



Universidad de Jaén

Escuela de Doctorado

TESIS DOCTORAL



Evaluación del funcionamiento neuropsicológico en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis y diálisis peritoneal: efectos agudos del tratamiento y su asociación con factores clínicos.

PRESENTADA POR:

María del Mar Sánchez Fernández

DIRIGIDA POR:

Dr. Gustavo A. Reyes del Paso

Dra. María Josefa Fernández Serrano

JAÉN, ABRIL DE 2023

*Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino,
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca”.*

(Adaptación del Poema “Íthaca”, de Konstantinos P. Kavafis).

ÍNDICE

Datos identificativos.....	6
Autorización.....	7
Agradecimientos.....	8
Resumen.....	14
I. INTRODUCCIÓN.....	20
Capítulo 1. Enfermedad renal	22
1. Definición, clasificación y detección de la enfermedad renal.....	24
2. Terapia renal sustitutiva en la enfermedad renal crónica.....	30
3. Epidemiología y factores de riesgo	33
Capítulo 2. Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad renal.....	38
1. Prevalencia de deterioro cognitivo en la enfermedad renal crónica.....	40
2. Atención, memoria y velocidad de procesamiento en pacientes con ERC dializados.....	42
3. Funciones ejecutivas en pacientes con ERC bajo tratamiento dialítico.....	46
4. Asociación del rendimiento neuropsicológico con parámetros clínicos frecuentemente alterados en la ERC.....	51
II. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	56
Capítulo 3. Justificación, objetivos e hipótesis.....	58
1. Justificación y objetivo principal.....	60
2. Objetivos específicos.....	62
3. Hipótesis.....	65
III. MEMORIA DE TRABAJOS.....	68
Capítulo 4. Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and associations with biochemical, treatment and body composition parameters.....	70
1. Introduction.....	72
2. Materials and methods.....	74
3. Results.....	78
4. Discussion.....	83
5. References.....	88
Capítulo 5. Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors.....	98
1. Introduction.....	99

2. Method.....	100
3. Results.....	106
4. Discussion.....	110
5. References.....	114
Capítulo 6. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes bajo diálisis peritoneal: un estudio comparativo con pacientes en hemodiálisis.....	120
1. Introducción.....	122
2. Método.....	124
3. Resultados.....	132
4. Discusión.....	136
5. Bibliografía.....	142
IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	152
Capítulo 7. Discusión general.....	154
1. Implicaciones teóricas.....	159
2. Implicaciones clínicas.....	168
3. Fortalezas y limitaciones.....	171
Capítulo 8. Conclusiones.....	174
Capítulo 9. Perspectivas futuras.....	178
V. DOCTORADO INTERNACIONAL.....	182
1. Summary.....	184
2. Conclusions.....	187
3. Future perspectives.....	188
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	190
VII. ANEXOS.....	220

Datos identificativos

María del Mar Sánchez Fernández

D.N.I.: 75112615-C

Licenciada en Psicología

Máster en Actuaciones Psicológicas en Prevención de la Enfermedad y Promoción de la Salud

Universidad de Jaén

Departamento de Psicología

Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico

Autorización

Gustavo A. Reyes del Paso, Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén (España), y María José Fernández Serrano, Profesora Titular de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Universidad de Granada (España)

Garantizan que:

La Tesis Doctoral titulada “Evaluación del funcionamiento neuropsicológico en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis y diálisis peritoneal: efectos agudos del tratamiento y su asociación con factores clínicos.”, realizada por la doctoranda María del Mar Sánchez Fernández, ha sido elaborada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones de calidad, originalidad y rigor científico necesarias para que se proceda a su defensa pública de acuerdo con la legislación vigente.

Fdo.: Gustavo A. Reyes del Paso

Fdo.: María José Fernández Serrano

Jaén, 14 de marzo de 2023

Agradecimientos

Me gusta la gente que vibra, que no hay que empujarla, que no hay que decirle que haga las cosas.

La gente que cultiva sus sueños hasta que éstos se apoderan de su propia realidad. Gente fiel y persistente, que no desfallece cuando de alcanzar objetivos e ideas se trata, que arriesga lo cierto por lo incierto para ir detrás de un sueño.

Me gusta la gente que es justa con su gente y consigo misma, que agradece el nuevo día, las cosas buenas que existen en su vida, que vive dando lo mejor de sí, agradecido de estar vivo, de poder regalar sonrisas, de ofrecer sus manos y ayudar generosamente sin esperar nada a cambio.

Me gusta la gente capaz de criticarme constructivamente y de frente, pero sin lastimarme ni herirme. La gente que tiene tacto.

Me gusta la gente que sabe la importancia de la alegría y la predica. La gente que, mediante bromas, nos enseña a concebir la vida con humor.

