

Insuficiencia Renal Crónica y sus Efectos en el Funcionamiento Cognoscitivo

Sofía Sánchez-Román

Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Feggy Ostrosky-Solís

Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

Josefina Alberú-Gómez

Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

José Humberto Nicolini-Sánchez

Universidad de la Ciudad de México y Centro Médico Carracci. México.

Guillermo García-Ramos

Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky-Solís. Laboratorio de Neuropsicología y Neurofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Rivera de Cupia 110-71, Lomas de Reforma, 11930, México, D.F. Tel: (55) 56222327. Correo electrónico: feggy@servidor.unam.mx

Agradecimientos: El Presente trabajo ha sido realizado con el apoyo parcial del Fondo Institucional para el fomento de la Ciencia, el fomento de la Tecnología y el fomento, desarrollo y consolidación de científicos y tecnólogos (SEP-CONACyT).

Resumen

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) pueden tener una variedad de trastornos en el Sistema Nervioso Central y Periférico que han sido ampliamente descritos en la literatura médica. Sin embargo, el estudio de las repercusiones en el sistema nervioso

central a través de sus manifestaciones conductuales es un área a la que debe ponerse más atención, pues el deterioro de las funciones cognitivas se asocia con una menor calidad de vida y con dificultades para lograr un adecuado desempeño en el área laboral, educativa o en los problemas de la vida diaria. El objetivo de este trabajo es hacer un breve resumen de las manifestaciones de la IRC sobre el sistema nervioso central y una revisión de la literatura relacionada con el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes adultos con IRC. Se considera que en la medida que la población con IRC alcance mayor edad debido a que los tratamientos y el pronóstico de dichos pacientes mejoren, irá cobrando mayor importancia la detección, tratamiento y prevención de los trastornos cognoscitivos.

Palabras clave: Insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica, cognición, trastornos cognitivos, neuropsicología.

Summary

The Chronic Kidney Failure (CKF) patients may have a variety of neurological problems that have been broadly described in medical literature. However, as the cognitive failure is associated with a decrease in quality of life and difficulties to develop in labor, education and daily problem solving areas, the study of the behavioral manifestations and consequences of these neurological problems should be a focus of attention. We made a brief revision of the CKF manifestations over the central nervous system and a review of the published studies related to the cognitive function in adult patients with CKF. We consider that as long as the CKF population become older due to improvement in their treatment and prognosis, then, the diagnosis,

treatment and prevention of cognitive failure will be more relevant.

Key words: kidney failure, chronic kidney failure, neurobehavioral manifestations, cognitive disorders, neuropsychology.

Introducción

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

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

crónica mal tratada o sin tratamiento (Skorecki, Green, & Brenner, 2005).

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

Dado que la uremia afecta tanto el Sistema Nervioso Central (SNC) como el periférico, los pacientes con falla renal llegan a tener una gran variedad de trastornos, que han sido ampliamente descritos en la literatura médica. Sin embargo, las manifestaciones y repercusiones conductuales de la uremia - esto es, las alteraciones en las funciones cognitivas (i.e., atención, memoria y concentración, entre otras)- a pesar de que pueden ser comunes, son poco diagnosticadas.

Debido los avances médicos y tecnológicos, el enfermo renal crónico ha logrado una sobrevida larga, con recuperación y productividad por décadas cuando reciben diálisis adecuada o un trasplante renal exitoso. El paciente con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) puede presentar fallas a nivel cognoscitivo y está comprobado que el deterioro de las funciones cognitivas se asocia con deterioro de la calidad de vida (Tozzi, Balestra, & Galgani, 2003), con un incremento en el tiempo dedicado al cuidado al paciente, y mayor uso de recursos para el cuidado de la salud, hospitalizaciones más frecuentes, así como con incremento en el número de días en hospitalización (Sehgal, Grey, DeOreo, & Whitehouse, 1997). Así, nos encontramos

con el problema de un elevado número de pacientes que pudieran estar teniendo repercusiones a nivel cognoscitivo que probablemente no les permiten funcionar adecuadamente en el área laboral, educativa o en los problemas de la vida diaria, lo que implica un costo social que se suma al costo de la enfermedad por sí misma.

El objetivo de este trabajo es hacer un breve resumen de las manifestaciones de la IRC sobre el SNC y una revisión de los artículos más relevantes relacionados con el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes adultos con este padecimiento.

Para este trabajo, se realizó una búsqueda en las bases de datos *PubMed*, *ProQuest* y *EBSCO* con las palabras clave: *kidney failure*, *chronic kidney failure*, *hemodialysis*, *neuropsychology*, *cognitive*, *cognitive function*, *cognition*, *neuropsychology*, *neurology*. También se buscó en el Índice de Revistas Biomédicas Latinoamericanas con las mismas palabras clave en español. Se revisaron más de 200 artículos desde 1970 a la fecha, y se tomaron en cuenta 65 para la redacción de este trabajo, haciendo énfasis en los más recientes.

