Neuropsychological test battery (RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status)	Ensayo clínico	No se encontraron diferencias entre el tiempo de aplicación de la prueba	Karakizlis, et al., 2021
n=250	Identificar asociaciones entre el deterioro cognitivo, depresión, edad,	Montreal Cognitive Assessment	Cohorte	Deterioro cognitivo en 44%, depresión	
n=40	Identificar cambios cognitivos	Rey Auditory-Verbal Learning Test (RVLT), Rey Complex Figure Test (RCFT), ADAS-cog Test, Stroop Test (ST), Digit Span Test (DST), and Trail Making Test (TMT)	Medición 6 meses y 1 año	RVLY (8.63 ± 2.203 vs 10.42 ± 2.062 vs 11.00 ± 2.502) p 0.08 TMT A (51.00 ± 27.945 vs 44.25 ± 18.728 vs 44.06 ± 20.486) p=0.0001 TMT B (165.08 ± 59.087 vs 150.42 ± 52.004 vs 131.21 ± 38.161) p=0.001	Kaya et al., 2013

ERC= 28 Control: 63	Caracterizar cambios metabólicos en el cerebro y patrones de disfunción cognitiva	Resonancia magnética Batería de pruebas psicométricas	Transversal	Correlación entre el estudio de imagen y los resultados de atención	Tryc et al, 2011
ERC n=45 Control= 30	Mejoría de función cognitiva	Mini mental WAIS	Prospectivo 1 año	Mini mental (28±1.08 vs 29 ±0.87 control) p=0.06 WAIS (39.26 ± 8.13 vs 43.70 ± 6.7) p=0.07	Harciarek et al., 2011
n=21	Función cognitiva y motora	Complex Reactimeter Drenovac	3 meses	CRD-311 (0.52 ± 0.09 vs. 0.45 ± 0.08 s; p = 0.001, pensamiento CRD-11 (3.22 ± 0.98 vs. 2.70 ± 0.79 s; p = 0.001)	Radíc et al., 2011
ERC n=20 Controles= 30	Reversibilidad de deterioro cognitivo	Mini mental RAVLT WAIS	8.5 meses	Mini mental (28.41±1.18 y 28.73 ±1.20, p=0.18 vs control 29±0.87 y 29.07±0.86), p=0.08	Harciarek M, et al. 2009
Diálisis n=145 Trasplantados: 28	Función cognitiva (atención, memoria, habilidades motoras=	Trail Making test	Medición pre trasplante y 6 meses post trasplante	TMT A (37.83 ± 19.05 vs 32.49 ±17.48) p=0.960 TMT B (77.45±35.12 vs 77.20±41.81) p=0.630	Griva, et al., 2006
n=80	Medir la prevalencia de deterioro cognitivo	Mini mental State, Trailmaking test, California verbal learning Trial	Transversal	El deterioro cognitivo está asociado con la severidad de la enfermedad renal	Kurella M et al., 2004

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Renal Crónica se caracteriza por un progresivo e irreversible daño en la función renal, la prevalencia a nivel mundial es de más de 10% y correlaciona con los casos de diabetes, obesidad e hipertensión; el mal control de las enfermedades crónicas derivará en enfermedad renal. México carece de registros nacionales sobre prevalencia de la ERC, y las últimas estadísticas del IMSS estimó una prevalencia general de 124 casos por millón de usuarios

Los pacientes con ERC pueden desarrollar complicaciones clínicas y cognitivas, las cuales impactan directamente en la calidad de vida de los pacientes y su familia o cuidadores. Dentro de estas complicaciones se encuentra la encefalopatía urémica la cual es diagnosticada habitualmente cuando la sintomatología es clínicamente evidente, sin embargo, el diagnóstico en su etapa subclínica podrá identificar a los pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad.

Los pacientes con diagnóstico de encefalopatía urémica subclínica en su forma subclínica presentan deterioro en dominios motrices, visuales, atención y memoria, por lo que en su vida diaria tienen mayor riesgo de tener accidentes laborales y automovilísticos; siendo éstos últimos la novena causa de muerte en nuestro país hasta 2020.

El contar con una terapia de reemplazo renal como diálisis peritoneal y hemodiálisis, no asegura la eliminación total de las toxinas urémicas, por lo que la progresión de la ERC es crónica e inevitable; la opción con mayor impacto es el trasplante renal, sin embargo, no todos los pacientes pueden acceder a este tratamiento.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la utilidad del Flicker para la detección de encefalopatía urémica subclínica en pacientes con ERC en estadio 5 y la reversibilidad de la misma post trasplante renal?

---

P: Pacientes con ERC en estadio 5

I: Flicker

C: PHES

O: Detección de encefalopatía urémica subclínica y reversibilidad post trasplante renal

---

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente no existen estudios similares con el uso de PHES y Flicker en el área de nefrología. El desarrollo e implementación de pruebas para el diagnóstico temprano permitirá modificar el esquema de tratamiento farmacológico, frecuencia o tipo de terapia de reemplazo renal, mejorar la calidad de vida del paciente, implementación de protocolos de trasplante, generar nuevas líneas de investigación en este campo y finalmente, formar equipos multidisciplinarios que den un seguimiento adecuado al paciente con ERC.

#### **VI. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad del Flicker en la detección de encefalopatía urémica subclínica en pacientes con ERC en estadio 5 y su reversibilidad post trasplante renal.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la prevalencia de encefalopatía urémica en pacientes con ERC
- Identificar cambios en la prueba neuropsicométrica (PHES) pre y post trasplante

- Identificar el mejor momento para aplicar el Flicker en pacientes con ERC
- Determinar cambios en valores bioquímicos pre y post trasplante.
- Determinar cambios en Cuestionario de Beck y mini mental pre y post trasplante
- Describir dieta habitual en pacientes post-trasplante renal según recordatorio de 24 horas.

## **V. HIPÓTESIS**

La media del valor de Flicker en pacientes con ERC estadio 5 mejorará en 20% el valor de la prueba una vez que los pacientes son trasplantados, comparado con su estado pre trasplante.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

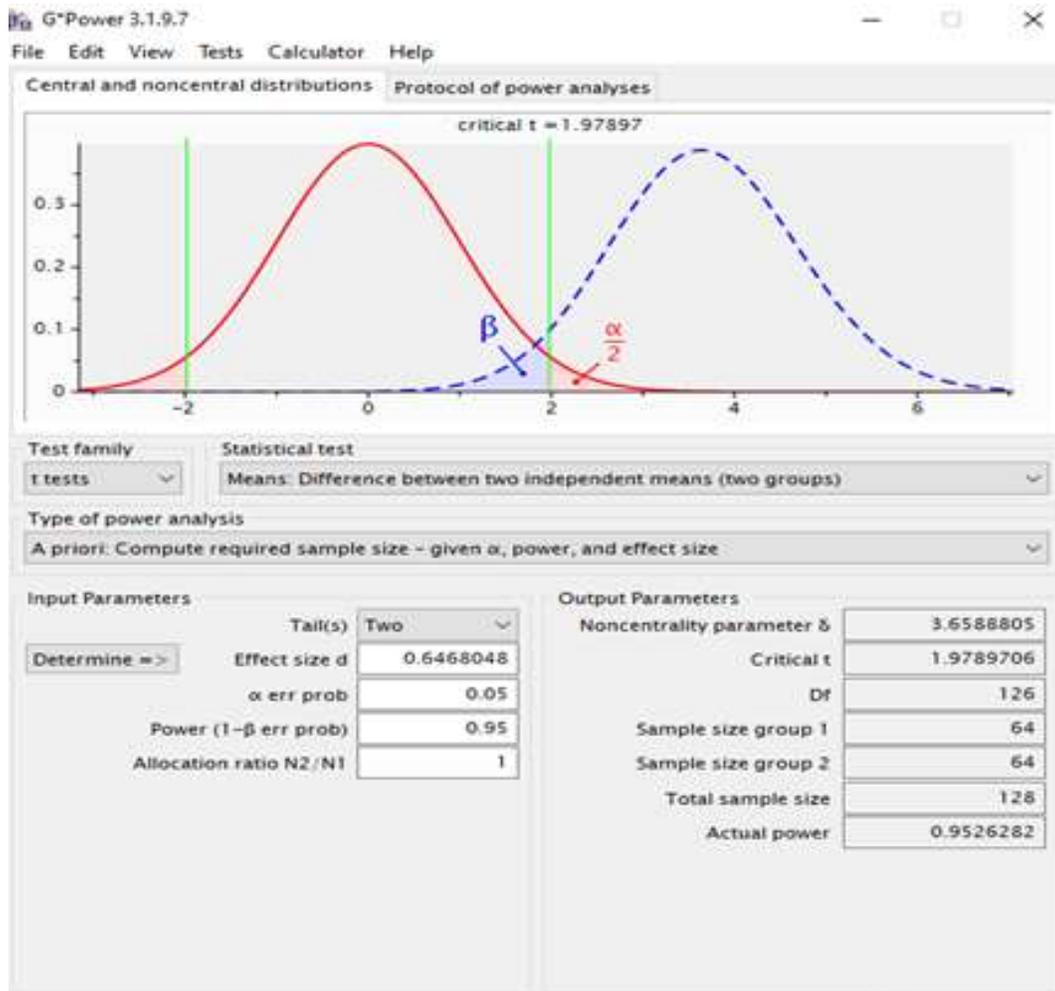
Para cumplir con los objetivos del presente estudio se planteó un Estudio Cuasi-Experimental.

### **2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **2.1 TAMAÑO DE MUESTRA**

El cálculo de tamaño de muestra se realizó por diferencia de medias de dos grupos independientes en el programa G\*Power 3.1.9.7 basados en el artículo

de Kircheis et al., 2014(37), en el cual validan el Flicker para diagnóstico de encefalopatía hepática mínima. Para determinar la prevalencia de EUS en pacientes renales se requirieron 128 pacientes (64 pacientes por grupo).



Una vez que se comprobó la presencia de EUS en pacientes renales, el siguiente objetivo fue evaluar la reversibilidad post trasplante renal, por lo que del grupo de pacientes seleccionados se incluyeron sólo aquellos candidatos a trasplante renal para continuar con las mediciones post trasplante renal, por lo que el muestreo fue abierto

## **2.2 SUJETOS**

Pacientes ambulatorios que asisten a consulta externa de Nefrología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

## **2.3 LUGAR DE DESARROLLO DEL ESTUDIO**

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral y Gastroenterología del INCMNSZ.

## **2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### a) Criterios de inclusión

- 18 a 60 años
- Grado 5 de ERC
- Poder completar los instrumentos de medición (funciones motoras normales).
- Contar con número de registro del INCMNSZ.
- Firmar consentimiento informado.

### b) Criterios de exclusión

- Desórdenes psiquiátricos confirmados
- Retinopatía diabética severa

### c) Criterios de inclusión de controles

- 18 a 60 años
- No tener diagnóstico de enfermedad renal

- Funciones motoras normales para poder completar las pruebas
- Firmar el consentimiento informado

### **3. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

El protocolo se llevó a cabo en el INCMNSZ; se acudió a la consulta externa de Nefrología de la Unidad de Pacientes Ambulatorios (UPA) donde se revisaron expedientes y aquellos pacientes que cumplían con criterios de inclusión y aceptaban participar, eran agendados para asistir al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral para poder realizar la batería de pruebas así como la firma del consentimiento informado. Los resultados de las pruebas se entregaban en el momento. Los estudios de laboratorio fueron consultados en el sistema interno de datos del INCMNSZ.

### **4. DESCRIPCION DE LOS PROCEDIMIENTOS**

Se aplicaron en cada uno de los sujetos del estudio los siguientes estudios: Flicker, PHES, Mini mental, Cuestionario de Beck y se recabo la información de su dieta habitual. Estos procedimientos se detallan a continuación:

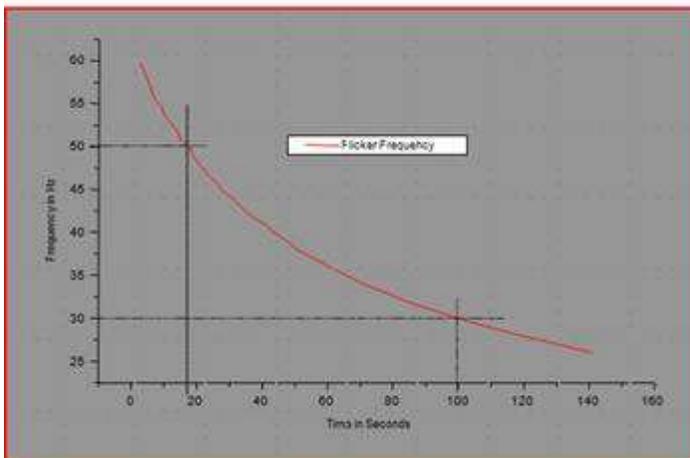
#### **a) FLICKER**

Prueba de discriminación visual, se determina con el programa HEPATonorm Analyzer. La frecuencia de parpadeo se medirá realizando 2 mediciones de prueba con el objetivo de que el paciente reconozca el procedimiento y posteriormente se aplicará 9 veces la medición, la media se calcula automáticamente por el software, el tiempo de realización es de 15 minutos

aproximadamente. El lugar que se recomienda es un lugar tranquilo sin distracciones.