La sensibilidad, el coraje, la solidaridad, la bondad, el respeto, la tranquilidad, los valores, la alegría, la humildad, la fe, la felicidad, el tacto, la confianza, la esperanza, el agradecimiento, la sabiduría, los sueños, el arrepentimiento y el amor para los demás y propio son cosas fundamentales para llamarse GENTE.

Adaptación del poema “La gente que me gusta”, de Mario Benedetti.

Mario Benedetti, en el poema que aparece más arriba, decía que las personas deben tener una serie de cualidades para llamarse “gente”. A través de estas líneas me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a la “gente” que, durante los años de realización de esta tesis doctoral, me ha acompañado en el camino y ha hecho posible que este trabajo saliera adelante. Por el apoyo y la ayuda que de una u otra forma me han brindado, todos ellos presentan cualidades más que suficientes para llamarse “gente”.

Quiero agradecer, en primer lugar, a mis directores de tesis, Gustavo y María José, el haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos y realizar mi tesis doctoral bajo su dirección. Gracias a los dos por haber confiado en mí para llevar a cabo este proyecto, por vuestra paciencia, por haberme regalado vuestro tiempo y enseñarme en qué consiste este apasionante y complejo mundo de la investigación. Gustavo, eres para mí un gran ejemplo de dedicación, esfuerzo, sacrificio y buen hacer. Conozco personas muy trabajadoras, competentes e implicadas con su trabajo, pero muy pocas como tú. Gracias por haberme ayudado siempre. Y a ti, María José, gracias también por todo. Contigo me inicié en el mundo de la investigación y fuiste tú quien me enseñó los entresijos de la evaluación neuropsicológica, siendo tú doctoranda y yo alumna de máster. No he podido tener mejor “maestra”. Gracias por todo lo que me has enseñado y por ser para mí un ejemplo de trabajo, profesionalidad, y, sobre todo, resiliencia y superación. Os voy a estar eternamente agradecida. Y os voy a echar de menos.

Gracias también, por un lado, a la Universidad de Jaén por poner los medios necesarios para llevar a cabo esta investigación y, por otro, a todo el personal sanitario que ha puesto su granito de arena para que este proyecto saliera adelante. En especial, a los nefrólogos Antonio Liébana, Miguel Ángel García, Pedro Quirós y Antonio Moreno.

Gracias a mis supervisoras de estancias pre-doctorales, Catherine Hurt, de *Centre for Health Services Research (City University London)*, en Londres, y Sara M. Fernandes, del *Departamento de*

Psicologia e Educação de la Universidade Portucalense (Oporto), por permitirme visitarles, aceptarme y acogirme.

Gracias a todos los participantes en esta investigación y, en especial, a los enfermos renales, por abrirme las puertas de vuestras casas, aguantar horas de evaluación y dedicar un tiempo “extra” a la enfermedad. Gracias también por enseñarme esta patología desde el punto de vista del paciente, ayudarme a entenderla y, sobre todo, a entenderos. Ojalá los resultados de esta tesis sirvan para mejorar algún aspecto de vuestra vida.

A mis compañeras de doctorado y amigas, Cristina y María, gracias por ser tan buenas compañeras y mejores personas, por apoyarme siempre, y por vuestros ánimos infinitos. A ti, María, gracias por estar siempre disponible, por tu apoyo y ayuda cada una de las mil veces que te he pedido consejo, por ser una maravillosa compañera y amiga. Eres para mí un ejemplo de mujer inteligente, trabajadora, fuerte y resiliente. Que los bares y las tartas sigan siendo testigos de la celebración de nuestros logros tanto profesionales como personales.

A los compañeros de trabajo que durante todos estos años me he ido encontrando y me han animado a terminar este proyecto que, con tantas ganas e ilusión, un día empecé. A Vane y a Elia, mis amigas orientadoras, grandes profesionales y mejores personas. Gracias por vuestros ánimos, por el apoyo que nos damos en el trabajo, en los másteres insufribles a los que nos apuntamos y, sobre todo, en la vida. Gracias por los buenos ratos y los no tan buenos, de los que tanto aprendemos. Elia, aunque no te lo creas, este año es “el nuestro”, bella, (y si no lo es, no pasa nada, Santiago de la Espada o Canarias nos esperan).

A mis alumnos/as, porque cuando voy a sus clases a buscarlos, o vienen a verme al despacho, me dan tanto cariño y amor, y confían tanto en mí, que hacen que piense que tengo el mejor trabajo del mundo. Gracias por recordarme cada día que escogí el camino correcto. Ojalá que cuando intento ayudarlos y guiarlos en su vida, sientan que reciben de mí, al menos, la mitad de lo que ellos me dan cada día. Y ojalá no perdiéramos nunca la ilusión, la inocencia y la pureza de la infancia.