❖ **La insuficiencia renal y sus efectos sobre el sistema nervioso central**

Las manifestaciones del SNC relacionadas con el estado urémico que más se han estudiado son la encefalopatía urémica (Cogan, Covey, & Arieff, 1978; Fraser & Arieff, 2001) y la encefalopatía hipertensiva, en esta última, los pacientes presentan encefalopatía por descontrol severo de la hipertensión arterial sistémica (Heistad & Fitz, 1996). Otras complicaciones neurológicas asociadas a la IRC son el síndrome de desequilibrio post-diálisis (Bagshaw et al., 2004; Trinh-Trang-Tan,

Cartron, & Bankir, 2005), la demencia debido a la diálisis (Rob, Niederstadt, & Reusche, 2001), el evento vascular cerebral en pacientes tratados con hemodiálisis (HD) crónica (Iseki, Fukiyama, & OKIDS Group, 2000; Kawamura, Fijimoto, Hisanaga, Yamamoto, & Eto, 1998) y las crisis epilépticas asociadas a la HD (Scorza et al., 2005). También se ha encontrado que el trasplante renal puede traer consigo algunas complicaciones neurológicas: ya sea como consecuencia de infecciones oportunistas (Bruno & Adams, 1998), por los efectos directos en el SNC de la terapia inmunosupresora (Bermond et al., 2005) o la encefalopatía asociada a los eventos de rechazo agudo del injerto y su manejo con dosis altas de esteroides (Brouns & De Deyn, 2004).

❖ **Evaluación estructural y funcional del SNC en pacientes con IRC**

- *Estudios de neuroimagen*

Los estudios de neuroimagen han demostrado disminución en la densidad cerebral en los pacientes en diálisis (Dettori et al., 1982), particularmente durante y después de la HD, lo que sugiere un estado disosmótico con ganancia de agua cerebral que se da posterior a la diálisis y que está ligada con el tratamiento intermitente (La Greca et al., 1982). Utilizando tomografía computarizada, Savazzi, Cusmano, & Degasperi (1985) demostraron atrofia cortical en casi la mitad de los casos de pacientes con IRCT evaluados, así como atrofia subcortical en el 16% de los casos. Se ha postulado que la atrofia cortical en este grupo de pacientes puede ser atribuida únicamente a las patologías relacionadas con la uremia y que tiende a empeorar a medida que el tiempo en HD se prolonga (Kamata et al., 2000; Savazzi, Cusmano, & Musini, 2001).

Por medio de otras técnicas de neuroimagen se han encontrado hallazgos como: infartos lacunares múltiples o hiperintensidades en la sustancia blanca en aproximadamente una tercera parte de los pacientes estudiados (Fazekas et al., 1995), hipoactividad en zonas frontales de la corteza de los pacientes en HD (Fazekas et al., 1996) y una contribución importante de la hipotensión asociada a la HD en la atrofia de los lóbulos frontales (Mizumasa et al., 2004).

- *Pruebas neurofisiológicas*

Utilizando el Electroencefalograma (EEG) se han encontrado alteraciones en el ritmo alfa, anomalías de ondas lentas (theta) en zonas frontales, menor frecuencia en el ritmo de fondo, abundante actividad lenta polimórfica en los pacientes en HD y normalización en el EEG después de un trasplante renal exitoso (Hughes, 1980). Los potenciales evocados relacionados a eventos se han utilizado para medir los efectos a corto plazo de la HD en la integridad del SNC. Al medir la onda P300, se han encontrado latencias prolongadas en los pacientes con enfermedad renal avanzada (Madan, Kalra, Agarwal, & Tandon, 2007), incrementos significativos en su amplitud (Tennyson, Brown, Vaziri, & Jennison, 1985), así como latencias más cortas después del tratamiento de HD (Madan et al., 2007), lo que parece sugerir que la HD normaliza la actividad neuronal.

- *Evaluación del estado cognoscitivo*

La evaluación del estado cognoscitivo del paciente con IRC es un tema reciente y en crecimiento, impulsado por expertos en neuropsicología, disciplina que estudia los efectos que una lesión, daño o funcionamiento alterado en las estructuras del SNC pueden tener sobre los procesos

cognoscitivos, psicológicos, emocionales y del comportamiento de un individuo (Carlson, 2002).

Estudios recientes se han enfocado en estos términos “demencia” o “deterioro cognitivo” con el objetivo de revisar las alteraciones cognoscitivas en el paciente con IRC (Madero, Gul, & Sarnak, 2008). En la presente revisión utilizaremos los términos “alteración cognoscitiva”, “fallas cognoscitivas” o “funcionamiento cognoscitivo”, pues los artículos retomados para fines de este trabajo no utilizan necesariamente los términos “demencia” o “deterioro cognitivo”, además de que no se

ha determinado aún de manera clara si algunas de las fallas en la función cognoscitiva de estos pacientes son o no reversibles o interfieren con la funcionalidad el sujeto (lo cual es la diferencia medular entre las alteraciones y también muy importante en el pronóstico de dichos pacientes).

La tabla 1 muestra las pruebas neuropsicológicas o psicométricas más utilizadas en los estudios que han evaluado las diferentes funciones cognitivas a pacientes con IRC, desde el punto de vista cognoscitivo. Se presentan en orden alfabético.

