

DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS

COGNITIVE IMPAIRMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS

DETERIORAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM HEMODIÁLISE

DOUGLAS ÁLVAREZ SAGUBAY¹, JOHANA TRUJILLO MACAS², WALTER PAREDES CELLERI³

¹ Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"; Guayaquil, Ecuador

² Hospital "Dr. Efrén Jurado López"; Guayaquil, Ecuador

³ Clínica de Hemodialisis "INRIDI San Martín"; Guayaquil, Ecuador

Resumen

El deterioro cognitivo es una complicación de la insuficiencia renal que se acentúa en hemodiálisis (enfermedad renal crónica, terminal, hemodiálisis), cuya prevalencia es subestimada. **Metodología:** estudio transversal, descriptivo y observacional, en la sala de observación del hospital Teodoro Maldonado Carbo, en periodo de enero a junio de 2015; se evaluaron 60 pacientes con enfermedad renal crónica, terminal, hemodiálisis, para determinar la presencia de deterioro cognitivo. En todos los casos se respetó la declaración de Helsinki y se cumplieron criterios de ingreso y exclusión. Para su análisis se utilizó el programa estadístico Statistics Problem Solver análisis, aplicando χ^2 , con un valor de $p < 0.005$. **Resultados:** 20 pacientes sin deterioro, 25 con deterioro cognitivo, 8 pacientes con demencia leve, 6 pacientes con demencia moderada, 1 paciente con demencia severa. **Conclusión:** se demostró asociación entre deterioro cognitivo y enfermedad renal crónica, terminal, hemodiálisis, la cual se acentuaba en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

PALABRAS CLAVE: diálisis renal, insuficiencia renal crónica, hipertensión, diabetes mellitus.

Abstract

Cognitive impairment is a complication of kidney disease that emphasize in hemodialysis (chronic kidney disease, terminal, hemodialysis), Its prevalence is underestimated. **Methodology:** a cross-sectional, descriptive, and observational study, in the observation room of the Teodoro Maldonado Carbo hospital, from January to June 2015; 60 patients with chronic kidney disease, terminal, hemodialysis, were evaluated to determine the presence of cognitive impairment. In all cases, the Declaration of Helsinki was respected, inclusion and exclusion criteria were accomplished. For its analysis, the statistical program Statistics Problem Solver analysis was used, applying χ^2 , with a value of $p < 0.005$. **Results:** 20 patients without impairment, 25 with cognitive impairment, 8 patients with mild dementia, 6 patients with moderate dementia, 1 patient with severe dementia. **Conclusion:** an association between cognitive impairment and chronic kidney disease, terminal, hemodialysis was demonstrated, which was emphasized in patients with a history of diabetes mellitus.

KEYWORDS: renal dialysis; renal insufficiency, chronic; hypertension; diabetes mellitus.

Resumo

O comprometimento cognitivo é uma complicação da insuficiência renal acentuada na hemodiálise (crônica, doença renal terminal, hemodiálise), cuja prevalência é subestimada. **Metodologia:** estudo transversal, descritivo e observacional, na sala de observação do hospital Teodoro Maldonado Carbo, no período de janeiro a junho de 2015; 60 pacientes com doença renal terminal crônica, hemodiálise, foram avaliados para determinar a presença de comprometimento cognitivo. Em todos os casos, a Declaração de Helsinque foi respeitada e os critérios de entrada e exclusão foram atendidos. Para sua análise, foi utilizado o programa estatístico Problem Solver análise, aplicando χ^2 , com valor de $p < 0,005$. **Resultados:** 20 pacientes sem deterioração, 25 com deterioração cognitiva, 8 pacientes com demência leve, 6 pacientes com demência moderada, 1 paciente com demência grave. **Conclusão:** foi demonstrada associação entre deterioração cognitiva e doença renal terminal crônica, hemodiálise, acentuada em pacientes com histórico de diabetes mellitus.