A mis amigos: Marta, Carmen y Campos, Susana, Pepa, Santi, Rachel... Aunque a muchos os sonara a “chino” esto de “la tesis”, siempre habéis tenido palabras y gestos de apoyo y consuelo hacia mí. Gracias por reiros conmigo, pero también por llorar junto a mí cuando ha sido necesario. A Natalia, Lorena y José Luis: gracias al Poniente almeriense por ponerlos en mi camino y gracias a vosotros por seguir en él. A Verónica, mi “curly girl” favorita: gracias, amiga, por contagiarme tu energía, tu positividad, tu bondad y tu fuerza. Con tus bromas y sentido del humor, la vida se hace mucho más amena y divertida (y si hay “ligaiilla” de por medio, ni te cuento). Gracias, José, compañero de viajes y aventuras, por no quejarte nunca, decirme “sí a todo” y acompañarme siempre que te lo pido, ya sea andando, en moto o en furgoneta. Gracias a todos por aceptarme y quererme, por aguantar mis malos ratos y por estar siempre ahí. Os quiero.

A mi familia: a mi madre, a mi abuela, a mi hermana, a Pepe, a Bea y a Alba, a mis primos, a mi tía... Gracias por vuestro apoyo, cariño y comprensión, por estar siempre que os necesito. En especial, gracias a las mujeres de mi vida: mi madre y mi abuela Gregoria. Gracias, mamá, por preocuparte siempre por nosotras, por esforzarte y sacrificarte para que no nos faltase de nada. Gracias por tu fortaleza, por tu energía, por tu vitalidad, eres para mí un ejemplo de lucha, trabajo, tesón y superación. Gracias por ser tan pesada e insistirme para que estudiase y tuviera las oportunidades que tú no tuviste. Y a ti, abuela, gracias por todo: por ser para mí una segunda madre, por preocuparte siempre por nosotras y ayudarnos siempre que nos hace falta, por estar para todos, por tu comida, por tu cariño y, especialmente, por tu bondad. Tengo la suerte de tener la mejor abuela del mundo. Gracias también a mi hermana porque, aunque seamos muy diferentes, siempre que la necesito, ahí está. Y gracias por darme el mejor regalo posible, Hugo. Gracias también a ti, Pepe, por hacer de tu hogar el nuestro hace ya más de veinte años y seguir cuidándonos y queriéndonos. Y gracias a Bea y a Alba, por apoyarme y acogerme siempre. Os quiero mucho a todos/as.

A los que un día me acompañaron mientras realizaba este proyecto y, por diferentes motivos, ya no están. Gracias también a vosotros, por el aprendizaje, el cariño, el apoyo y el ánimo recibidos.

A mi tío Fernando, mi abuelo Gregorio y mi padre, porque, aunque ya no estén, siguen presentes en mí.

Para finalizar, y parafraseando a Mario Benedetti: *“Con gente como ésta, me comprometo para lo que sea por el resto de mi vida, ya que, por tenerlos junto a mí, me doy por bien retribuida”*.

¡Gracias a todos/as!



A mi madre, Francisca

A mi abuela, Gregoria

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtrado glomerular (TFG) o por un aclaramiento de creatinina estimado menor de 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal, definido por la existencia de anomalías funcionales o estructurales en el riñón, persistentes durante al menos 3 meses, y con implicaciones para la salud. Se trata, pues, de un proceso fisiopatológico con múltiples etiologías, que resulta en una disminución significativa tanto del número como de la función de las nefronas (unidades funcionales del riñón).

La ERC constituye un problema de salud en todo el mundo, considerándose una epidemia silenciosa debido al elevado impacto que esta tiene en la Salud Pública, unido al desconocimiento de la población general acerca de esta patología. En España, los datos respecto a la incidencia de pacientes en terapia renal sustitutiva procedentes del Registro de la Organización Nacional de Trasplantes y la Sociedad Española de Nefrología, ponen de manifiesto que desde 2010 a 2020 se ha incrementado en un 11,6% el número de nuevos pacientes, pasando de 121,1 a 141,4 personas por millón de población (p.m.p.). En cuanto a la prevalencia, en el año 2019 el número de personas que recibían terapia renal sustitutiva a nivel mundial era de 759 p.m.p. En nuestro país, la ERC afecta en torno al 15,1% de la población general.