Tabla 1
Pruebas utilizadas para evaluar funciones cognoscitivas

Nombre de la prueba	Objetivo
Batería Halstead-Reitan	Su objetivo principal es poder discriminar a pacientes con lesiones en el lóbulo frontal. Compuesta por una serie de pruebas independientes.
Continous Performance Test (CPT)	Prueba computarizada que mide atención sostenida.
Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS)	Construida para evaluar inteligencia global, entendida como Coeficiente Intelectual (CI). Permite obtener un CI Global, un CI Verbal y un CI Ejecutivo.
Escala de Memoria de Wechsler (WMS)	Evalúa la memoria inmediata, memoria de trabajo y memoria demorada.
Gordon Diagnostic System Vigilance Task.	Prueba computarizada que mide atención sostenida y autocontrol.
Grooved Pegboard	Prueba de destreza manipulativa que requiere coordinación motora-visual.
Mini Mental State Examination (MMSE)	Prueba de tamizaje utilizada para cuantificar el estado mental de una persona. Evalúa: orientación, registro de información, atención, cálculo, recuerdo, lenguaje y construcción.
Prueba de desempeño táctil	Prueba que mide memoria táctil.
Rey Auditory Verbal Learning Test	Medida de aprendizaje, memoria inmediata, evocación de material verbal.
Symbol Digit Modalities Test	Valora memoria visual inmediata, aprendizaje, coordinación ojo-mano.
Tarea de suma seriada auditiva en pasos / Paced Auditory Serial	Prueba de adición auditiva consecutiva. Utilizada para medir atención y velocidad de procesamiento.

Addition Task (PASAT)

Test de cancelación de números Mide procesos de atención, concentración y velocidad psicomotora.

Test de denominación de Boston Consta de figuras de objetos, a denominar por orden creciente de dificultad. Se utiliza para el estudio de la memoria semántica.

Test de golpeteo digital/Finger Tapping Test Mide actividad y velocidad psicomotora

Test Stroop Evalúa la capacidad de cambio de una estrategia inhibiendo la respuesta habitual y ofreciendo una nueva respuesta ante nuevas exigencias, así como el control de la atención.

Trail Making Test (TMT) Existen dos formas: A y B. Ambas pruebas implican la unión de círculos que el sujeto tiene que conectar. Puede ser un buen indicador de disfunciones frontales generales y de la incapacidad del sujeto para ejecutar y modificar un plan de acción.

❖ **Estudios clínicos que utilizan pruebas neuropsicológicas en pacientes con IRC**

Las primeras investigaciones que pretendían encontrar el origen de la función cognoscitiva anormal en la uremia que siguieron a la llegada de la terapia de reemplazo renal fueron conducidas por Teschan, Ginn, y Bourn (1979). Ellos demostraron que algunas pruebas podían medir las anormalidades cognoscitivas ligadas al estado urémico y que los resultados correlacionaban con el grado de afectación metabólica.

A partir de ese momento, la mayoría de estudios se han realizado en pacientes con IRCT que se encuentran en diálisis. Para efectos de esta revisión, únicamente se hará referencia a los estudios en población adulta.

• *Estudios que evalúan Inteligencia*

Las primeras investigaciones (alrededor de los '70s) se enfocaron a la evaluación de la inteligencia general, con el fin de

seleccionar a los pacientes con nivel intelectual más alto como candidatos a recibir diálisis, dado el acceso restringido de esta terapia en sus inicios (Rabinowitz & van der Spuy, 1978). Lo más común era que se utilizara la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (Wechsler, 1955). Inicialmente, se trataba de encontrar una relación entre el nivel de inteligencia y la capacidad para adaptarse y apegarse a la diálisis. En algunos estudios, el Coeficiente Intelectual (CI) prediálisis no predecía la adaptación a la diálisis (Winokur, Czaczkes, & Kaplan De-Nour, 1973), en otros se encontraron relaciones significativas entre el nivel de inteligencia y la capacidad de ajustarse a la diálisis (Malmquist, 1973). Actualmente, se considera que resulta difícil atribuir el ajuste a la diálisis a un sólo aspecto (como sería el nivel intelectual), ya que existen otros factores (como características de personalidad, estrategias de afrontamiento o presencia de síntomas depresivos) que lo afectan de una manera positiva o negativa.

En estudios más recientes que utilizaron mediciones de inteligencia ya sea de manera exclusiva o en conjunto con otras pruebas se ha encontrado que la variable "tiempo en diálisis" es la que mejor correlaciona con la baja en rendimiento intelectual (Groothoff et al., 2002).

- *Estudios que evalúan Memoria*

La memoria, que es central en el proceso de aprendizaje y otros procesos intelectuales, así como una función clave evaluada en alteraciones como las demencias se ha valorado en pacientes urémicos y en diálisis crónica. Los primeros estudios, realizados hace por lo menos dos décadas, carecen de rigor metodológico, debido a que en algunos utilizaban pruebas de escasa validez y contaban con muestras muy pequeñas. Con la reserva de esta situación, algunos de éstos proponen que existe una falla en las funciones de memoria (relacionada con la severidad de la falla renal) y una mejoría en las funciones de memoria después de instalar el tratamiento de diálisis. Estudios posteriores han encontrado una correlación inversa entre: a) el coeficiente de memoria y meses en tratamiento de diálisis y b) el coeficiente de memoria y niveles de hormona paratiroidea (Gilli & De Bastiani, 1983; Williams, Sklar, Burright, & Donovan, 2004).

- *Estudios que evalúan otras funciones cognoscitivas*

A continuación se presentan estudios que integran diferentes funciones cognoscitivas. Uno de los primeros estudios que utilizó una batería neuropsicológica para valorar a estos pacientes (Souheaver, Ryan, & Dewolfe, 1982) tenía una muestra muy pequeña y grupos de comparación con características muy diferentes entre sí

(diversos trastornos médicos), por lo que sus resultados son cuestionables.