PALAVRAS-CHAVE: dialise renal, insuficiência renal crônica, hipertensão, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Los riñones son órganos que filtran la sangre y eliminan residuos metabólicos (urea, ácido úrico, creatinina, potasio, fósforo y otros) mediante la orina, a través de un complejo sistema que incluye mecanismos de filtración, reabsorción y excreción. Entre las otras funciones incluye: regular la homeostasis del cuerpo, secretar hormonas (eritropoyetina, renina, vitamina D), regular el volumen de fluidos extracelulares, producir orina, participar en la reabsorción de electrolitos y regulación de la presión arterial. Determinadas patologías como la diabetes,⁵ hipertensión arterial o patologías agudas (prerenales, renales o posrenales) pueden ocasionar fallas en su funcionamiento, que de no recibir un tratamiento apropiado pueden llevar a un fracaso renal permanente, englobándose como una insuficiencia renal crónica, independiente de su causa.

Las complicaciones, una vez establecida la enfermedad renal crónica (ERC), incluyen alteraciones de la consciencia^{8,18} (encefalopatía urémica, infarto o hemorragia cerebral), alteraciones cardíacas (bloqueo cardíaco), trastornos hidroelectrolíticos (hipernatremia, hiperkalemia, hipocalcemia, acidosis metabólica), trastornos de volumen (anasarca, edema pulmonar), trastornos metabólicos (déficit vitamina D, anemia, hiperparatiroidismo). El paso siguiente una vez establecida la IRC, consistirá en iniciar un tratamiento sustitutivo renal, procedimiento conocido como diálisis, la cual puede ser realizada a través de diálisis peritoneal o por acceso vascular directo como es la hemodiálisis^{7,15}. Siendo la hemodiálisis, el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, sobre todo en los agudos.

El objetivo de este trabajo, es hacer una descripción sobre la prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes con IRC en hemodiálisis (HD). Para la valoración del estado cognitivo, se hará uso del test de examinación minimal^{19,25}, el cual, es una herramienta de función tipo screening, es decir, de evaluación rápida que permite sospechar déficit cognitivo pero que, sin embargo, no permite detallar qué dominio está alterado ni conocer su causa, por lo que nunca debe utilizarse para reemplazar a una evaluación clínica completa del estado mental.

METODOLOGÍA

Estudio transversal, descriptivo y analítico, realizado en la sala de observación D del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, en el periodo de enero-junio de 2015, para lo cual, se procedió a citar a los pacientes que iniciaron tratamiento de hemodiálisis, bajo la indicación de los autores, desde hace 1 año. En todos los casos el paciente y familiares conocían y accedían voluntariamente a formar parte del estudio, siguiendo las recomendaciones de Helsinki, para el registro de los mismos; se utilizó consentimiento informado escrito. El total de la muestra fue de 60 pacientes.

Entre los criterios de inclusión, se mencionaron los siguientes: edad de 30-50 años, haber iniciado tratamiento de hemodiálisis hace 1 año o más, no faltar a sesiones de hemodiálisis por un periodo de 6 meses, aceptar ser parte del estudio, traer informe escrito por nefrólogo de su unidad de hemodiálisis que indique que el paciente presenta buena adherencia al programa de hemodiálisis, así como el control de laboratorio mensual del mes de julio/2014.

Los criterios de exclusión fueron, tener déficit visual o auditivo severo, haber presentado accidentes vasculares cerebrales, trastornos depresivos agudos que pudieran interferir en la toma de las muestras, ser infrecuentes en las sesiones de hemodiálisis y aquellos que presentaron trastornos electrolitos o metabólicos moderados - graves en el último control de laboratorio de su unidad, enfermedades autoinmunes y cáncer.

Las variables analizadas incluyeron: sexo; grado de escolaridad; ocupación; enfermedades crónicas; test de examinación, (Tabla 1).