El umbral de Flicker se mide con la estimulación intra foveal con un diodo luminoso, la disminución de la frecuencia de los pulsos de luz de 60 Hz, el umbral se determina cuando la luz empieza a parpadear, el paciente con un sensor indicará ese momento. Es importante recordar que los participantes no tendrán el efecto de aprendizaje y la edad y sexo no afecta en la realización de la prueba.

La medición se considerará anormal cuando el valor de la media sea  $<39$  Hz.



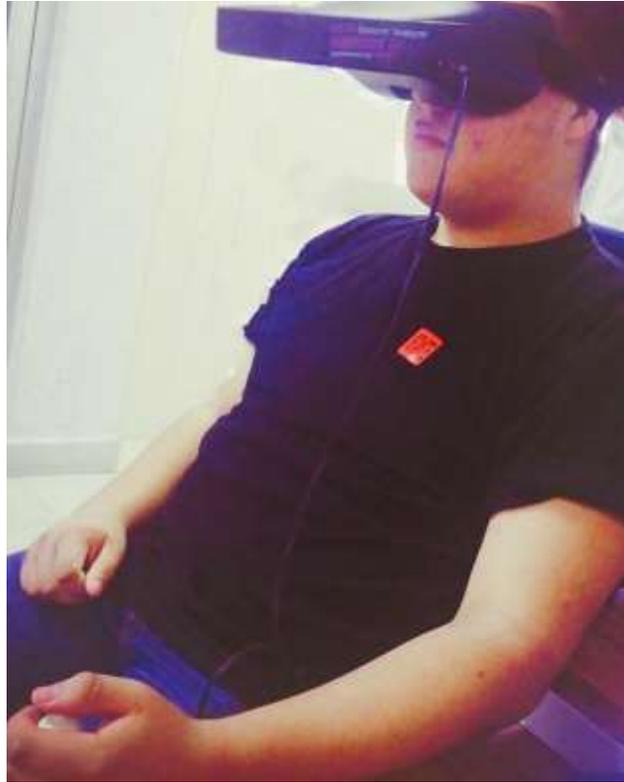


Figura 5. HEPAtonorm analyzer y aplicación en paciente

## **b) PHES**

Para la realización de esta prueba se necesita un lugar tranquilo, sin distracciones, se entregará al paciente la batería de pruebas. La prueba 1 que consiste en colocar símbolos durante 1.5 minutos los cuales serán indicados por el investigador, la siguientes pruebas serán de unir números y números con letras, se reportará el tiempo que tarda el paciente en terminar la prueba y la última prueba tendrá penalizaciones si el paciente toca los bordes de la línea.

Los resultados se analizaron en un software diseñado por el grupo de investigación de Duarte A., et al(36), en donde se ingresan los segundos o puntos

de cada prueba, así como la edad y los años de educación de cada paciente para finalmente arrojar un diagnóstico. Si la prueba es  $\leq 4$ , se clasifica como encefalopatía hepática mínima.

### **c) MINI MENTAL**

Esta prueba comprende una serie de preguntas y acciones para el paciente. El investigador explica cada una de las actividades. La prueba abarca lo siguiente:

- Orientación temporal y espacial: preguntas acerca del día y el lugar en el que se aplica la prueba.
- Memoria: repetición y recuerdo de tres palabras
- Concentración: cálculo mental
- Lenguaje: repetición de una frase sencilla, la realización de una orden escrita y una verbal, la escritura de una frase.
- Praxis constructiva: requiere de la copia de un dibujo geométrico.

El puntaje puede alcanzar los 30 pts y se considera deterioro cognitivo al tener  $\leq 24$ .

### **d) CUESTIONARIO DE BECK**

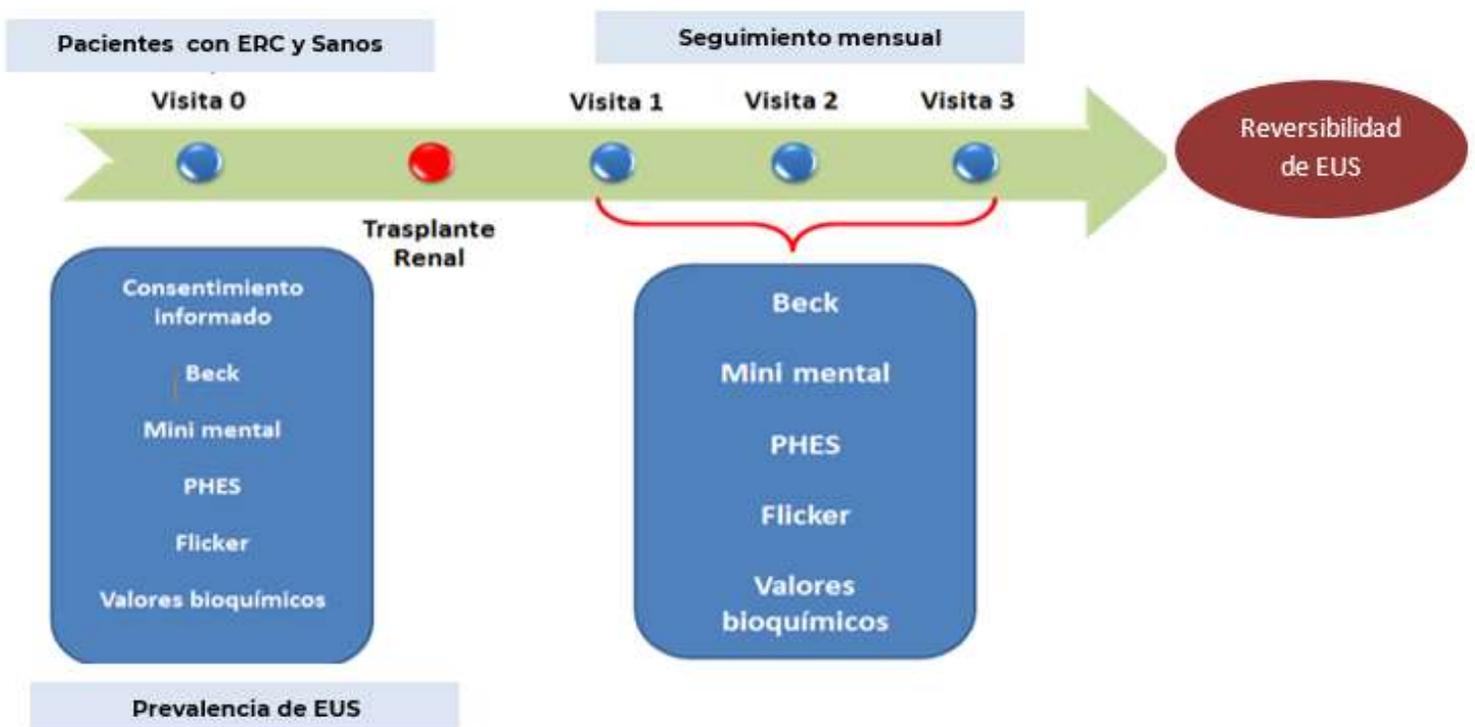
Este cuestionario se realiza para identificar el grado de depresión y consta de 21 preguntas de opción múltiple. El paciente solo puede elegir una opción de cada reactivo. El puntaje va de 0 a 63 pts. Se consideran pacientes sin depresión al tener  $\leq 9$  depresión leve de 10 a 15, depresión moderada de 16-23 y depresión severa  $\geq 24$ (76).

### e) DIETA HABITUAL

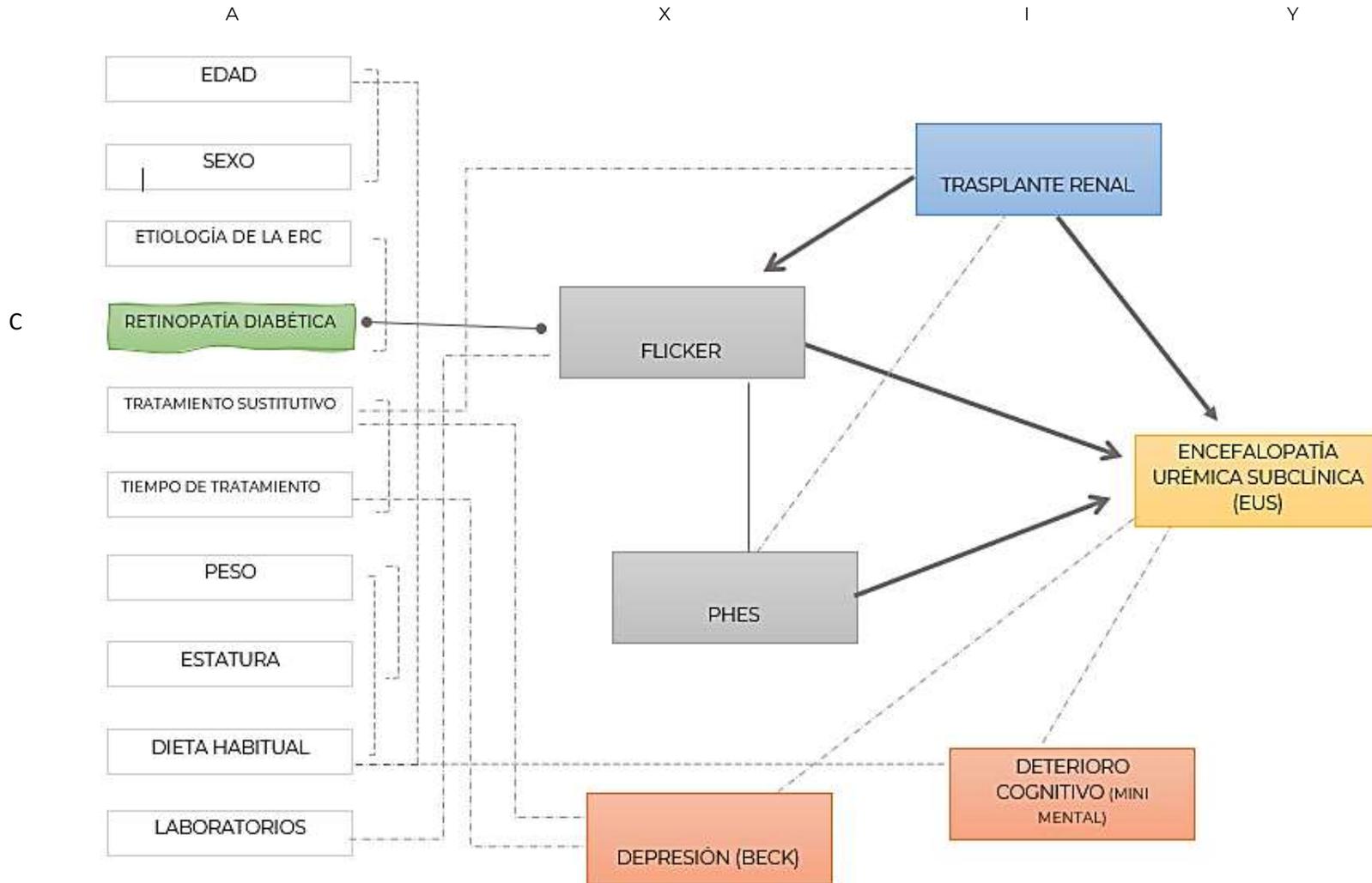
Se evaluó la dieta habitual del paciente por medio del recordatorio de 24 horas el cual fue recabado durante el seguimiento post trasplante renal. Posteriormente se analizó en Food Processor Nutrition Analysis Software.

## 5. DESCRIPCION DE LAS INTERVENCIONES

Se realizarán 4 mediciones en total, la primera se realizará en pacientes con ERC y sanos para determinar la prevalencia de EUS y posteriormente sólo los pacientes que sean intervenidos con trasplante renal tendrán un seguimiento de 3 meses post cirugía. En todas las mediciones se aplicará la batería de pruebas propuesta



# MODELO CONCEPTUAL



A. Antecedentes X. Independiente I. Intermedia Y. Dependiente C. Confusora

## **INTERPRETACIÓN**

Teniendo como variable dependiente a la Encefalopatía Urémica Subclínica , la cual no ha sido identificada en población con enfermedad renal crónica y se podrá diagnosticar por PHES y Flicker, clasificadas como variables independientes.

Dentro de las variables antecedentes que fueron medidas se tiene edad, sexo, etiología, laboratorios, peso, estatura, tipo de tratamiento sustitutivo ya que los pacientes con enfermedad renal pueden tener terapia de diálisis peritoneal o hemodiálisis o ninguno. Todas estas variables pueden relacionarse con la presencia de deterioro cognitivo , el cual impactará en el desarrollo de síntomas subclínicos que sin tratamiento podrán llegar a síntomas clínicamente evidente.