Varios años después, Wolcott y colaboradores (1988) estudiaron a 17 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y 17 pacientes en HD, con edades similares. Aunque no especifican el tiempo con IRCT de cada grupo, sí señalan el tiempo desde la primera diálisis: M=48.9, DE=32.9 para los pacientes con DPCA y M=69.9, DE=50.2 para los pacientes en HD. Como puede notarse, aún cuando no señalan si la diferencia en esta variable es significativa, existe una tendencia a que los pacientes en HD hayan estado mayor tiempo bajo tratamiento. Encontraron que en todas las pruebas neuropsicológicas el grupo de DPCA tuvo un funcionamiento cognoscitivo más eficiente que alcanzó niveles de significancia específicamente en las pruebas: Protocolo de Cancelación de Números, Trail Making Test forma B, Symbol Digit Modalities Test y Rey Auditory Verbal Learning Test. Ambos grupos obtuvieron menor puntuación que las normas históricas. Se encontró asociación entre el funcionamiento cognoscitivo y los niveles de creatinina y en menor grado con niveles de BUN, calcio sérico, CO₂, proteína total y albúmina. Con esto concluyen que la DPCA puede ser más efectiva que la HD en revertir la encefalopatía urémica por mecanismos escasamente relacionados con los niveles séricos de creatinina y de BUN. Una crítica importante a este estudio es el tiempo en que evaluaron a los pacientes en HD: 60 minutos antes o 30 minutos después del comienzo de la HD, tiempo en que se ha reportado clínicamente que los pacientes no se encuentran en su mejor momento desde el punto de vista cognoscitivo (Murray et al., 2007).

Después de hacer una revisión de los estudios que valoran funciones cognitivas en pacientes con IRCT, Pliskin, Yurk, Ho, y Umans (1996) concluyen que la falla en controlar factores como la edad del paciente, el nivel educativo, la raza, la duración de la enfermedad y la frecuencia de los tratamientos de diálisis o la relación temporal entre el momento de evaluación y el día de diálisis, ha llevado a obtener resultados muy contradictorios en los estudios previos. Debido a esto, realizaron una investigación cuyo objetivo fue valorar si pacientes con IRCT, dializados adecuadamente y médicamente estables tienen disfunción neuropsicológica en comparación con un grupo médico control. Estudiaron a 16 pacientes en HD (ver Tabla 2) y los compararon con 12 pacientes con condiciones médicas crónicas. En general, no encontraron diferencias entre ambos grupos y ellos explican que estos resultados se deben a que los pacientes con IRCT estaban dializados adecuadamente. Únicamente se encontró una disminución en atención/velocidad de procesamiento mental y una baja en la prueba que mide fuerza de prensión, que probablemente evidencie una alteración en la función motora gruesa. Para ellos, los estudios previos en pacientes en diálisis no son interpretables, pues no cuantifican la cantidad de diálisis y tampoco especifican la prescripción de la misma.

Posteriormente, el mismo grupo de trabajo (Umans & Pliskin, 1998) diseñó un nuevo estudio en donde buscaron valorar únicamente funciones de atención y velocidad de procesamiento mental (que fueron las áreas que encontraron bajas en los pacientes con IRCT). Las pruebas aplicadas se describen en la tabla 2. Dichas pruebas se aplicaron a 10 pacientes en HD

crónica, médicamente estables, a quienes compararon con la ejecución de las mismas pruebas de 10 pacientes con función renal conservada y pareados en educación y años de edad. En este estudio se hace énfasis en que los pacientes en HD se encontraban dializados adecuadamente medido a través del Kt/V (una medida que permite determinar si la dosis de diálisis es la adecuada). En sus resultados no observaron diferencias significativas entre el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes en HD y el de los pacientes del grupo control, por lo que concluyen que la uremia que no es bien corregida puede llevar a déficit en atención y velocidad del procesamiento mental y que dichos déficits pueden ser corregidos por diálisis rutinarias que se encuentran en dosis que cumplen con los estándares de adecuación.

Más recientemente, Kutlay et al. (2001) realizaron un estudio cuyo objetivo fue probar el uso del Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) en pacientes en HD y estudiar la relación entre los parámetros médicos y la función neurocognoscitiva. Incluyeron a 84 pacientes que estaban recibiendo HD. Las características de la muestra se encuentran en la Tabla 2. Los tiempos en que aplicaron el MMSE fue: antes, durante, después de la diálisis y en los intervalos. De acuerdo con el MMSE, se diagnosticó deterioro leve en 21% de los sujetos y deterioro moderado a severo en 11%. Las puntuaciones del MMSE en el análisis univariado se asociaron con: albúmina, tasa de proteína catabólica, aumento de peso interdialítico, número de hospitalizaciones en 6 meses y número de condiciones comórbidas. El momento en que los pacientes obtuvieron mayores puntuaciones fue el interdialítico. Con sus resultados proponen que el MMSE es un

instrumento simple y práctico para identificar a pacientes con alto riesgo de tener dificultades en el manejo de su enfermedad. Se considera que a pesar de ser uno de los estudios que tiene mayor número de sujetos en su muestra (lo que le proporciona cierto poder estadístico), carece de rigor metodológico. Por un lado, no detalla cuáles fueron los tiempos en que se realizaron las evaluaciones (específicamente cuántas horas antes o después de la HD) y de qué momento de evaluación tomaron el porcentaje de deterioro. A pesar de que el MMSE es un instrumento ampliamente utilizado en investigación clínica, es un instrumento que suele utilizarse sin normas poblacionales para cada país en el que se aplica. En un estudio realizado por Ostrosky-Solís, López-Arango, & Ardila (1999) se valoró el uso del MMSE en población hispano-

hablante y encontraron que en dicha población, el MMSE puede ser útil para confirmar la presencia de alteraciones cognoscitivas severas en sujetos con más de 5 años de escolaridad, pero no debe considerarse para detectar alteraciones leves, ya que en sujetos de baja escolaridad se obtiene con el MMSE un alto índice de falsos positivos. En la muestra de este estudio, el 26% tienen una escolaridad primaria y curiosamente fue el grupo que mayor índice de deterioro cognoscitivo obtuvo (18% de los pacientes) al compararlo con el grupo de mayor escolaridad. Por otro lado, a pesar de que hicieron asociaciones con variables médicas, no descartaron la presencia de depresión en sus pacientes (que puede ser una variable importante que puede afectar el funcionamiento cognoscitivo).