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	OPERACIÓN
Sexo	Cualitativa nominal	Hombre Mujer	Porcentaje
Escolaridad	Cualitativa ordinal	Primaria Secundaria Superior	Porcentaje
Ocupación	Cualitativa ordinal	Labores del hogar campesino Empleado - Jubilado	Porcentaje
Enfermedades crónicas	Cualitativa nominal	Diabetes Hipertensión arterial Ninguna	Porcentaje
Test de minimal	Cuantitativa nominal	Entre 30 y 27: sin deterioro. Entre 26 y 25: dudoso o posible deterioro. Entre 24 y 10: demencia leve a moderada. Entre 9 y 6: demencia moderada a severa. Menos de 6: demencia severa.	Porcentaje

La recolección de datos se realizó en formatos de hojas con test de minimental; posteriormente dicha información fue procesada en hojas de cálculo de Excel, la que nos permitió obtener los resultados correspondientes. Para la comparación de las variables entre los diferentes grupos se utilizó el programa estadístico Statistics Problem Solver análisis, aplicando X2 (chi-cuadrado). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.005$.

RESULTADOS

La muestra seleccionada correspondió a 60 pacientes que cumplieron los criterios de ingreso. Se distribuyeron en 38 hombres y 22 mujeres, (figura 1). Según el grado de escolaridad, 10 pacientes con primaria terminada, 5 con primaria inconclusa, 9 con secundaria terminada, 7 con secundaria inconclusa, 21 instrucción universitaria terminada, 8 instrucción universitaria inconclusa, (figura 2).

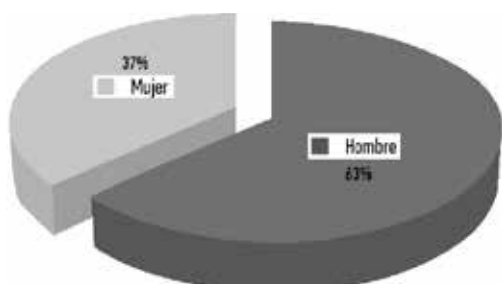


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes con ERCT-HD
Fuente: Registro Informativo Sala Observación D - Douglas Álvarez.

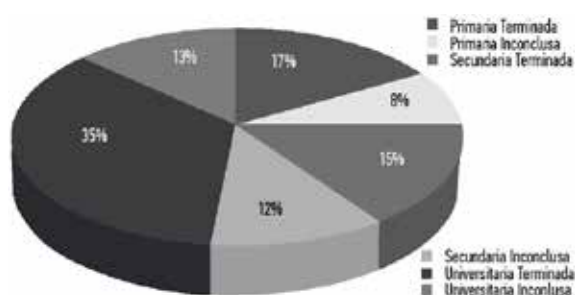


Figura 2. Distribución según nivel de escolaridad de los pacientes con ERCT-HD.
Fuente: Registro Informativo Sala Observación D - Douglas Álvarez.

En relación a la actividad laboral, 40 pacientes eran empleados, 18 realizaban trabajos domésticos en el hogar y 2 eran jubilados. La prevalencia de diabetes mellitus correspondió al 86,6% (52 pacientes) y el 76,6% a hipertensión arterial (46 pacientes), no se tomaron en cuenta otras patologías, por la limitación del estudio.

Al realizar el test de minimental, los resultados se distribuyeron de la siguiente manera: 20 pacientes sin deterioro, 25 con deterioro cognitivo, 8 pacientes con demencia leve, 6 pacientes con demencia moderada, 1 paciente con demencia severa, (figura 3).