La presencia de depresión en pacientes con ERC es muy común ya que la enfermedad per se impacta en la calidad de vida, los pacientes tienen que acudir hasta tres veces por semana a su terapia y puede asociarse con la EUS y deterioro cognitivo.

El trasplante renal es la terapia que modifica el curso de la enfermedad y se relaciona directamente con las variables independientes y dependiente. Para evaluar la reversibilidad de la EUS se realizaron diversas pruebas antes y después del trasplante.

## 6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento de la evaluación	Años	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Condición anatómica que distingue a la mujer del hombre.	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Etiología de la ERC</b>	Causa de la ERC, será determinado por un médico nefrólogo.	Desconocida Glomerulonefritis primaria o secundaria Nefritis tubulointersticial	Cualitativa nominal politémica
<b>Comorbilidades de la ERC</b>	Presencia de otras enfermedades diagnosticadas	Hipertensión Diabetes mellitus Anemia	Cualitativa nominal politémica
<b>Tratamiento sustitutivo</b>	Tipo de terapia de reemplazo renal	Diálisis peritoneal Hemodiálisis Ninguna	Cualitativa nominal politémica
<b>Tiempo de tratamiento</b>	Tiempo en el que el paciente se ha sometido a las terapias de reemplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis)	Meses	Cuantitativa continua
<b>Mini mental</b>	Instrumento para evaluar deterioro cognitivo	Puntaje $\leq 24$	Cuantitativa discreta
<b>Cuestionario de Beck</b>	Instrumento que evalúa la severidad de la depresión	Sin depresión- $\leq 9$ Depresión leve- 10 a 15 Depresión moderada- 16-23	Cualitativa ordinal

Depresión severa-  $\geq 24$ .

<b>Retinopatía diabética</b>	Enfermedad donde los niveles altos de azúcar en la sangre causan daño a los vasos sanguíneos en la retina.	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
<b>Dieta habitual</b>	Conjunto de alimentos y platillos que se consumen cada día, y constituye la unidad de la alimentación.	Kilocalorías calculadas por el recordatorio de 24 horas	Cuantitativa discreta
<b>Peso</b>	Materia que contiene un cuerpo	Kilogramos	Cuantitativa continua
<b>Talla/Estatura</b>	Medida desde los pies a la cabeza de una persona	Centímetros	Cuantitativa continua
<b>Encefalopatía urémica subclínica</b>	Disfunción cerebral causada por la acumulación de toxinas como resultado de la falla renal crónica presente con sintomatología sutil o leve, no se observan manifestaciones clínicamente evidente.	PHES, <4 Puntos se considera EHM Flicker, $\leq 39$ Hz se considera EHM	Cuantitativa continua

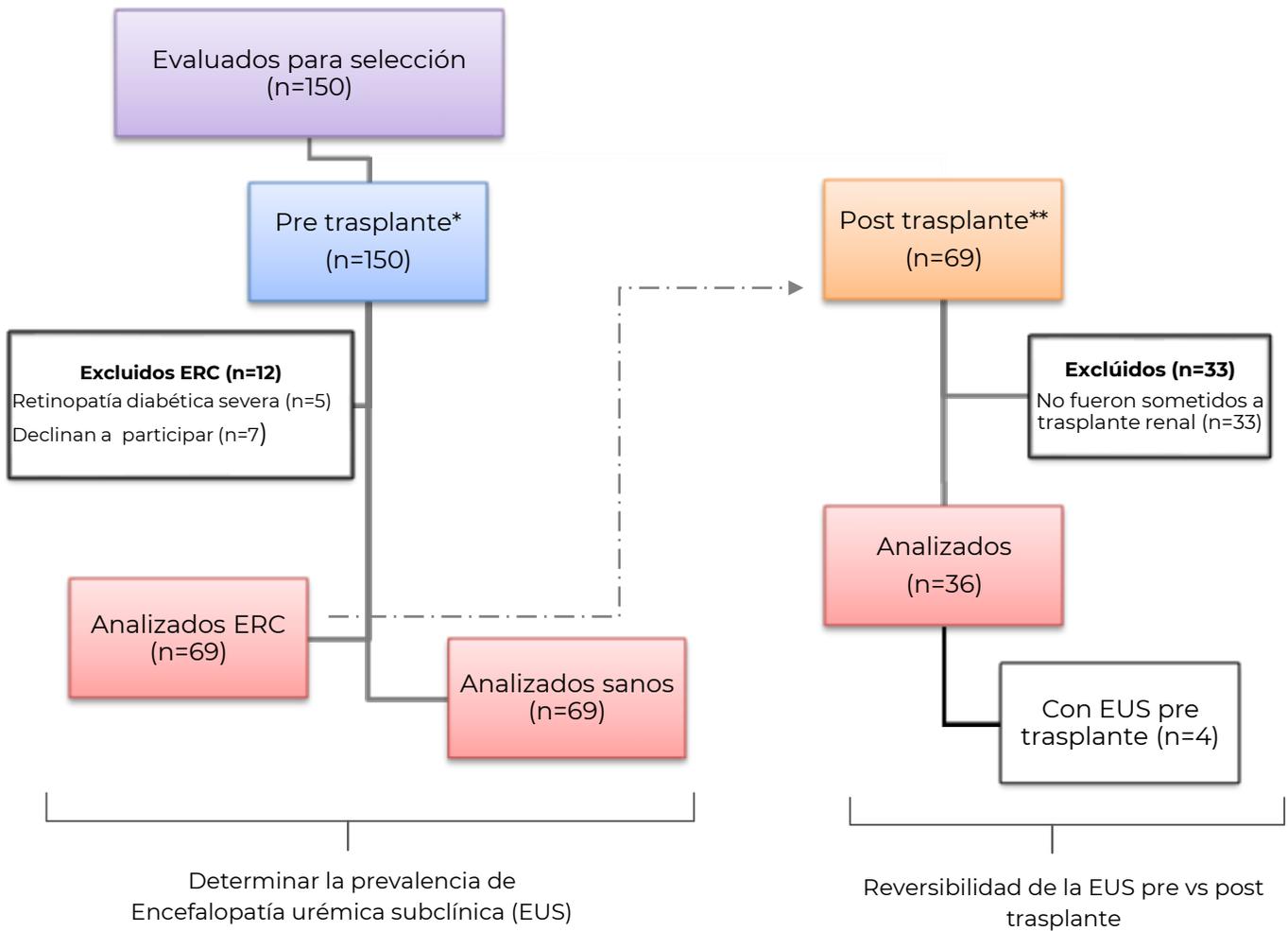
## 7. PLAN DE ANALISIS

### Prueba estadística a utilizar.

<b>Variables continuas</b> estándar.	Promedio y desviación
<b>Variables dicotómicas</b>	Frecuencia y porcentajes.
<b>Normalidad</b>	Shapiro Wilk
<b>Comparaciones pre y pos trasplante en pruebas PHES; Flicker, Mini mental , Beck y valores bioquímicos</b>	T de Student independiente T pareada Índice Kappa
<b>Reversibilidad de EUS (PHES y Flicker)</b>	Chi cuadrada de McNemar

## VII. RESULTADOS

Los resultados de este estudio serán divididos en pre trasplante y post trasplante. Las mediciones pre trasplante se realizaron una sola vez mientras que las mediciones post trasplante se realizaron durante tres meses post trasplante.



## **1. PRE TRASPLANTE**

### **1.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.**

Se reclutaron 138 pacientes, 69 pacientes con ERC grado 5 que cumplieron con los criterios de inclusión, teniendo una mediana de edad de 35 [26-48], y el 45% pacientes de género femenino (Tabla 1). La etiología de la enfermedad renal predominante es diabetes en 39 pacientes (50%). El tratamiento sustitutivo más frecuente fue hemodiálisis en 42 (61%). Al igual se obtuvieron valores bioquímicos donde creatinina y urea presentaron valores elevados.

El grupo de pacientes sanos (n=69) únicamente fue evaluado para confirmar que presentaban funciones motoras normales para resolver las pruebas, en cuanto a edad la mediana fue de 32 [18-60], en este grupo no se presentaron casos de deterioro cognitivo evaluado por Mini mental o encefalopatía subclínica evaluada por PHES y Flicker.

No existen pautas claras sobre el momento ideal para administrar el Flicker en poblaciones con enfermedad renal, se sabe que la hemodiálisis depura la urea y moléculas pequeñas asociadas con la uremia, sin embargo, se requería saber si esta reducción temporal modifica el puntaje de Flicker; la prueba se realizó tanto antes como después de la hemodiálisis en los primeros ocho pacientes reclutados. El objetivo de esta prueba previa y posterior a la diálisis fue determinar si los participantes se desempeñaron de manera diferente según la relación de la prueba con la hemodiálisis. La puntuación media de Flicker fue de  $38 \pm 3,4$  Hz

antes de la hemodiálisis frente a  $41 \pm 4,9$  Hz después de la hemodiálisis, respectivamente ( $p = 0,1$ ).

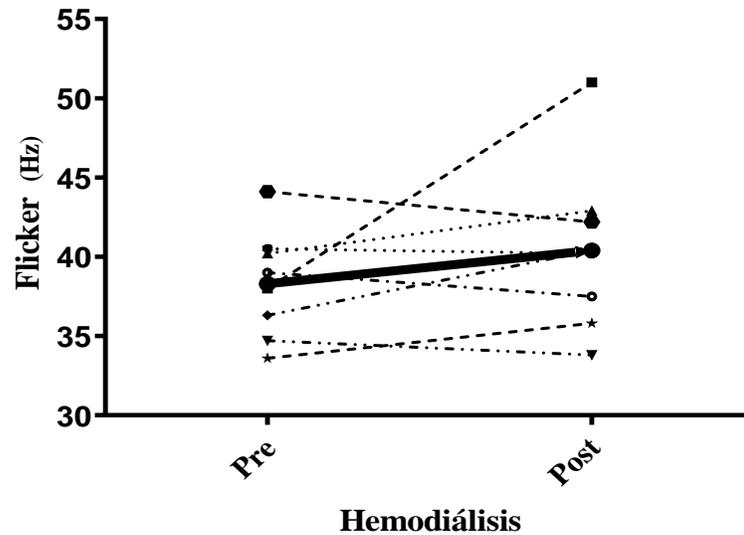


Figura 6. Aplicación del Flicker pre y post hemodiálisis

El valor medio de KtV fue  $1,8 \pm 0,46$ . Debido a que observamos que ciertos valores declinaron mientras que otros mejoraron después de la hemodiálisis, decidimos aplicar el Flicker en cualquier momento en el resto de los pacientes. Debido a que esos ocho pacientes tenían 2 mediciones de Flicker, utilizamos el valor previo a la diálisis en el análisis general (las mediciones de estos pacientes se muestran en la Figura 6).

Tabla 1. Características descriptivas de los grupos de estudio.

<b>Variabes</b>	<b>ERC</b>
	<b>n= 69 (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	35 [26-48]
<b>18-28</b>	26 (38)
<b>29-38</b>	15 (22)
<b>39-48</b>	11 (16)
<b>49-58</b>	11 (16)
<b>&gt;59</b>	6 (8)
<b>Sexo (Femenino/Masculino)(%)</b>	31(45)/38 (55)
<b>Tiempo con ERC</b>	1.5 [0.6 -2.6]
<b>Etiología</b>	
<b>Diabetes mellitus</b>	39 (50)
<b>Desconocida</b>	21 (37)
<b>Glomerulonefritis secundaria</b>	2 (3)
<b>Glomerulonefritis primaria</b>	1 (1)
<b>Hipertensión</b>	6 (9)
<b>Tratamiento sustitutivo</b>	
<b>Diálisis peritoneal</b>	20 (29)
<b>Hemodiálisis</b>	42 (61)
<b>Pre-diálisis</b>	7 (10)

<b>Hemoglobina (g/L)</b>	10.6 ± 1.9
<b>Albúmina sérica (g/L)</b>	4.2 ± 0.6
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	10.5 ± 4.7
<b>BUN (mg/dl)</b>	62.0 ± 20.4
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	90 [80–107]
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	0.5 ± 0.1
<b>Alanino aminotransferasa (U/L)</b>	14 [9 – 21]
<b>Sodio (mmol/L)</b>	138.6 ± 2.7

## 1.2 PREVALENCIA DE ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA

La prevalencia de EUS fue medida únicamente con la medición basal o pre trasplante en pacientes con ERC (n=69). Por Flicker los pacientes obtuvieron un puntaje medio de  $42,1 \pm 1,1$  Hz y un puntaje PHES medio de  $-1,5 \pm 2,4$ .