Tabla 2
Resultados de evaluaciones neuropsicológicas a pacientes con IRC

Fuente	Sujetos	Edad (años)	Tiempo en diálisis	Años de Escolaridad	Pruebas utilizadas	Conclusiones
Souheaver et al, 1982	24 urémicos sin diálisis	52.6 ± 11.6	NE	9.2 ± 3.7	Subtests de la Bateria Halstead-Reitan	Debilidades: flexibilidad del pensamiento, velocidad de manipulación mental
Wolcott et al, 1988	17 sujetos en DPCA	50.0 ± 15.6	48.9 ± 32.9 meses	13.3 ± 3.1	Protocolo de Cancelación de Números, Trail Making Test A y B, Symbol Digit Modalities Test, Rey Auditory	Grupo diálisis: menor rendimiento que los controles. Grupo DPCA: funcionamiento cognoscitivo más eficiente que el de HD.
	17 en HD	50.3 ± 17.0	69.9 ± 50.2 meses	12.3 ± 2.3	Verbal Learning Test	Mejor funcionamiento cognoscitivo en los activos vocacionalmente

Sánchez-Román et al.

Pliskin <i>et al</i> , 1996	16 (7 h, 9 m) en HD de descendencia Afro-Americana	59.8±15.5	38 meses (6 a 84 meses)	10.4 ±3.6	WAIS-R, WMS, PASAT, Trail Making Test, Stroop Color-Word, Boston naming test, Word Fluency, Tactual performance test, finger tapping, Grip strength	En general no diferencias con grupo médico control porque estaban bien dializados; En IRCT: disminución en atención y velocidad de procesamiento mental, función motora gruesa deteriorada.
Umans & Pliskin, 1998	10 pacientes estables, en HD crónica, (Kt/V, 1.35)	61±16	0.5 a 10 años	12.4 ± 3.8	Stroop Color-Word, Trailmaking Test A y B, retención de dígitos, PASAT, CPT, Gordon Diagnostic System Vigilance Task.	No diferencias significativas con el grupo control (pacientes con condiciones médicas).
Kutlay <i>et al</i> , 2001	84 (37m, 47h) en HD	42 (17-72)	4.2 (0.6 a 17) años	49% preparatoria 26% primaria	MMSE	32% deterioro global. Disfunción neurocognitiva se asoció con un estado nutricional pobre y un número aumentado de hospitalizaciones.
Griva <i>et al</i> , 2003	77 en HD (44h, 33m); 68 en DP (50h, 18m)	48.2 ± 14.9 52.3 ± 13.3	52.4 ± 55.0 meses 20.75 ± 22.37 meses	12.3 ± 5.7 12.5 ± 5.1	Trail Making Test (A y B), Symbol Digit Modalities Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, Test de Retención Visual de Benton y Grooved Pegboard	Mejor función en HD 24 hrs después del Tx. No fluctuaciones en los pacientes en DPCA. Mayores niveles de Kt/V se asociaron con una mejor ejecución. Mayor severidad de la IRCT y menor nivel de diálisis se asociaron con mayor compromiso cognitivo
Kurella <i>et al</i> , 2004	80 con IRC 80 con IRCT (todos en HD)	64.2 ± 14.2 61.2 ± 14.3	36 meses	91% prepa 81% prepa	Modified Mini Mental State Examination, Trailmaking Test B, California Verbal Learning, Kidney Disease Quality of Life (subescala de funciones cognoscitivas)	Menor puntuación en IRCT que en IRC. Deterioro global en 27% con IRCT y 15% con IRC. Asociación entre función renal y función cognoscitiva en muchos dominios cognoscitivos con diferencias más marcadas en funciones ejecutivas.

NE: No Especifica

h: hombres

m: mujeres

Griva y colaboradores (2002) buscaron evaluar y comparar los cambios neuropsicológicos en pacientes con HD y diálisis peritoneal (DP). Para ello, estudiaron a un grupo de pacientes en HD (n=77) y un grupo de pacientes en DP (n=68). Las pruebas aplicadas se muestran en la Tabla 2. Se valoraron 2 horas antes de su sesión de HD y 24 horas después de la sesión (para valorar su peor y mejor función). A los pacientes en DP se les evaluó en los mismos tiempos que los pacientes con HD. En el análisis estadístico de los datos encontraron que la ejecución de los pacientes en HD en todas las pruebas NP mejoró significativamente 24 horas después de la diálisis en relación a prediálisis aún cuando se controló desde el punto de vista estadístico la fatiga y la ansiedad. Esto va de la mano con el cambio en el estado fisiológico del paciente. La ejecución de los pacientes en DP permaneció en general sin cambios en los tiempos 1 y 2. En cuanto a las variables fisiológicas, se encontró que: mayores niveles de Kt/V se asociaron con una mejor ejecución; la urea predijo significativamente la ejecución en Trail Making Test-B; y las mejorías en el funcionamiento neuropsicológico se asociaron con un incremento concomitante del calcio y decremento en los niveles de fosfato inorgánico y urea. Al buscar asociaciones entre las diferentes variables estudiadas, sus resultados arrojan que una mayor severidad de la IRCT y menor nivel de diálisis se asociaron con mayor compromiso cognoscitivo y que la ansiedad se asoció consistentemente con la memoria verbal y la atención; la depresión predijo la ejecución motora. En general, se demostraron cambios agudos en el funcionamiento neuropsicológico en los

individuos que están en HD en contraste con aquellos que reciben DP.