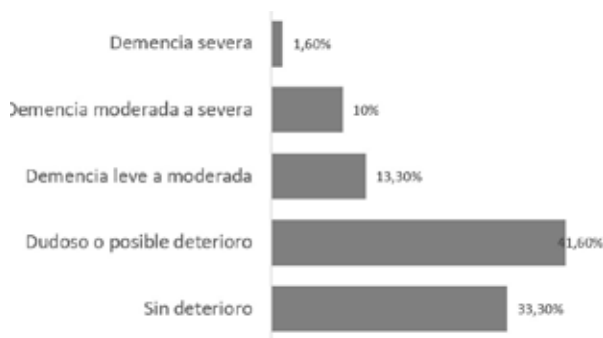


Figura 3. Distribución de los resultados del minimental test de en pacientes ERCT-HD

Fuente: Registro Informativo Sala Observación D - Douglas Álvarez.

Al analizar la relación, entre hipertensión arterial más IRCT-HD, no se encontró relación estadística significativa ($p < 0,04$). Cuando se analizó la asociación diabetes mellitus más IRCT-HD como factor predisponente para el desarrollo de deterioro cognitivo, los resultados mostraron ser significativos ($p < 0,003$), indicando que la presencia de diabetes mellitus por si solo acentúa el deterioro neurológico. (Tabla 1).

TABLA 1. DETERIORO COGNITIVO SEGÚN FACTOR DE RIESGO

	D. MELLITUS + ERCT-HD (52 PACIENTES)	P	HTA + ERCT-HD (46 PACIENTES)	P
Deterioro cognitivo	38	<0,003	10	<0,04
Sin deterioro cognitivo	14	<0,05	36	<0,006

Fuente: Registro Informativo Sala Observación D - Douglas Álvarez.

DISCUSIÓN

Los cambios cognitivos asociados con la edad se reflejan principalmente en una disminución en la velocidad y en la eficiencia del procesamiento intelectual, que se observa desde aproximadamente la quinta década de vida y que tiende a acentuarse en décadas ulteriores. Estos cambios intelectuales pueden reflejar un envejecimiento normal (benigno) o un envejecimiento anormal (demencia). El primero supondría un proceso de “desarrollo” cerebral normal y se relacionaría con los cambios cerebrales típicos de la senectud; el segundo por el contrario sería resultante de cambios atípicos en la histología cerebral.^{23,24,25}

El deterioro cognitivo (también conocido como demencia incipiente o deterioro cognitivo aislado) es una entidad clínica previa a la demencia, los individuos afectados presentan daños más allá de lo esperado para su edad y educación, pero que no interfieren significativamente con sus actividades diarias. Está considerado como el límite entre el envejecimiento normal y la demencia^{4,11,16}; pero existen determinadas patologías que pueden acelerar su presentación clínica, en edades no consideradas aceptables.

El diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), Flicker, et al^{2,7}; y Petersen, et al^{3,17}, motivado por la necesidad de encontrar individuos en riesgo de desarrollar demencia, incluye la presencia de quejas subjetivas de memoria con las correspondientes dificultades en pruebas objetivas pero con conservación del funcionamiento cognitivo general y sin señales de alteración en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria que impidan una vida independiente; es decir, la esencia del DCL es una alteración de memoria sin que exista una demencia.

El diagnóstico de demencia, por otro lado, implica deterioro en otras áreas además de la memoria, tales como en las habilidades espaciales o en las funciones ejecutivas, que limitarían el funcionamiento del individuo en el diario vivir. Para algunos autores el DCL es simplemente el inicio de un deterioro que termina en demencia (Morris et al., 2001)¹². Para otros sin embargo, no todos los casos de DCL entrarían dentro de este progresivo deterioro cognitivo. Smith y Rush²⁰ estiman que solamente un 12 % de los individuos con DCL terminan en un proceso demencial. Otros autores reportan porcentajes aun más bajos, de solo 2-4%. El amplio rango de este porcentaje en los diferentes estudios es comprensible dada la variabilidad en el tipo de población incluida, el rango de edad de los participantes, las pruebas neuropsicológicas utilizadas, el punto de corte de "anormalidad" utilizado y el subtipo de DCL que se incluye.