La prevalencia de encefalopatía urémica detectada mediante criterios PHES (puntuación < 4) fue de 12 casos (17,4%) y la prevalencia de encefalopatía urémica subclínica detectada mediante Flicker ( $\leq 39$  Hz) fue de 18 casos (26,1%). Solo seis casos (8,7%) fueron diagnosticados con esta condición por ambos métodos (Figura 7). De los doce casos detectados por PHES, siete estaban en hemodiálisis, cinco en diálisis peritoneal y un paciente en prediálisis (p = 0,5). De los 18 casos con encefalopatía urémica subclínica por FLICKER, 13 casos estaban en hemodiálisis y cinco casos en diálisis peritoneal (p = 0,2).

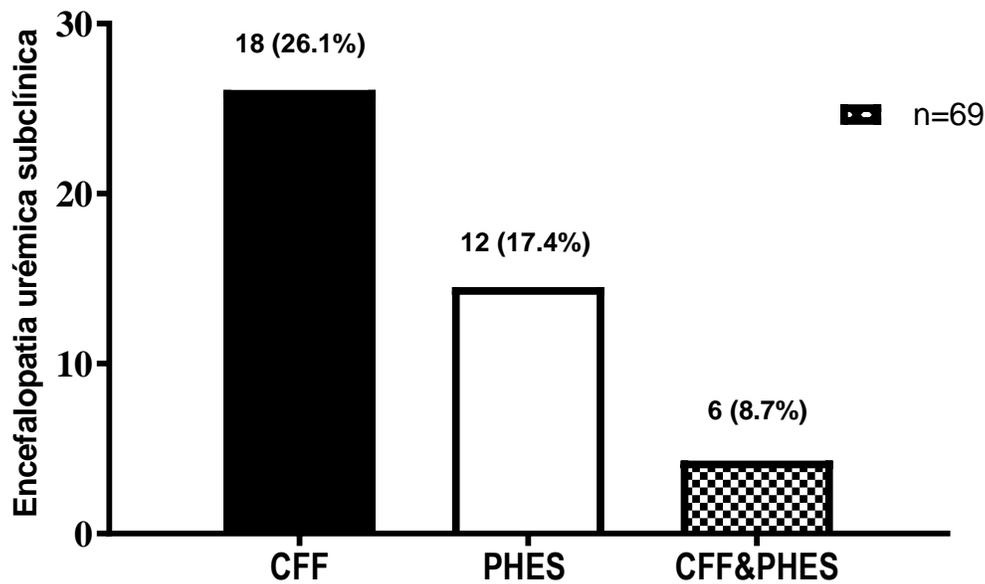


Figura 7. Prevalencia de encefalopatía urémica subclínica. FLICKER=Flicker

### 1.3 DEPRESIÓN Y FUNCIÓN GLOBAL COGNITIVA

La frecuencia de depresión medida por cuestionario de Beck, tanto en los pacientes con ERC como en controles sanos. Los grados moderados y severos fueron más frecuentes en los pacientes con ERC comparado con los controles obteniendo significancia estadística entre grupos ( $p=0.001$ ).

Ambos grupos presentaron valores normales en las pruebas con un puntaje  $>24$  puntos (Grupo 1, ERC:  $27.98 \pm 1.77$  vs Grupo 2=  $29 \pm 1.1$ ;  $p=0.302$ ), sin diferencias estadísticamente significativas tanto en resultado final como por dominio. Cabe mencionar que los pacientes que presentaron mayores casos de depresión leve, moderada y grave predominaron aquellos que se encontraban en hemodiálisis.

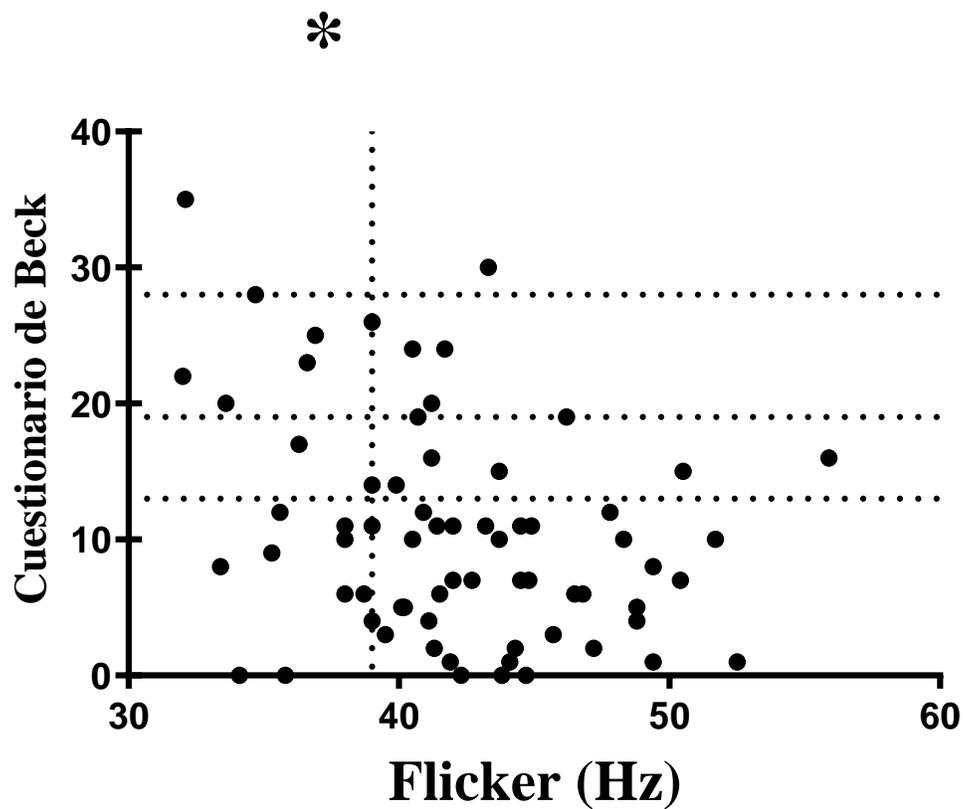


Figura 8. Correlación entre el puntaje de Flicker y Cuestionario de Beck

Tabla 2. Severidad de depresión

<b>n=69</b>	
<b>Mini Mental (MMSE)</b>	28 [27-29]
<b>Cuestionario de Beck (BDI-II score)</b>	
<b>Normal</b>	49 (71)
<b>Depresión leve</b>	9 (13)
<b>Depresión moderada</b>	9 (13)
<b>Depresión severa</b>	2 (3)

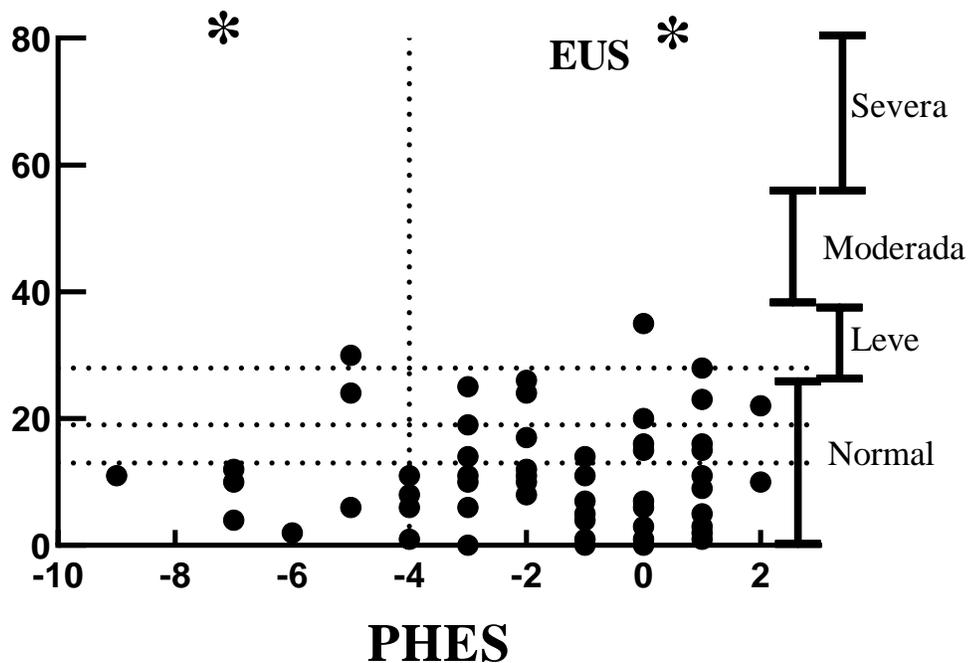


Figura 9. Correlación entre puntaje de PHES y cuestionario de Beck

#### 1.4 RETINOPATÍA COMO VARIABLE CONFUSORA

La retinopatía puede ser un factor de confusión importante para poder aplicar la prueba Flicker, comparamos a 6/33 participantes con diabetes y retinopatía leve con diabetes pero sin retinopatía. La puntuación media de Flicker fue  $37,4 \pm 6,5$  frente a  $42,5 \pm 5,1$  para aquellos con y sin retinopatía, respectivamente ( $p = 0,03$ ). De los seis participantes con diabetes que tenían retinopatía, cinco de ellos tenían encefalopatía urémica subclínica diagnosticada por Flicker. De los 33 participantes con diabetes sin retinopatía, solo siete de ellos tenían encefalopatía urémica subclínica diagnosticada por Flicker ( $p = 0,007$ ).

La puntuación media de PHES fue de  $-3,2 \pm 1,09$  frente a  $-1,5 \pm 2,5$  para aquellos con y sin retinopatía, respectivamente ( $p = 0,1$ ). Un paciente de cada grupo (seis con retinopatía y los 33 sin retinopatía) no terminó la prueba PHES. Por lo tanto, la proporción de participantes con diabetes con encefalopatía urémica subclínica diagnosticada por PHES fue tres de los cinco participantes diabéticos con retinopatía y seis de los 32 participantes diabéticos sin retinopatía ( $p = 0,08$ ).

El Flicker está estrechamente relacionado con la retinopatía y la depresión; Analizamos el efecto de ambos posibles factores de confusión y repetimos el análisis excluyendo a 8 de 69 pacientes con retinopatía leve o depresión severa. La media de Flicker de estos 61 pacientes fue de  $43,1 \pm 4,4$  Hz, mientras que la media de la población total del estudio fue de  $42,1 \pm 1,1$  Hz.

## **1.5 DETERIORO COGNITIVO**

Cinco de 7 (71,4%) participantes con deterioro cognitivo frente a 13 de 62 (20,0%) sin deterioro cognitivo fueron diagnosticados con encefalopatía urémica subclínica por Flicker ( $p = 0,01$ ). La puntuación media de Flicker fue  $37,9 \pm 5,83$  para aquellos con deterioro cognitivo frente a  $42,7 \pm 4,9$  para aquellos sin deterioro cognitivo ( $p = 0,02$ ). Usando PHES, 2 de 6 frente a 11 de 61 pacientes ( $p = 0,3$ ), en aquellos con y sin deterioro cognitivo, respectivamente, fueron diagnosticados con encefalopatía urémica subclínica. La puntuación media de PHES fue  $-2,17 \pm 2,1$  frente a  $-1,49 \pm 2,4$ , respectivamente ( $p = 0,5$ ). Analizamos la concordancia entre MMSE, PHES y Flicker, encontrando que MMSE y Flicker tenían una concordancia

absoluta del 78,3% y un coeficiente kappa (k) de 0,297 ( $p = 0,004$ ). El MMSE y PHES tuvieron una concordancia absoluta del 77.6% con  $k = 0.100$  ( $p = 0.3$ ), Flicker y PHES tuvieron una concordancia absoluta del 86%,  $k = 0.311$  ( $p = 0.001$ ).

## **2. POST TRASPLANTE RENAL**

### **2.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN**

Los 69 pacientes reclutados post trasplante renal fueron seguidos y se incluyeron sólo aquellos que fueron sometidos a trasplante renal.