En la Tabla 2 se expone un resumen de los estudios presentados. En general, dichos estudios se enfocaron en pacientes con edades promedio alrededor de los cincuenta años, pero estudios que han valorado a pacientes de mayores edades han encontrado que los pacientes en HD presentan un riesgo incrementado de desarrollar deterioro cognitivo (Kurella, Chertow, Luan, & Yaffe, 2004), encontrando como factores asociados la presencia de eventos vasculares cerebrales, el Kt/V y los años de educación (Murray et al., 2006).

Por otro lado, algunos estudios han demostrado que en aquellos pacientes que reciben trasplante renal exitoso se presenta una mejoría cognoscitiva o incluso reversibilidad de algunas de las afectaciones (Griva et al., 2004; Griva et al., 2006; Kramer et al., 1996), lo que sugiere un papel importante de la uremia en las mismas.

❖ Factores asociados con el deterioro cognoscitivo en pacientes con IRC

Pereira, Weiner, Scout, y Sarnak (2005) proponen diferentes factores de riesgo que pueden estar relacionados con el deterioro cognoscitivo presente en los pacientes en HD. Los divide en factores de riesgo vasculares (mayor edad, hipertensión, dislipidemia, diabetes, ser fumador, hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo) y no vasculares (anemia, deficiencia de eritropoyetina, hormona paratiroidea, toxicidad por aluminio, trastorno psiquiátrico, factores psicosociales, polifarmacia, trastornos del sueño). Algunos de los factores no vasculares pueden tener también efectos vasculares indirectos; por ejemplo, la

hormona paratiroidea puede influir en la función vascular a través de su acción en el calcio, por lo que los factores vasculares tienen un peso importante al tratar de explicar el deterioro cognoscitivo en estos pacientes. Este mismo grupo de trabajo (Pereira et al., 2007) en un estudio posterior, encontraron que en pacientes en HD sin historia de enfermedad vascular cerebral y sin deterioro cognoscitivo evidente, el patrón en las pruebas neuropsicológicas fue consistente con alteraciones subcorticales (frecuentemente asociadas con eventos vasculares cerebrales).

Uno de los factores de riesgo no vasculares que se ha estudiado que puede tener efecto importante sobre el funcionamiento cognoscitivo de los pacientes con IRC es la anemia. La anemia es una complicación frecuente en la IRC cuya frecuencia está inversamente relacionada a la función renal remanente, y está presente especialmente en los pacientes que se encuentran recibiendo HD como terapia de reemplazo renal.

Varios estudios han utilizado pruebas neurofisiológicas y neuropsicológicas en pacientes en HD para medir el efecto del incremento del hematocrito y, por lo tanto, del aumento del envío de oxígeno al cerebro, después del tratamiento con eritropoyetina (Sagales, Gimeno, Planella, Ragner, & Bartolomé, 1993; Singh et al., 2006). Todos estos estudios sugieren un efecto directo del hematocrito en funciones cognoscitivas superiores y en la atención y se ha concluido que el incremento graduado en los niveles de hematocrito puede tener un efecto progresivo en la mejoría del funcionamiento cognoscitivo de los pacientes en diálisis. Para explicar esta mejoría, se ha propuesto que un aumento

en los niveles de hematocrito da lugar a la corrección del estado hipóxico del cerebro. Si la anemia se corrige y los niveles de hematocrito regresan a la normalidad, se puede lograr una mayor mejoría en la función neurocognitiva. Por otro lado, muchos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la eritropoyetina (Epo) puede tener un efecto neurotrófico y neuroprotector directo. Cuando se aplica de manera sistemática eritropoyetina alfa en modelos animales en donde se provoca algún tipo de daño o trauma cerebral, se ha logrado demostrar los efectos neuroprotectores de esta sustancia (Cerami, Brines, Ghezzi, Cerami, & Itri, 2002). Más aún, se ha demostrado que la Epo puede influir en la liberación de neurotransmisores, jugando así un importante papel en la plasticidad sináptica del cerebro del adulto (Buemi et al., 2002).

Conclusiones

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

- 1) Los pacientes en diálisis (más específicamente los pacientes en HD) suelen presentar fallas como: atrofia cortical, disminución de la densidad cerebral o hipoactividad, que afectan predominantemente a áreas frontales del cerebro. A pesar de conocer esto, aún no se sabe con certeza si dichas alteraciones pueden ser reversibles o forman parte de un daño irreparable a la corteza cerebral, por lo que se considera que estudios longitudinales en donde se realicen estudios de neuroimagen a pacientes antes del trasplante renal y después de éste, podrían ayudar a dilucidar estas dudas.

2) Los pacientes con adecuados niveles de diálisis y clínicamente estables no suelen presentar fallas neuropsicológicas significativas.