El deterioro cognitivo más relacionado en los pacientes con IRC es la encefalopatía urémica, diabetes mellitus, encefalopatía hipertensiva así como el síndrome de desequilibrio posdiálisis^{6,10}. El presente estudio demostró una relación altamente significativa, cuando se

asoció deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, más antecedente de diabetes mellitus; iguales conclusiones encontradas en la publicación de Bruce, et al, asociando la presencia de deterioro cognitivo y demencia en los pacientes con diabetes mellitus.^{5,22,25}

Las primeras investigaciones que encontraron deterioro cognitivo en pacientes renales que iniciaban terapia de reemplazo renal fueron ejecutadas por Teschan, et al; demostrado que algunas pruebas podían medir las anormalidades cognitivas ligadas al estado urémico y que los resultados están relacionados con el grado de afectación metabólica. A partir de este momento, la mayor parte de los estudios se realizan en IRCT-HD.^{8,24}

Al estudiar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con IRCT-HD, esta asociación mostró ser altamente significativa; estudios similares presentan muchas controversias en relación a este resultado, como el estudio de Pliskin, et al^{9,12,18}; en el cual, 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 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. En este estudio fueron pocas las variables analizadas debido a que los pacientes no correspondían a

una sola unidad de hemodiálisis y la programación de las máquinas de hemodiálisis así como el manejo clínico en cada una de ellas eran diferentes.

El estudio de Pererira, et al^{12,15} 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, 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)²¹. 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.

El estudio de Murray, et al;¹⁴ demostró cambios agudos en el funcionamiento neuropsicológico en los individuos que están en HD en contraste con aquellos que reciben DP., resultado que muestra contraposición, con el realizado por Tennyson, et al;²³ en el cual al medir por encefalometría la onda P300, encontró latencias prolongadas en los pacientes con enfermedad renal avanzada, incrementos significativos en su amplitud, así como latencias más cortas

después del tratamiento de HD, lo que parece sugerir que la HD normaliza la actividad neuronal.

Para la ejecución del estudio se aplicó el test de minimental, elaborado por Folstein, et al^{8,16,20}, el cual, ha adquirido gran popularidad en el ámbito clínico, pues permite identificar rápidamente a pacientes con déficits cognitivos importantes. Sin embargo la prueba también tiene sus limitaciones, especialmente debido a que depende en respuestas verbales y escritas, lo que puede ser una limitación importante para pacientes ciegos, sordos, intubados o analfabetos. Es un cuestionario de 11 preguntas que abarca cinco funciones cognitivas superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Un resultado por arriba de 27 puntos (de 30) se considera normal; por debajo de esta se engloba como deterioro cognitivo o demencia.

A pesar de que el mini-mental state examination (MMSE), (Tabla 2) 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 Gómez, et al⁹; se valoró el uso del MMSE en población hispanohablante y se encontró 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% tiene 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 se 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)^{1,13,19}.

En relación al presente trabajo, el 92% había culminado la primaria, 35% terminó la universidad; se considera que la muestra eliminó la baja escolaridad como factor determinante de falsos positivos al momento de ejecutar el test de examinación de minimental.