Se reclutaron 36 pacientes trasplantados de donador vivo, con un 38.9% de mujeres, con una edad de  $34.69 \pm 7.86$  años, peso  $54 \pm 13.8$  kg y un IMC de  $22.2 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, la etiología predominante es desconocida en 10 de 16 pacientes, el tiempo de diagnóstico de la enfermedad es de  $5 \pm 4.5$  años, y el tratamiento sustitutivo se distribuye de la siguiente forma: 22 (61.1%) en hemodiálisis, 11 (30.6%) en diálisis peritoneal y 3 (8.3%) prediálisis, con un tiempo de tratamiento de  $1.56 \pm 1.2$  años en hemodiálisis y  $1.6 \pm 0.81$  años en diálisis peritoneal. (Tabla 3)

Tabla 3. Características de la población pre y post trasplante renal

	<b>Pre-trasplante</b>	<b>Post. Trasplante</b>	
	<b>n=36</b>	<b>n=36</b>	<b>p</b>
<b>Mujeres (%)</b>	14 (38.9)		
<b>Edad (años)</b>	34.6 ± 7.8		
<b>Peso (kg)</b>	61.9 ± 12	63 ± 11	0.094
<b>Estatura (m)</b>	165 ± 0.09		
<b>Etiología</b>			
<b>Glomerulonefritis</b>	3 (8.4)		
<b>Diabetes</b>	17 (47.2)		
<b>Desconocida</b>	7 (19.4)		
<b>Otra</b>	9 (25)		
<b>Tiempo de diagnóstico (años)</b>	6 ± 5.7		
<b>Tratamiento sustitutivo</b>			
<b>Diálisis peritoneal (%)</b>	11 (30.6)		
<b>Hemodiálisis (%)</b>	22 (61.1)		
<b>Prediálisis (%)</b>	3 (8.3)		
<b>Tiempo de tratamiento (años)</b>			
<b>Diálisis peritoneal</b>	1.6 ± 0.8		
<b>Hemodiálisis</b>	1.5 ± 1.2		
<b>Instrumentos de medición</b>	54		

<b>Mini mental (puntaje)</b>	28.1 ± 1.9	28.3 ± 1.1	0.82
<b>Flicker (Hz)</b>	43.2 ± 4.7	46.9 ± 4.8	0.03
<b>PHES (puntaje)</b>	-1.1 ± 1.8	0.24 ± 1.8	0.07
<b>Beck (puntaje)</b>	11.8 ± 8	4 ± 4.3	0.00
<b>Valores bioquímicos</b>			
<b>Nitrógeno Ureico (mg/dl)</b>	56.8 ± 20.5	19.36 ± 5.4	0.000
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	10.5 ± 5.2	1.1 ± 0.3	0.000
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4.1 ± 0.5	4.4 ± 0.37	0.001
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	10.3 ± 1.8	14.2 ± 1.9	0.000
<b>Sodio (mmol/L)</b>	138.2 ± 2.7	139 ± 2.38	0.024

## 2.2 DEPRESIÓN MEDIDA POR CUESTIONARIO DE BECK

La frecuencia de depresión en los pacientes previo a trasplante renal, 24 (66.7%) pacientes con un grado mínimo (0-13 puntos), 11 (30.6%) pacientes en grado leve-moderado (14-28 puntos) y 1 (2.8%) paciente clasificado como grave (29-63 puntos) ( $p=0.042$ ), posterior al trasplante, en el primer mes se tuvo 35 (97.2%) pacientes con un en grado mínimo, 1 (2.8%) pacientes en grado leve-moderado y ningún paciente clasificado como grave, se obtuvo un resultado estadísticamente significativo entre la medición basal y el primer mes ( $p=0.001$ ).

## 2.3 ENCEFALOPATÍA MEDIDA POR PHES Y FLICKER

El diagnóstico de encefalopatía urémica por el método PHES se diagnosticó en 2 pacientes (3.3%) en estado pre trasplante, mientras que en el primer mes los casos encontrados obtuvieron puntaje normal (pre-trasplante  $-7 \pm 2.8$ , post-trasplante  $-2.5 \pm 2.1$ ), se obtuvo un resultado estadísticamente significativo entre la medición basal y la final (0.007)

La media de puntaje pre trasplante fue de  $43.2 \pm 4.7$  vs post-trasplante  $46.9 \pm 4.8$ Hz, este cambio resultó estadísticamente significativo ( $p=0.003$ ) a los tres meses de seguimiento.

Mediante el método de Flicker se detectaron 4 casos con encefalopatía con un puntaje  $<39$  en la medición basal, sin embargo, al primer mes de seguimiento una reversibilidad en el diagnóstico de  $43.9 \pm 10.2$  Hz y al tercer mes  $47.4 \pm 10.7$ Hz (Tabla 4).

Tala 4. Puntaje pre-post trasplante

	Pre-trasplante	Post-trasplante	
	n=36	Mes 1 n=31	Mes 3 n=28
<b>Flicker</b>	$43.2 \pm 4.6$	$46.1 \pm 4.9$	$46.9 \pm 4.8^*$
<b>PHES</b>	$-1.1 \pm 2.2$	$-0.06 \pm 1.6$	$0.19 \pm 1.8^{**}$

Flicker basal vs mes 1 ( $p=0.008$ ). \*Flicker Basal vs Flicker mes 3 ( $p=0.003$ )

PHES basal vs mes 1 ( $p=0.006$ ). PHES basal vs mes 3 ( $p=0.003$ )

## 2.4 DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS CON ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA (EUS) PRE TRASPLANTE RENAL

Los pacientes trasplantados con diagnóstico de EUS por PHES y Flicker pre trasplante fueron 4 de 36 incluidos, por lo que se detallan las características basales y los hallazgos post trasplante evaluando la reversibilidad de la EUS.

Todos los pacientes con EUS fueron hombres, con una media de edad de  $50.2 \pm 7.9$  años, la etiología predominante en 3 de ellos fue Diabetes y 1 paciente con glomerulonefritis. El tiempo de diagnóstico de la ERC fue de 2 años en 2 pacientes, 4 años para un paciente y el paciente con diagnóstico más largo, fue de 11 años. Según el tratamiento sustitutivo, 2 pacientes se encontraban en hemodiálisis y 2 en diálisis peritoneal.

Tabla 5. Reversibilidad de la Encefalopatía urémica subclínica

Instrumento de medición	Diagnóstico de encefalopatía urémica subclínica (n=4)	Pre trasplante	Post trasplante	Post trasplante
		(n=4)	Primer mes (n=4)	Tercer mes (n=4)
Flicker < 39 Hz	n=4	34.4 ± 2.1	43.9 ± 10.2	47.4 ± 10.7
PHES < - 4	n=2	-7 ± 2.8	-2.5 ± 2.1	2 ± 0

Flicker- Frecuencia crítica de parpadeo, PHES- Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. No existen diferencias significativas Flicker: Pre trasplante vs Primer mes ( $p=0.010$ ), Flicker pre trasplante vs Tercer mes ( $p=0.003$ ), PHES pre trasplante vs primer mes ( $p=0.002$ ), PHES pre trasplante vs tercer mes ( $p=0.007$ )

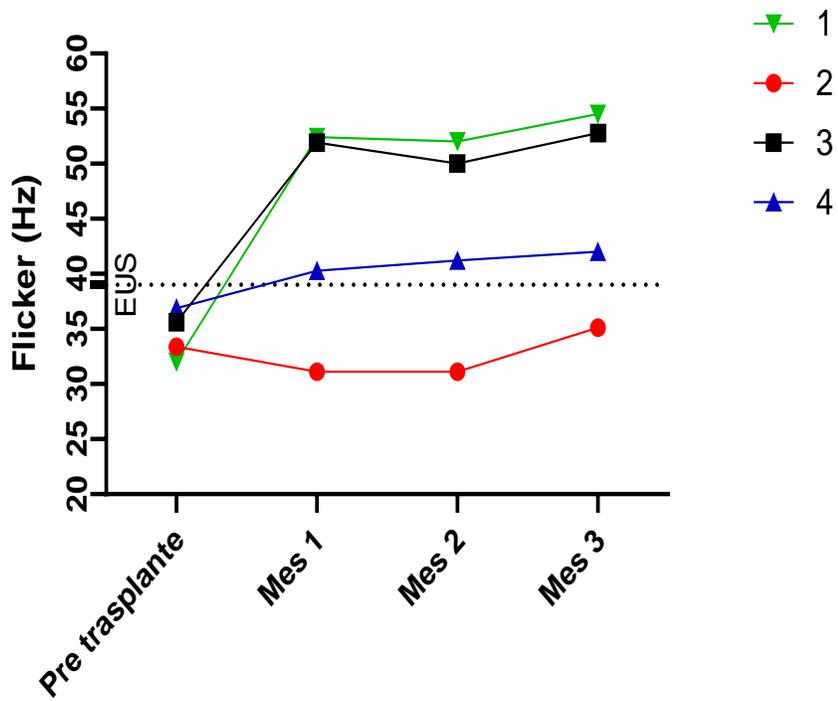


Figura 10. Reversibilidad post trasplante renal de EUS por Flicker (n=4). Punto de corte Flicker  $\leq 39$ .

Dentro de la evaluación de la reversibilidad de la EUS, de los 4 pacientes sólo 3 pacientes presentaron reversibilidad post trasplante renal. El paciente que no presentó mejoría tiene 60 años, ERC, Diabetes, hipertensión, anemia, se encontraba en hemodiálisis previo al trasplante, por Mini mental obtuvo un puntaje de 25, lo cual es un puntaje bajo con tendencia a tener deterioro cognitivo ( $\leq 24$ ), no presentaba depresión por cuestionario de Beck. La media de flicker pre trasplante fue  $33.4 \pm 0.47$  y al tercer mes post trasplante una media de  $35.1 \pm 1.9$ . Por PHES no presentaba EUS.

## **2.5 FUNCIÓN COGNITIVA EVALUADA POR MINI MENTAL PRE Y POST TRASPLANTE RENAL**

Esta herramienta tiene un puntaje máximo global de 30 puntos y un valor por debajo de 24 puntos se considera anormal, en la medición basal se obtuvo un puntaje pre  $28.75 \pm 2.5$  vs post  $29.42 \pm 0.78$  trasplante. En la figura 3 se especifica gráficamente los resultados por grupo, tanto en la escala global como en cada dominio como

Orientación: puntaje máximo de 10,  $10 \pm 0$  ambas mediciones

Repetición: puntaje máximo de 3,  $3 \pm 0$  en ambas mediciones

Atención: puntaje máximo de 5,  $4.63 \pm 1.0$  vs  $5 \pm 0$

Memoria: puntaje máximo de 3,  $2.44 \pm 0.89$  vs  $3 \pm 0$

Lenguaje: puntaje máximo de 9,  $8.63 \pm 0.95$  vs  $8.71 \pm 0.95$

## **2.6 DIFERENCIAS POR TIPO DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO**

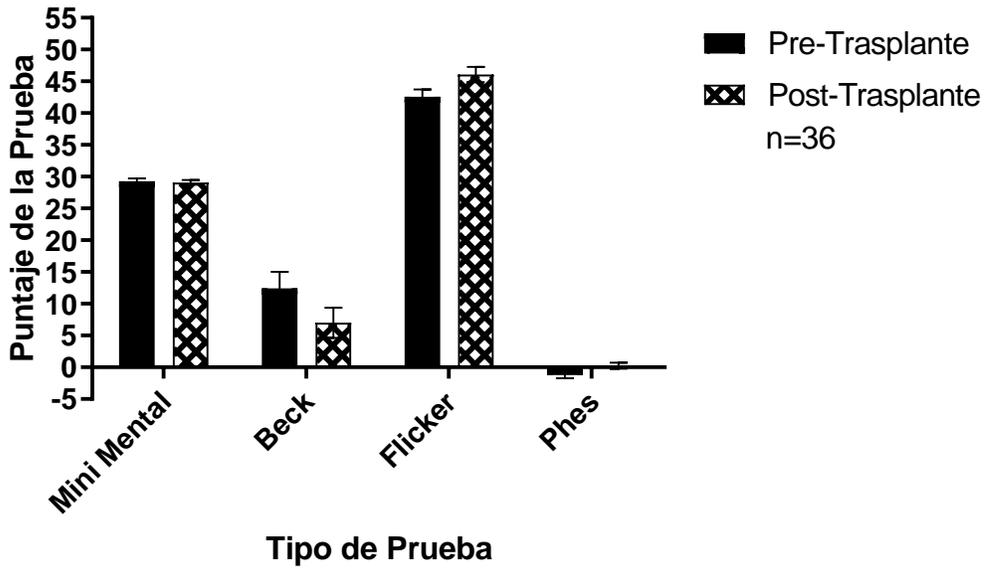
Se realizó una prueba de ANOVA de un factor para determinar diferencias entre tratamiento sustitutivo (diálisis, hemodiálisis y prediálisis) y Flicker ( $p=0.961$ ), PHES ( $p=0.574$ ), Mini Mental ( $p=0.728$ ) y Beck ( $p=0.993$ ), no se encontraron significancia estadística.