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

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

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

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

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

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

A partir de esto, se propone que un estudio que pretenda valorar aspectos cognoscitivos en los pacientes con IRC debe tomar en cuenta el salvar diversas fallas metodológicas que se han encontrado en los estudios anteriores tratando de: utilizar muestras más grandes; utilizar

instrumentos neuropsicológicos más específicos a las áreas que se han encontrado alteradas; realizar comparaciones entre diversos grupos de pacientes con IRC (los que tienen mayor tiempo en diálisis vs. los que llevan poco tiempo, los que están estables clínicamente vs. aquellos inestables); tomar en cuenta factores como nivel de escolaridad, presencia de síntomas psiquiátricos y/o somnolencia, marcadores de estado nutricional, así como utilizar grupos control adecuados.

En la medida que la población con IRC alcance edades mayores debido a que los tratamientos y el pronóstico de dichos pacientes mejoran, irá cobrando mayor importancia la detección, tratamiento y prevención de los trastornos cognoscitivos.

Referencias

Bagshaw, S. M., Peets, A. D., Hameed, M., Boiteau, P. J. E., Laupland, K. B., & Doig, C. J. (2004). Dialysis disequilibrium syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure- a case report. *BMC Nephrology*, 5, 10-18.

Bermond, B., Surachno, S., Lok, A., Ten Berge, I. J., Plasmans, B., et al. (2005). Memory functions in prednisone-treated kidney transplant patients. *Clinical Transplantation*, 19(4), 512-517.

Brouns, R., & De Deyn, P. P. (2004). Neurological complications in renal failure: a review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107(1): 1-16.

Bruno, A., & Adams, H.P. (1998). Neurologic problems in renal transplant

recipients. *Neurologic Clinics*, 6(2), 305-325.

Buemi, M., Cavallaro, E., Floccari, F., Sturiale, A., Aloisi, C., Trimarchi, M., et al. (2002). Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection. *Clinical Science*, 103(3), 275-282.

Carlson, N. R. (2002). *Fisiología de la Conducta*. Barcelona: Ariel Psicología.

Cerami, E., Brines, M., Ghezzi, P., Cerami, C., & Itri, L. M. (2002). Neuroprotective properties of epoietin alfa. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 17(Suppl. 1), 8-12.

Cogan, M. G., Covey, C., & Arieff, A. I. (1978) CNS manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 65, 963.

Dettori, P., La Greca, G., Biasioli, S., Chiaramonte, S., Fabris, A., Feriani, M., et al. (1982). Changes of cerebral density in dialyzed patients. *Neuroradiology*, 23(2), 95-99.

Fazekas, G., Fazekas, F., Schmidt, R., Flooh, E., Valetitsch, H., Kapeller, P., & Krejs, G. J. (1996). Pattern of cerebral blood flow and cognition in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Nuclear Medicine Communications*, 17(7), 603-608.

Fazekas, G., Fazekas, F., Schmidt, R., Kapeller, P., Offenbacher, H., & Krejs, G.J. (1995). Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Journal of Neurological Sciences*, 134(1), 83-88.

Folstein, M. F., Folstein S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-98.

Fraser, C.L., & Arieff, A.I. (2001). Nervous system manifestations of renal failure. En R.W. Schrier (Ed.), *Diseases of the kidney and urinary tract* (7a. ed., pp. 2769-2793). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Gilli, P., & De Bastiani, P. (1983). Cognitive function and regular dialysis treatment. *Clinical Nephrology*, 19(4), 188-192.

Griva, K., Hansraj, S., Thompson, D., Jayasena, D., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S.P. (2004). Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(7), 1866-1874.

Griva, K., Newman, S. P., Harrison, M. J., Hankins, M., Davenport, A., Hansraj, S., & Thompson, D. (2002). Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: health and cognitive function. *Health Psychology*, 22(6), 570-578.

Griva, K., Thompson, D., Jayasena, D., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. T. (2006). Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation- a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(11), 3275-3282.

Groothoff, J. W., Grootenhuis, M., Dommerholt, A., Gruppen, M.P., Offringa, M., & Heymans, H. S. A. (2002). Impaired cognition and schooling in adults with end

stage renal disease since childhood. *Archives of Disease in Childhood*, 87(5), 380-385.

Heistad, D. E., & Fitz, A. (1996). Encefalopatía hipertensiva aguda: fisiopatología. En J. L. Izzo, & H. R. Blacj (Eds.), *Primer de Hipertensión* (pp. 153-155). Barcelona: Medical Trends.

Hughes, J. R. (1980). Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48(5), 583-594.

Iseki, K., Fukiyama, K., & OKIDS Group (2000). Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, 1808-1813.

Kamata, T., Hishida, A., Takita, T., Sawada, K., Ikegaya, N., Maruyama, Y., Miyajima, H., & Kaneko, E. (2000). Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. *American Journal of Nephrology*, 20(1), 27-31.

Kawamura, M., Fijimoto, S., Hisanaga, S., Yamamoto, Y., & Eto, T. (1998). Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(6), 991-996.

Kramer, L., Madl, C., Stockenhuber, F., Yeganehfar, W., Eisenhuber, E., Derfler, K., et al. (1996). Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney International*, 49(3), 833-838.

Kurella, M., Chertow, G.M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1863-69.

Kutlay, S., Nergizoglu, G., Duman, N., Atli, T., Keven, K., Ertürk, S., Ates, K., & Karatan, O. (2001). Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Renal Failure*, 23(6), 781-787.

La Greca, G., Biasioli, S., Chiaramonte, S., Dettori, P., Fabris, A., Feriani, M., et al. (1982). Studies on brain density in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron*, 31(2), 146-150.