TABLA 2. TEST DE EXAMINACION DE MINIMENTAL

Nombre:	Varón ()	Mujer ()		
Fecha:	F. de nacimiento:	Edad:		
Estudios/ Profesión:	N. H :			
Observaciones:				
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)		
¿En qué estación?	0-1			
¿En qué día (fecha)?	0-1			
¿En qué mes?	0-1			
¿En qué día de la semana?	0-1			
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)		
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1			
¿En que pueblo (cuidad)?	0-1			
¿En qué provincia estamos?	0-1			
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1			
Nombre tres palabras Peseta - Caballo - Manzana (o Balón - Bandera - Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continué diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.		De repeticiones necesarias		
Peseta 0-1 (Balón 0-1)	Cabello 0-1 (Bandera 0-1)	Manzana 0-1 (Árbol 0-1)	Fijación - recuerdo inmediata (máx. 3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas les van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.			Atención - cálculo (máx. 5)	
30 0-1 (0 0-1)	27 0-1 (D 0-1)	24 0-1 (N 0-1)	21 0-1 (U 0-1)	18 0-1 (MO-1)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.			Recuerdo diferido (máx. 3)	
Peseta 0-1 (Balón 0-1)	Cabello 0-1 (Bandera 0-1)	Manzana 0-1 (Árbol 0-1)		
Denominación. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1			Lenguaje (Máx. 9)	
Repetición. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1				
Órdenes. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".				
Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1				
Lectura. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1				
Escritura. Que escriba una frase (con sujeción y predicado) 0-1				
Copia. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes 10 ángulos y la intersección. 0-1				
Puntuaciones de referencia 27 o más: normal 24 ó más menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia			Puntuación total (Máx. 30 Puntos)	

Fuente: "Mini-Mental State." a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 12(3): 189-198, 1975. Used by permission

CONCLUSIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sobre todo los que se encuentran en HD suelen presentar fallas como: atrofia cortical, dismi-

nución de la densidad cerebral o hipoactividad, que afectan predominantemente a áreas frontales del cerebro. Existen factores que aceleran el deterioro cognitivo, como es el caso de la diabetes mellitus; a pesar de aquello, 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279.
2. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (texto revisión). Washington, D.C: Autor
3. Ayalon, L., Gum, A.M., Feliciano, L. y Arean, P.A., 2006. Effectiveness of non-pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 166, pp. 2182-2188.
4. 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.
5. Bruce, D. G., Harrington, N., Davis, W. A., & Davis, T. M. E. (2001). Dementia and its associations in type 2 diabetes mellitus: The fremantle diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 53, 165-172.
6. Cogan, M. G., Covey, C., & Arieff, A. I. (1971) CNS manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 65, 963.
7. Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
8. 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
9. Gomez-Isla T, Price JL, Mac Keel DW, Morris JC, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neuron distinguishes very mild Alzheimer's disease from nondemented aging. *J Neurosci*. 1996; 16: 491-500.
10. 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
11. Madero, M., Gul, A., & Sarnak, M. J. (2008). Cognitive function in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 21(1), 29-37.
 12. Morris JC, Mac Keel DW, Storand M. Very Mild Alzheimer disease: informant-based clinical, psychometric and patho-logical distinction for normal aging. *Neurology*. 1991; 41: 469-78.
 13. Morris JC, Storandt M, Miller JP. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58: 397-405.
 14. Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., Gilbertson, D. T., Pederson, S. L., Li, S., Smith, G.E., et al. (2006). Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*, 67, 216-223.
 15. 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.
 16. Petersen R, Stevens JC, Ganguli M, Tanaglos E, et al. Practice parameter: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001; 56: 1133-42.
 17. Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56: 303-8.
 18. 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.
 19. Rentz D, Milchalska K, Faust R. Predicting mild cognitive impairment in high-functioning elders. *Neurology*. 2001; 56 (suppl 3): A71.
 20. Smith, G., & Rush, B. K. (2006). Normal aging and mild cognitive impairment. En D. K. Attix, & K. A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychological assessment and intervention* (pp. 123-145). New York, NY: Guilford
 21. Saunders, N. L., & Summers, M.J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350-357.
 22. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criterion for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology*. 2001; 56: 37-42.
 23. 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.
 24. Teschan, P. E., Ginn, H. E., & Bourn, J. R. (1979). Quantitative indices of initial uremia. *Kidney International*, 15, 676-697.
 25. Tiehuis, A. M., Vincken, K. L., Van Den Berg, E., Hendrikse, J., Anschot, S.M., Mali, W.P.T.M., Kappelle, L.J., Biessels, G.J. (2008). Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 51, 1321-1326.