## 2.7 DIETA

Se realizó un recordatorio de 24 horas, durante los meses post trasplante y se obtuvieron los siguientes valores, Tabla 5:

	<b>Pre trasplante</b>	<b>Mes 1</b>	<b>Mes 2</b>	<b>Mes 3</b>	<b>P</b>
	<b>n=36</b>				
<b>Estatura</b>		1.65 ± 0.1			
<b>Peso</b>	64 ± 20	63 ± 19	65 ± 19	66 ± 19	0.4894
<b>Kilocalorías</b>	-	1757.6 ± 527	1782 ± 213	1887.7 ± 397	0.437

### Comparación al mes postrasplante



### Comparación a los 3 meses postrasplante

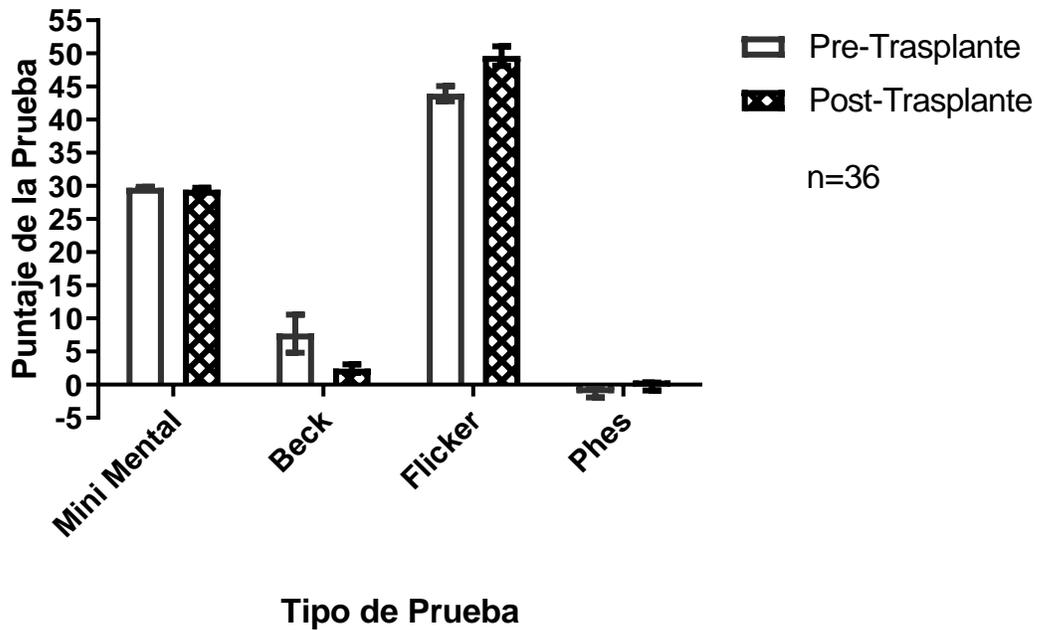


Figura 11. Cambios pre-post trasplante por Mini-Mental, Cuestionario de Beck, Flicker y PHES (n=36).

## VIII. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en describir la utilidad de dos herramientas validadas para diagnosticar encefalopatía subclínica o mínima en población renal y su reversibilidad post trasplante renal; PHES y Flicker. La encefalopatía urémica subclínica está caracterizada por sutiles alteraciones neuropsicológicas y neurofisiológicas, sin alteraciones clínicas.

Hasta el momento de la publicación de este trabajo de tesis, estas dos herramientas se han aplicado para diagnosticar encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis. Aunque la fisiopatología de la encefalopatía hepática(EH) es diferente a la encefalopatía urémica, ambas comparten la característica de presentar funciones cognitivas reducidas en sus estadios iniciales como consecuencia de afectación cortical inespecífica y se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes con cirrosis padecen encefalopatía hepática mínima, mientras que en la población renal se ha documentado que hasta el 87% de los pacientes con ERC presentan deterioro cognitivo.

Es por ello que la aplicación de pruebas ya validadas para población mexicana como PHES y Flicker en el diagnóstico de encefalopatía en su estadio subclínico arrojaron una prevalencia de 26,1% diagnosticada por Flicker y del 17,4% por PHES, por lo tanto, la encefalopatía urémica subclínica es una condición que está presente en esta población medida por las pruebas antes mencionadas.

La evaluación de la función cognitiva en población renal no es frecuente y no es parte de la práctica clínica habitual, a pesar de que se ha reportado que

el diagnóstico de ERC per se, ya es un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo(77).

El deterioro cognitivo y el tipo de terapia de reemplazo renal ha sido documentado previamente, Murray et al; reportó que los pacientes en hemodiálisis presentan deterioro cognitivo moderado y severo(78), lo cual concuerda con el presente estudio ya que la población en este tipo de terapia fue 61% de la muestra y se presentaron más casos con EUS y depresión en pacientes con hemodiálisis. Otros estudios confirman que estos pacientes comienzan con deterioro cognitivo desde que se inicia este tipo de terapia(79, 80).

Se considera a las terapias de reemplazo renal (TRR) una vía efectiva y definitiva de eliminación de toxinas urémicas, sin embargo, estas terapias no pueden remover la totalidad de toxinas, es por ello que la acumulación provoca un deterioro de la función cognitiva de forma crónica. Actualmente, se realizan diversas investigaciones sobre el tiempo y calidad de las TRR (81), así como su efectividad para eliminar toxinas.

Este estudio sugiere un diagnóstico temprano de EUS aún cuando el paciente sea sometido a diálisis peritoneal o hemodiálisis; la falta de tratamiento podría desencadenar procesos crónicos como encefalopatía urémica subclínica, que tarde o temprano se manifestará con síntomas clínicamente evidentes.

En el área nefrológica se han aplicado diversas herramientas para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes renales, la mayoría se basan en

completar tareas con lápiz y papel y están sujetas a sesgos. Factores como la edad, el nivel educativo y la ocupación pueden afectar los resultados finales de estas pruebas; PHES y Flicker están ajustados a estos factores.

Una fortaleza de este estudio es que, además de administrar las pruebas PHES y Flicker a nuestros participantes, también evaluamos el deterioro cognitivo a través de Mini Mental (MMSE), una de las pruebas más utilizadas para la evaluación de la función global cognitiva.

Posteriormente, se realizó un análisis de subgrupos para comparar a los participantes con y sin deterioro cognitivo. El valor de MMSE parecía estar asociado con peores resultados de Flicker, pero no parecía estar asociado con los resultados de PHES. Debido a que el MMSE, Flicker y PHES evalúan en última instancia el deterioro cognitivo, uno podría esperar un alto grado de concordancia entre ellos. Sin embargo, solo PHES y Flicker tuvieron un fuerte nivel de concordancia, y MMSE tuvo concordancia moderada con Flicker (78%) y PHES (78%), respectivamente. Esta discordancia podría deberse a que cada prueba evalúa una función cerebral distinta; por ejemplo, se plantea la hipótesis de que el Flicker es una medida de la integridad neuronal general y la tasa de activación.

El procesamiento de Flicker involucra procesos retinianos y corticales y puede ser un predictor único de disfunción ejecutiva. La toma del PHES involucra diferentes áreas corticales y subcorticales. El PHES se conforma de diferentes pruebas neuropsicológicas que evalúan funciones cognitivas como percepción visual, construcción, atención, velocidad psicomotora, flexibilidad

cognitiva, planificación y autocontrol. Dado que los métodos PHES y Flicker exploran diferentes funciones cerebrales, podrían ser complementarias, en lugar de equivalentes.

Existen factores que pueden afectar el desempeño de las personas en el Flicker y PHES como la depresión medida por Beck. En este estudio se encontró una correlación negativa entre la puntuación del cuestionario de Beck (puntuaciones más altas significan una depresión más grave) y la puntuación Flicker (puntuaciones más bajas significan encefalopatía más grave). Sin embargo, no se encontró correlación entre las puntuaciones del cuestionario de Beck y las puntuaciones PHES. Estos hallazgos sugieren que PHES podría ser mejor que Flicker para detectar encefalopatía urémica subclínica en presencia de depresión. Nuestro estudio encontró que aquellos pacientes en hemodiálisis tenían una mayor prevalencia de depresión y deterioro cognitivo, en concordancia con los hallazgos previamente reportados en la literatura por Delgado-Domínguez et al., (82).

En México, la causa principal de la ERC es la diabetes, por lo que evaluamos cuidadosamente el papel de la retinopatía diabética como limitación del uso de Flicker y PHES. El 50% de los participantes de nuestro estudio tenían diabetes, por lo que se compararon los resultados de aquellos con y sin un diagnóstico de retinopatía diabética. En este estudio, seis pacientes tenían retinopatía leve (se excluyó la retinopatía moderada y grave) que no parecía representar una limitación física. Sin embargo, el resultado de Flicker

fue modificado por retinopatía, mientras que PHES no. En este sentido, PHES podría ser una mejor herramienta para las personas con diabetes, ya que Flicker depende de la capacidad visual.

Sin duda, la terapia de reemplazo renal es el tratamiento ideal en pacientes con ERC, sin embargo, no es posible en todos los casos ya que el trasplante proviene de donador cadavérico o vivo; en este estudio se incluyeron pacientes que se sometieron a trasplante por donador vivo, ya que contaban con un protocolo de trasplante establecido previo, mientras que los trasplantes de donador cadavérico muchas veces son inesperados.

En este estudio se encontró que los pacientes sometidos a trasplante renal, incluso al no tener un diagnóstico de EUS por PHES y Flicker, mejoraron su puntaje desde la basal vs los primeros tres meses en ambas pruebas. Lepping et al., reportaron reversibilidad de las anomalías cerebrales en veintinueve pacientes a los que se les realizaron estudios de imagen de resonancia magnética una vez que se realiza el trasplante(75). Se podría explicar ya que al trasplantarse los pacientes comienzan a regularizar positivamente moléculas neurotóxicas proinflamatorias, conforme el riñón comienza a funcionar la eliminación de toxinas urémicas es posible, desaparecen los cambios agudos de fluidos(83).

De los treinta y seis pacientes, sólo cuatro presentaban EUS previa al trasplante renal, compartían etiología (diabetes) y de dos a cuatro años de diagnóstico en tres de ellos, mientras que uno de ellos tiene el diagnóstico desde hace once años.

Tres de los cuatro pacientes revirtieron su puntaje desde el primer mes post trasplante, sólo un paciente continuó con EUS en el tercer mes, si bien el diagnóstico de la enfermedad fue de dos años, sesenta años y la etiología de la enfermedad fue diabetes, por lo que podría explicar que la edad y las comorbilidades asociadas impactaban en el estado cognitivo. El valor de MMSE fue 25, con tendencia a presentar deterioro cognitivo también por esta prueba.

Se ha reportado que algunos valores mejoran post trasplante y determinan la función temprana del injerto como hemoglobina y albúmina, por lo que mejoría en los valores se relacionan con mejor pronóstico y menor mortalidad(84), nuestro estudio reportó mejoría de éstos valores durante los primeros meses post trasplante renal.

Otro de los factores que influye en la mejoría de los pacientes es el estado psicológico ya que mejoran su calidad de vida y disminuyen los niveles de depresión. La particularidad de los pacientes trasplantados es que son muy apegados al tratamiento y a sus visitas, por esa razón se tuvieron solo dos pérdidas en la medición final.

Un punto fundamental en los pacientes trasplantados es que algunas restricciones alimentarias se modifican, muchos pacientes siguieron un plan de alimentación estricta para poder evitar complicaciones previas al trasplante, se ha documentado un aumento de casos con sobrepeso y obesidad y con ello un mayor riesgo de presentar complicaciones con el injerto(85, 86).

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones es que este estudio solo se llevó a cabo en un único hospital, es posible que los resultados no se puedan generalizar a toda la población. Por otro lado, no se realizaron métodos de diagnóstico adicionales, como un electroencefalograma (EEG) o imágenes para identificar cambios estructurales en el cerebro, que puedan servir como un "estándar de oro" contra el cual comparar las pruebas propuestas aquí. Decidimos utilizar el MMSE porque es una prueba cognitiva que se usa ampliamente en la práctica clínica y porque el rendimiento de los pacientes en el MMSE a menudo se compara con sus resultados en un PHES y Flicker.

Somos conscientes de que existen otras pruebas de cribado que tienen más ítems relacionados con la atención y la función ejecutiva, como el MoCA. Es probable que hubiéramos encontrado más anomalías al seleccionar otra pruebas para evaluar función cognitiva.

El tamaño de muestra para evaluar reversibilidad de la EUS fue mínimo y podría considerarse otra limitación ya que sólo se incluyeron aquellos pacientes sometidos a cirugía de trasplante de donador vivo, excluyendo a aquellos de donador cadavérico; por otro lado, en el hospital no se realizan más de 60 trasplantes al año. Para futuros estudios se sugiere contar con mayor número de pacientes trasplantados de diversos centros autorizados en el país.

## **IX. CONCLUSIÓN**

Este estudio ha revelado una alta prevalencia de encefalopatía urémica entre personas con enfermedad renal crónica. Es fundamental identificar EUS cuando se encuentra en etapas tempranas y poder prevenir complicaciones y accidentes en la vida diaria.

La reversibilidad post trasplante renal fue evidente debido a cambios a nivel clínico, psicológico y social. Es por ello que será la terapia de reemplazo sugerida, sin embargo, cuando no sea posible, todos los pacientes merecen una mejor calidad de vida en cualquier tratamiento.

Se sugiere que PHES y Flicker pueden usarse juntos para diagnosticar EUS en poblaciones con enfermedad renal y se espera una mayor exploración de estas pruebas diagnósticas.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1998;65(6):810-21.
2. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic Encephalopathy. 2020.
3. Hocker SE. Renal Disease and Neurology. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(3, Neurology of Systemic Disease):722-43.
4. Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Annals of Gastroenterology Ann Gastroenterol*. 2018;31(312):151-64.
5. Young GB, Angel MJ. Uremic Encephalopathy. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2014;4:587-8.
6. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Seminars in Neurology*. 2011;31(2):139-43.
7. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(7):989-1002.
8. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. 2010;9(1):27-32.
9. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy>. *Journal of Hepatology*. 2007;47(1):67-73.

10. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879-85.
11. Barone M, Shahini E, Iannone A, Viggiani MT, Corvace V, Principi M, et al. Critical flicker frequency test predicts overt hepatic encephalopathy and survival in patients with liver cirrhosis. *Digestive and Liver Disease*. 2018.
12. Esmat S, Garem NE, Raslan H, Elfekki M, Sleem GA. Critical flicker frequency is diagnostic of minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Investigative Medicine*. 2017;65(8):1131-5.
13. Torlot FJ, McPhail MJW, Taylor-Robinson SD. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(5):527-36.
14. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: A roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet*. 2017;6736(17):1-30.
15. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
16. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Ríos Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: A simulation model for the CDC CKD initiative. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(3):403-11.
17. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-33.

18. Méndez-Durána A, Méndez-Buenob JF, Tapia-Yáñezc T, Montesd AlMo, Aguilar-Sáncheze L. *Diálisis y Trasplante*. Elseiver. 2010;31(1):7-11.

19. Kdigo. Managing Your1. Kdigo. Managing Your Adult Patients Who Have a Kidney Transplant. Kdigo. Adult Patients Who Have a Kidney Transplant. Kdigo.

20. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.

21. Hemodialysis Adequacy Work G. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006;48 Suppl 1:S2-90.

22. Meyer TW HT. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;27;357(13):1316-25.

23. Richet G. Early history of uremia. *Kidney International*. 1988;33(5):1013-5.

24. Popkov VA, Silachev DN, Zalevsky AO, Zorov DB, Plotnikov EY. Mitochondria as a Source and a Target for Uremic Toxins. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).

25. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43.

26. D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 2010;120(1):203-13.

27. Koppe L, Nyam E, Vivot K, Manning Fox JE, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs beta cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3598-612.

28. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1).
29. Seifter J, Samuels M. Uremic Encephalopathy and Other Brain Disorders Associated with Renal Failure. Seifter, J., & Samuels, M. (2011). Uremic Encephalopathy and Other Brain Disorders Associated with Renal Failure. *Seminars in Neurology*, 31(2), 139–143. <https://doi.org/10.1055/s>. *Seminars in Neurology*. 2011;31(02):139-43.
30. Betjes MGH. Uremia-associated ageing of the thymus and adaptive immune responses. *Toxins*. 2020;12(4).
31. Torre AG-HIUM. Encefalopatía hepática mínima: Características, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71.
32. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73(6):1526-47.
33. Allampati S, Duarte-Rojo A, Thacker LR, Patidar KR, White MB, Klair JS, et al. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy Using Stroop EncephalApp: A Multicenter US-Based, Norm-Based Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(1):78-86.
34. Luo M, Mu R, Liu JF, Bai FH. Novel computerized psychometric tests as primary screening tools for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(16):3377-89.
35. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo J, Ferná A, Flavià M, et al. Tablas de normalidad de la población española para los tests psicométricos

utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. *Medicina Clinica*. 2006;127(7):246-9.

36. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(10):3014-23.

37. Kircheis G, Hilger N, Häussinger D. Value of critical flicker frequency and psychometric hepatic encephalopathy score in diagnosis of low-grade hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2014;146(4):961-9.

38. Bajaj JS, Lauridsen M, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Rahimi RS, Tandon P, et al. Important Unresolved Questions in the Management of Hepatic Encephalopathy: An ISHEN Consensus. *Wolters Kluwer Health*; 2020. p. 989-1002.

39. Amodio P, Campagna F, Olianias S, Iannizzi P, Mapelli D, Penzo M, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology*. 2008;49(3):346-53.

40. Bajaj JS, Córdoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(7):739-47.

41. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(5):537-47.

42. Delgadillo AT, Guerrero-hernández I, Uribe M. Artemisa Encefalopatía hepática mínima : Características , diagnóstico e implicaciones clínicas. 2006;71.
43. Curran S WJ. Critical flicker fusion threshold: a potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. Hum Psychopharmacol. 2000;Mar;15(2):103-112.
44. Ampuero J, Simón M, Montoli C, Jover R, Serra Mn, Córdoba J, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. Gastroenterology. 2015;149(6):1483-9.
45. Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C, et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017.
46. Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Forbes A. A systematic review of the association of diabetic retinopathy and cognitive impairment in people with Type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2012;96(2):101-10.
47. Liao J-L, Xiong Z-Y, Yang Z-K, Hao L, Liu G-L, Ren Y-P, et al. An association of cognitive impairment with diabetes and retinopathy in end stage renal disease patients under peritoneal dialysis. Plos One. 2017;12(8):e0183965-e.
48. Gela YY, Getu AA, Adane A, Ayal BM, Akalu Y, Ambelu A, et al. Cognitive Impairment and Associated Factors Among Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Cross-Sectional Study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:1483-92.
49. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. American Journal of Kidney Diseases. 2019;74(6):782-90.

50. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(8):452-69.
51. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: The Health, Aging, and Body Composition study. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005.
52. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS-5).* 5th edn ed: American Psychiatric Association; 2013.
53. Brodski J, Rossell SL, Castle DJ, Tan EJ. A Systematic Review of Cognitive Impairments Associated With Kidney Failure in Adults Before Natural Age-Related Changes. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2018;1:1-14.
54. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011;79(1):14-22.
55. Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: The frequent hemodialysis network trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010.
56. Wolf MS, Curtis LM, Wilson EAH, Revelle W, Waite KR, Smith SG, et al. Literacy, cognitive function, and health: Results of the LitCog study. *Journal of General Internal Medicine.* 2012.

57. Nguyen HT, Kirk JK, Arcury TA, Ip EH, Grzywacz JG, Saldana SJ, et al. Cognitive function is a risk for health literacy in older adults with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013.
58. Wang Z, Dong B. Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):515-36.
59. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15(11):1021-7.
60. Callahan CM UF, Hui SL, Perkins AJ, Hendrie HC. Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. *Med Care*. 2002;Sep;40(9):771-81.
61. Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, Shulman K. The test of time: a history of clock drawing. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(1):e22-e30.
62. Arévalo SP, Kress J, Rodriguez FS. Validity of Cognitive Assessment Tools for Older Adult Hispanics: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(4):882-8.
63. Lee SH, Cho A, Min Y-K, Lee Y-K, Jung S. Comparison of the montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening tests in hemodialysis patients without symptoms. *Renal Failure*. 2018;40(1):323-30.
64. Dahbour SS, Wahbeh AM, Hamdan MZ. Mini mental status examination (MMSE) in stable chronic renal failure patients on hemodialysis: The effects of hemodialysis on the MMSE score. A prospective study. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2009;13(1):80-5.

65. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-98.
66. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(2):379-88.
67. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Junior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504.
68. Saczynski JS, Inouye SK, Guess J, Jones RN, Fong TG, Nemeth E, et al. The Montreal Cognitive Assessment: Creating a Crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2370-4.
69. Tariq SH TN, Chibnall JT, Perry MH. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder--a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;Nov;14(11):900-10.
70. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):925-35.
71. Sánchez-Román S, Ostrosky-Solís F, Morales-Buenrostro LE, Nogués-Vizcaíno MG, Alberú J, McClintock SM. Neurocognitive profile of an adult sample

with chronic kidney disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2011;17(1):80-90.

72. Harciarek M, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska M, ADEB-ŚL, Rutkowski B. Cognitive performance before and after kidney transplantation : A prospective controlled study of adequately dialyzed patients with end-stage renal disease. 2009:684-94.

73. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation — a prospective study. 2006(July):3275-82.

74. Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW, Hamel B, Nunnally JC, et al. Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney Int*. 1979;15(6):676-97.

75. Lepping RJ MR, Sharma P, Mahnken JD, Vidoni ED, Choi IY, Sarnak MJ, Brooks WM, Burns JM, Gupta A. Normalization of Cerebral Blood Flow, Neurochemicals, and White Matter Integrity after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2021.

76. King-Wing Ma T, Kam-Tao Li P. Depression in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(8):639-46.

77. Tollitt J, Odudu A, Montaldi D, Kalra PA. Cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study. *Clin Kidney J*. 2021;14(6):1639-48.

78. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*. 2006;67(2):216-23.

79. Chillon J-M, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;0:1-9.
80. Hannan M, Steffen A, Quinn L, Collins EG, Phillips SA, Bronas UG. The assessment of cognitive function in older adult patients with chronic kidney disease: an integrative review. *Journal of Nephrology*. 2018;0(0):1-20.
81. Ciceri P, Cozzolino M. Expanded Haemodialysis as a Current Strategy to Remove Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2021;13(6).
82. Delgado-Dominguez CJ, Sanz-Gomez S, Lopez-Herradon A, Diaz Espejo B, Lamas Gonzalez O, de Los Santos Roig M, et al. Influence of Depression and Anxiety on Hemodialysis Patients: The Value of Multidisciplinary Care. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7).
83. Van Sandwijk MS, Ten Berge IJM, Majoie CBLM, Caan MWA, De Sonnevile LMJ, Van Gool WA, et al. Cognitive Changes in Chronic Kidney Disease and After Transplantation. *Transplantation*. 2015;100(4).
84. Romãozinho C, Santos L, Macário F, Alves R, Mota A. Kidney Transplantation : Which Variables Should Be Improved ? *Transplantation Proceedings*. 2015;47(4):914-9.
85. Jindal RM, Zawada Jr ET. Obesity and kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(6):943-52.
86. Quero M, Montero N, Rama I, Codina S, Couceiro C, Cruzado JM. Obesity in Renal Transplantation. *Nephron*. 2021:1-10.

## **XI. ANEXOS**

### **ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

#### **UTILIDAD DEL FLICKER PARA LA DETECCIÓN DE ENCEFALOPATÍA URÉMICA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON ERC EN ESTADIO 5 Y SU REVERSIBILIDAD POST TRASPLANTE RENAL.**

##### **INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito.
- III. Los riesgos o molestias previstos.

- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación legalmente derecho, la institución de atención de la salud en el caso de daños a la orden, directamente causado por la investigación. Sin embargo, es su derecho de solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

## **INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado

Sr.(a) \_\_\_\_\_

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Determinar la utilidad del Flicker en la detección de encefalopatía urémica subclínica en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en estadio 5 y su reversibilidad después de ser realizado el trasplante renal.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica cursan con diferentes afectaciones en sus funciones cerebrales, la mayoría pueden pasar desapercibidas y solo detectarse con estudios o pruebas especiales como los que proponemos en este estudio. Estas pruebas que pretendemos hacer en ustedes se han utilizado en pacientes con enfermedad del hígado avanzada pero nosotros queremos demostrar su utilidad en enfermos renales y para ello los resultados serán comparados con los resultados de personas sanas y en casos donde se logren trasplantar, se harán mediciones después del trasplante para ver si cambian los resultados al eliminarse la enfermedad renal.

La duración del estudio es: En la mayoría de pacientes y personas sanas solo se les hará una medición y solo para los pacientes que serán sometidos a trasplante renal se harán mediciones antes y después del trasplante con una duración máxima de seguimiento de 6 meses.

El número aproximado de participantes será: de al menos 30 pacientes y 15 personas sanas.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: 18 a 60 años, grado 5 de insuficiencia renal crónica, con movilidad suficiente para poder completar las pruebas, contar con número de registro del INCMNSZ.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Se le aplicarán una serie de pruebas que ayudarán a diagnosticar alteraciones muy leves a nivel cerebral, que se presenta en pacientes con insuficiencia renal crónica y que no son detectables a simple vista. Adicionalmente le pediremos que conteste otras preguntas para conocer su alimentación, así como aspectos de la calidad de vida.

Las pruebas que se aplicarán serán: PHES, Flicker, Mini Mental, Cuestionario de Beck, cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y cuestionario de calidad de vida. Estas pruebas se aplicarán una sola vez. Los pacientes que estén en diálisis se realizarán en cualquier momento, al igual que a las personas sanas, mientras que los pacientes que recibieron un trasplante renal, se realizará entre el segundo y tercer mes postrasplante, cuando la creatinina muestre función renal con  $TFGe < 50$  ml/min. Para el caso específico del Flicker, esta prueba se podrá repetir más de una vez para ver si sale igual en diferentes mediciones, tanto en los pacientes en diálisis como después del trasplante.

La realización de los cuestionarios y pruebas serán en los días que se agendan sus consultas en hemodiálisis o citas en consulta externa de este Instituto, la duración de la consulta y recolección de datos tendrá una duración de 1.5 horas, por lo que le pedimos que asista puntualmente a las citas acordadas con el investigador. El **PHES** es una batería de 5 pruebas, series de números, números y letras, y laberinto, se realizará en un ambiente sin distracciones y únicamente se necesita papel y pluma. Uno de los investigadores le estará apoyando en caso de dudas.

El **Flicker** es un instrumento que consiste en colocarse un visor (una especie de lentes) y en la mano un sensor, en el momento en que vea el punto rojo parpadear deberá presionar el sensor por un total de 8 veces.