Madan, P., Kalra, O. P., Agarwal, S., & Tandon, O. P. (2007). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(2), 440-444.

Madero, M., Gul, A., & Sarnak, M. J. (2008). Cognitive function in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 21(1), 29-37.

Malmquist, A. (1973). A prospective study of patients in chronic hemodialysis-II. Predicting factors regarding rehabilitation. *Journal of Psychosomatic Research*, 17(5), 339-344.

Mizumasa, T., Hirakata, H., Yoshimitsu, T., Hirakata, E., Kubo, M., Kashiwagi, M., et al. (2004). Dialysis-Related Hypotension as a Cause of Progressive Frontal Lobe Atrophy in Chronic Hemodialysis Patients: A 3-Year Prospective Study. *Nephron Clinical Practice*, 97(1), 23-30.

Murray, A.M., Pederson, S.L., Tupper, S.L., Hochhalter, A.K., Miller, W.A., Li, Q., et al.

(2007). Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), 270-278.

Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., Gilberston, D. T., Pederson, S. L., Li, S., Smith, G.E., et al. (2006). Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*, 67, 216-223.

Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., & Ardila, A. (1999). Influencias de la edad y de la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud Mental*, 22(3), 20-26.

Paniagua, R., Ramos, A., Fabian, R., Lagunas, J., & Amato, D. (2007). Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Peritoneal Dialysis International*, 27(4), 405-409.

Pereira, A. A., Weiner, D. E., Scott, T., Chandra, P., Bluestein, R., Griffith, J., & Sarnak, M.J. (2007). Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodialysis International*, 11(3), 309-314.

Pereira, A. A., Weiner, D. E., Scout, T., & Sarnak, M. J. (2005). Cognitive function in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(3), 448-462.

Pliskin, N. H., Yurk, H. M., Ho, L. T., & Umans, J. G. (1996). Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney International*, 49(5), 1435-1440.

Rabinowitz, S., & van der Spuy, H. I. (1978). Selection criteria for dialysis and renal transplant. *American Journal of Psychiatry*, 135, 861-863.

Rob, P. M., Niederstadt, C., & Reusche, E. (2001). Dementia in patients undergoing long-term dialysis. *CNS Drugs*, 15(9), 691-699.

Sagales, T., Gimeno, V., Planella, J., Ragner, N., & Bartolomé, J. (1993). Effects of rHuEPO on Q-EEG and event-related potentials in chronic renal failure. *Kidney International*; 44(5), 1109-115.

Savazzi, G.M., Cusmano, F., & Degasperri, T. (1985). Cerebral atrophy in patients on long-term regular hemodialysis treatment. *Clinical Nephrology*, 23(2), 89-95.

Savazzi, G. M., Cusmano, F., & Musini, S. (2001). Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron*, 89, 31-36.

Scorza, F. A., De Albuquerque, M., Arida, R.M., Monterazzo, R. M., Guedes Henriques, T. M., Scorza C. A., et al. (2005). Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(3-B), 757-760.

Sehgal, A. R., Grey, S.F., DeOreo, P. B., & Whitehouse, P. J. (1997). Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 30(1), 41-49.

Singh, N. P., Sahni, V., Wadhwa, A., Garg, S., Bajaj, S. K., Kohli, R., & Agarwal, S. K. (2006). Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodialysis International*, 10(3), 267-273.

Skorecki, K., Green, J., & Brenner, B.M. (2005). Chronic renal failure. En D. L. Kasper, E. Braunwald, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, L. Jameson, & K. J. Isselbacher (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16a. ed., Cap. 261). USA: Mc Graw Hill.

Souheaver, G. T., Ryan, J. J., & Dewolfe, A. S. (1982). Neuropsychological patterns in uremia. *Journal of Clinical Psychology*, 38(3), 490-496.

Tennyson, T. E., Brown, W. S., Vaziri, N. D., & Jennison, J. H. (1985). Event-related potential changes during hemodialysis. *The International Journal of Artificial Organs*, 8(5), 269-276.

Teschan, P. E., Ginn, H. E., & Bourn, J. R. (1979). Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney International*, 15, 676-697.

Tisher, C. C. (2002). Estructura y función de los riñones. En: Goldman, L. & Bennett, J.D., Eds. *Cecil. Tratado de Medicina Interna* (21a ed.). México, D.F.: Mc Graw Hill.

Tozzi, V., Balestra, P., & Galgani, S. (2003). Neurocognitive Performance and Quality of Life in Patients with HIV Infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 19(8), 643-652.

Trinh-Trang-Tan, M. M., Cartron, J. P., & Bankir, L. (2005). Molecular basis for the dialysis disequilibrium syndrome: altered aquaporin and urea transporter expression in the brain. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(9), 1984-1988.

Umans, J., & Pliskin, N. H. (1998). Attention and mental processing speed in

hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5), 749-751.

United States Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States (2004). Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Wechsler, D. (1955). Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Williams, M. A., Sklar, A. H., Burright, R. G., & Donovan, P. J. (2004). Temporal effects of dialysis on cognitive function in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Disease*, 43(4), 705-711.

Winokur, M. Z., Czaczkes, J. W., & Kaplan De-Nour, A. (1973). Intelligence and adjustment to chronic hemodialysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 17(1), 29-34.

Wolcott, D. L., Wellisch, D. K., Marsh, J. T., Schaeffer, J., Landsverk, J., & Nissenson, A.R. (1988). Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 12(4), 275-284.