La **valoración psicológica** consiste en la aplicación del cuestionario **Mini Mental**, el cual consiste en una serie de preguntas para evaluar orientación, espacio y destreza, sólo se necesita pluma y papel, el **cuestionario de Beck** tiene como objetivo descartar depresión (que pudiera modificar las otras pruebas), el cual consiste en 21 preguntas sobre el modo como me he sentido las últimas dos semanas al día de la aplicación del cuestionario.

Se aplicará un **cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos**, el cual mide el consumo a lo largo de un año, teniendo en cuenta la ingesta al día, semana, mes de ciertos alimentos. Todas las pruebas serán realizadas por personal capacitado.

Se le pedirá que acuda en ayunas para la obtención de una muestra de sangre para la **determinación de amonio en sangre**, el cual es un toxico cERCulante en el cuerpo, y que es para descartar otras enfermedades diferentes a la renal que afecten las pruebas.

Ninguna de ellas forma parte de una consulta habitual. Son pruebas específicas para la realización del protocolo.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES**

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones. Se tomará 3 ml de sangre por punción venosa.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la búsqueda de información por medio de la aplicación de pruebas y cuestionarios para diagnosticar Encefalopatía Urémica podría permitir desarrollar nuevos blancos terapéuticos y con esto hacer un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Además gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta complicación médica.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. Los materiales y reactivos se cubrirán con fondos de investigación de los departamento participantes. No se cubrirán gastos de transporte de los participantes y por lo tanto tampoco habrá reembolso de estos.

### **COMPENSACION**

En el remoto caso de que llegara a presentar sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo o punción arterial, se le darán las medidas necesarias en ese momento sin costo para usted. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

### **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio lo que no afectaría su manejo médico habitual. Si ya está participando, es libre de retirarse en cualquier momento. Si decide retirarse, por favor notifíquelo al Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro. Usted podrá continuar con sus consultas habituales.

### ***POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:***

La información generada en el estudio será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero.

### ***ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:***

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro del INCMNSZ (tel 5513-5827). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### ***PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:***

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto. Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del estudio si: no cumple con más del 80% de asistencia a las consultas.

Para los pacientes en que se planeó hacer mediciones antes y después del trasplante, el estudio puede ser terminado en forma prematura en caso de Embarazo, falla primaria del injerto renal, pérdida del injerto antes de completar el seguimiento postrasplante, deterioro importante de la función renal (TFGe < 40 ml/min) antes de completar el seguimiento postrasplante, que no se pueda realizar las valoraciones postrasplante por cualquier motivo y por supuesto en caso de Muerte del paciente. La información recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para su análisis.

## **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta, de hecho una vez medido el amonio en sangre, la muestra sobrante se eliminará inmediatamente. Sus muestras biológicas así como su información médica no serán usadas para otros proyectos de investigación.

Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico si aún no se ha medido el amonio. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

### ***IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:***

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro en el INCMNSZ (teléfono: 5513-5827).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la M en C. Fabiola Sánchez Meza en el INCMNSZ (teléfono: 04455 4359 5733).

Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ, el Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101.

### ***DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO***

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	<b>SÍ (marque por favor)</b>	<b>NO (marque por favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. <b>Si aplica:</b> ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios al Comité de Ética de Investigación del INCMNSZ, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. <b>Si aplica</b> ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo,

\_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Que si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con el Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro. Estoy enterado de que, en caso de tener dudas sobre mis derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el Presidente del Comité de Ética de Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54 87 09 00 ext.7901). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_

Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha
-------------------------	------------------------	-------

Coloque su huella digital si no sabe escribir

\_\_\_\_\_

Nombre del representante legal  
Fecha

Firma del representante legal

(si aplica)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre del Investigador  
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación que guarda con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación que guarda con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. HOJA DE LLENADO

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

No. de registro	_ _ _ _ _ _ _
-----------------	---------------



CUESTIONARIOS

Beck	Pre-Trasplante		Post-Trasplante		
Medición	1	2	3	4	5
Fecha					
Nitrógeno ureico					
Creatinina					
Albúmina					
Hemoglobina					
Sodio					

Mini-Mental	Pre-Trasplante		Post-Trasplante		
Medición	1	2	3	4	5
Variable	Fecha				
MMO	Orientación				
MMR	Repetición inmediata				
MMAC	Atención y cálculo				
MMM	Memoria				
MML	Lenguaje				
MMT	Puntaje total				
	Dx				

Beck	Pre-Trasplante		Post-Trasplante		
Medición	1	2	3	4	5
Fecha					
Puntaje					
Diagnóstico					

FLICKER	Pre-Trasplante				Post-Trasplante					
	1		2		3		4		5	
Medición										
Hora										
Observador	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
Media										
SD										
Dx										

PHES	Pre-Trasplante				Post-Trasplante				
	1	2	3	4	5				
Medición									
Fecha									
DS									
TCN-A									
TCN-B									
SD									
LTT									
Diagnóstico									

Iniciales de la persona autorizada para llenar el CRF: |\_|\_|\_|\_|

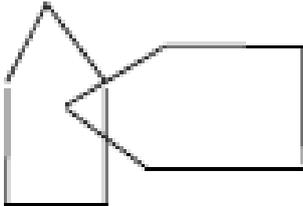
Firma: \_\_\_\_\_

Fecha actual: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_| (dd/mm/aaaa).





**ANEXO 3. MINI MENTAL STATUS EXAMINATION MMSE (FOLSTEIN)<sup>1</sup>**

Nombre:		Edad:
Ocupación:		Escolaridad:
<b>I. ORIENTACIÓN (1 pto cada pregunta )</b>		<b>Puntaje (0 – 10 puntos)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Qué día del mes es hoy? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿Qué día de la semana es hoy? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué mes estamos? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué estación del año estamos? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué año estamos? <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿En qué lugar estamos? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué planta o piso? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué municipio? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué provincia? <input type="checkbox"/></li> <li>• ¿En qué país? <input type="checkbox"/></li> </ul>	
<b>II. REPETICIÓN INMEDIATA</b>		<b>Puntaje (0 – 3 puntos)</b>
<p>“Le voy a nombrar tres palabras. Quiero que las repita después de mí. Trate de memorizarlas, pues se las voy a preguntar en un minuto más”</p> <p align="center"><b>ARBOL – MESA – PERRO</b></p> <p>Número de repeticiones:..... (máximo seis veces en total)</p>		
<b>III. ATENCIÓN Y CÁLCULO</b>		<b>Puntaje (0 – 5 puntos)</b>
<p>• Contaremos hacia atrás restando 7, partiremos de 100  <b>93 – 86 – 79 – 72 – 65</b></p> <p>• Deletrear la palabra MUNDO al revés:  <b>O – D – N – U – M</b></p> <p><i>*Anotar el mejor puntaje</i></p>		
<b>IV. MEMORIA</b>		<b>Puntaje (0 – 3 puntos)</b>
• ¿Recuerda las tres palabras de antes? Por repítalas		
<b>V. LENGUAJE (1 pto c/u)</b>		<b>Puntaje (0 – 9 puntos)</b>
• Mostrar Un LÁPIZ <input type="checkbox"/> y un RELOJ <input type="checkbox"/> (la persona debe nombrarlos)		
• Repita esta frase : EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS <input type="checkbox"/>		
• Orden: “TOME ESTE PAPEL CON SU MANO DERECHA <input type="checkbox"/> , DÓBLELO POR LA MITAD CON AMBAS MANOS <input type="checkbox"/> Y DÉJELO EN EL SUELO <input type="checkbox"/> ”		
• Lea la siguiente frase y haga lo que se le pide: <input type="checkbox"/> <p align="center"><b>CIERRE LOS OJOS</b></p>		
• Escriba una frase a continuación: <input type="checkbox"/>		
• Copie este dibujo <input type="checkbox"/>		
		
<b>PUNTAJE TOTAL:</b>		

1 Mini-Examen Cognoscitivo. Versión española del Mini-Mental Status Examination de Folstein et al (1975). Validado por Lobo et al (1979-94)

#### ANEXO 4. CUESTIONARIO DE BECK

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de enunciados. Por favor, lea cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija **uno** de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las **últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (Cambio en los Hábitos de Sueño) y el ítem 18 (Cambios en el Apetito)

- a) Tristeza  
0 No me siento triste.  
1 Me siento triste gran parte del tiempo.  
2 Estoy triste todo el tiempo.  
3 Estoy tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.
- b) Pesimismo  
0 No estoy desalentado respecto de mi futuro.  
1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.  
2 No espero que las cosas funcionen para mí.  
3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.
- c) Fracaso  
0 No me siento como un fracasado.  
1 He fracasado más de lo que hubiera debido.  
2 Cuando miro hacia atrás veo muchos fracasos.  
3 Siento que como persona soy un fracaso total.
- d) Pérdida de Placer  
0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.  
1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerla.  
2 Obtengo muy poco placer de las cosas de las que solía disfrutar.  
3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.
- e) Sentimientos de Culpa  
0 No me siento particularmente culpable.  
1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.  
2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.  
3 Me siento culpable todo el tiempo.

- f) Sentimientos de Castigo  
g) No siento que estoy siendo castigado.  
1 Siento que tal vez pueda ser castigado.  
2 Espero ser castigado.  
3 Siento que estoy siendo castigado.
- h) Disconformidad con Uno Mismo  
0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.  
1 He perdido la confianza en mí mismo.  
2 Estoy decepcionado conmigo mismo.  
3 No me gusto a mí mismo.
- i) Autocrítica  
0 No me critico ni me culpo más de lo habitual.  
1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo.  
2 Me critico a mí mismo por todos mis errores.  
3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.
- j) Pensamientos o Deseos Suicidas  
0 No tengo ningún pensamiento de matarme.  
1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría.  
2 Querría matarme.  
3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.
- k) Llanto  
0 No lloro más de lo que solía hacerla.  
1 Lloro más de lo que solía hacerla.  
2 Lloro por cualquier pequeñez.  
3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

l) Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.  
1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.  
2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.  
3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

m) Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.  
1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.  
2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.  
3 Me es difícil interesarme por algo.

n) Indecisión

- 0 Tomo mis decisiones tan bien como siempre.  
1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones.  
2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.  
3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

o) Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso.  
1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme.  
2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.  
3 Siento que no valgo nada.

p) Pérdida de energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre  
1 Tengo menos energía que la que solía tener  
2 No tengo suficiente energía para hacer demasiado  
3 No tengo energía suficiente para hacer nada

q) Cambios en los hábitos de sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.  
1a Duermo un poco más que lo habitual  
1b Duermo un poco menos que lo habitual  
2a Duermo mucho más que lo habitual  
2b Duermo mucho menos que lo habitual  
3a Duermo la mayor parte del día  
3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

r) Irritabilidad

- 0 No estoy más irritable que lo habitual.  
1 Estoy más irritable que lo habitual.  
2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.  
3 Estoy irritable todo el tiempo.

s) Cambios en el apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito  
1a Mi apetito es un poco menor que lo habitual  
1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual  
2a Mi apetito es mucho menor que antes  
2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual  
3a No tengo apetito en lo absoluto  
3b Quiero comer todo el tiempo

t) Dificultad de concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre  
1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente  
2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo  
3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada

u) Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual  
1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual  
2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas cosas que solía hacer.  
3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

v) Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.  
1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.  
2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.  
3 He perdido completamente el interés en el sex

\_\_\_\_\_ Puntaje total

# ANEXO 5. PHES

## Diagnóstico de EHM: PHES

**TEST DE SÍMBOLOS Y NÚMEROS**

**ICNA**

NOMBRE: _____ EDAD: _____ PROFESIÓN: _____ NIVEL DE ESTUDIOS: _____ CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d): _____ HORA: _____ FECHA: _____ PUNTAJACIÓN: _____	NOMBRE: _____ EDAD: _____ PROFESIÓN: _____ NIVEL DE ESTUDIOS: _____ CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d): _____ HORA: _____ FECHA: _____ TIEMPO: _____ segundos PUNTAJACIÓN: _____
---	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	C	V	O	F	J	.	!	

→

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
C	A	.	A	V															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	C	.	V	O	F	J	.	!

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

1	8	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

9	2	7	6	3	5	8	3	8	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

## Diagnóstico de EHM: PHES

**TCNB**

NOMBRE: _____ EDAD: _____ PROFESIÓN: _____ NIVEL DE ESTUDIOS: _____ CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d): _____ HORA: _____ FECHA: _____ TIEMPO: _____ segundos PUNTAJACIÓN: _____	NOMBRE: _____ EDAD: _____ PROFESIÓN: _____ NIVEL DE ESTUDIOS: _____ CONSUMO DE ALCOHOL (gr/d): _____ HORA: _____ FECHA: _____ TIEMPO: _____ segundos PUNTAJACIÓN: _____
--	--

Por favor, escriba las letras del abecedario de la A a la L en las cinco líneas siguientes:

A \_\_\_\_\_ L