En los pacientes con ERC se ha observado una amplia variedad de trastornos relacionados con el funcionamiento renal, incluyendo los problemas cognitivos, presentes en todos los estadios de la ERC. Las investigaciones que han tratado de abordar el estudio del funcionamiento neuropsicológico en los enfermos renales presentan una serie de limitaciones, como la utilización de pruebas de cribado cognitivo, insuficientes para determinar con exactitud el alcance de los déficits neuropsicológicos que presentan los pacientes. Además, se han encontrado discrepancias en cuanto a los resultados obtenidos en los estudios que han analizado los efectos agudos del tratamiento dialítico en el rendimiento cognitivo y ejecutivo de estos pacientes, probablemente debidas a las diferencias en cuanto al momento de la realización de la evaluación neuropsicológica respecto a la recepción del

tratamiento. También se han observado discrepancias en las investigaciones previas que han analizado las posibles diferencias existentes en cuanto a rendimiento cognitivo y ejecutivo en pacientes con ERC en hemodiálisis frente a aquellos que se encuentran recibiendo diálisis peritoneal. Así, mientras que algunas investigaciones han observado un peor rendimiento en pruebas de atención y funcionamiento ejecutivo, así como mayor riesgo de desarrollo de demencia en pacientes en hemodiálisis comparados con pacientes de diálisis peritoneal, otros estudios no han encontrado diferencias sistemáticas en el rendimiento comparando ambas modalidades de diálisis en una amplia variedad de dominios cognitivos y ejecutivos.

En cuanto a las asociaciones entre el rendimiento cognitivo y variables clínicas en pacientes con ERC bajo tratamiento dialítico, también se han encontrado resultados contradictorios en estudios previos, relacionados con parámetros relevantes en estos pacientes como la eficacia dialítica (Kt/v), los niveles de urea o parámetros de composición corporal.

En conjunto, los hallazgos observados y, particularmente, las contradicciones y limitaciones metodológicas de los estudios existentes sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con ERC bajo tratamiento dialítico, ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento existente en cuanto al rendimiento cognitivo y ejecutivo en estos pacientes, así como en las relaciones entre el rendimiento neuropsicológico y las alteraciones en parámetros clínicos y bioquímicos, a fin de aclarar tanto el alcance de los déficits cognitivos y ejecutivos como las asociaciones existentes entre el rendimiento y parámetros clínicos y bioquímicos alterados en estos enfermos. Se hace necesaria, por tanto, la realización de un estudio que controle todas las limitaciones existentes en las investigaciones previas e incluya una batería exhaustiva de evaluación del rendimiento neuropsicológico y su relación con variables clínicas relevantes en estos pacientes.

Es en el marco contextual descrito anteriormente donde se justifica la realización de la presente tesis doctoral.

El objetivo principal de esta tesis consiste en estudiar el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con ERC bajo tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal, así como los efectos agudos del tratamiento de hemodiálisis en el rendimiento, y su asociación con variables clínicas, composición corporal y de bioquímica frecuentemente alteradas en estos pacientes.

Los objetivos específicos de esta tesis fueron (i) estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico y un grupo de individuos sanos, utilizando para ello una amplia y exhaustiva batería de pruebas para profundizar en el estudio de procesos cognitivos y ejecutivos, (ii) estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis, y (iii) estudiar y analizar las asociaciones existentes entre el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos y ejecutivos y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico.

Estos objetivos se abordaron mediante la realización de tres estudios, cuyos resultados mostraron: (i) un peor rendimiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico con respecto a los individuos sanos, en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento (estudio 1) y funciones ejecutivas (estudio 2); (ii) un funcionamiento ejecutivo más deficitario en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico comparados con aquellos que se encuentran en tratamiento de diálisis peritoneal, así como un rendimiento cognitivo inferior de estos últimos con respecto a individuos sanos (estudio 3); (iii) reducidas diferencias pre-post tratamiento en la comparación del rendimiento neuropsicológico antes y después de la hemodiálisis, sin observarse mejoras globales en el funcionamiento ejecutivo y cognitivo de estos pacientes tras el tratamiento dialítico (estudios 1 y 2); (iv) y en cuanto a la influencia de factores clínicos en el rendimiento, se observan mejoras en el rendimiento ejecutivo en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico cuando existe historia previa de trasplante renal (estudio 2), así como mejoras en el

rendimiento en los pacientes bajo diálisis peritoneal cuando han estado un mayor número de meses en este tipo de diálisis (estudio 3). En cuanto a los parámetros de bioquímica y composición corporal, la mayoría de las asociaciones observadas ponen de manifiesto la importancia de un adecuado estado nutricional para alcanzar un correcto funcionamiento cognitivo y ejecutivo (estudios 1, 2 y 3).

En su conjunto, los hallazgos de esta investigación contribuyen al establecimiento de un perfil de funcionamiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis y diálisis peritoneal. Las asociaciones observadas entre el funcionamiento cognitivo y ejecutivo y variables clínicas, parámetros de bioquímica y composición corporal muestran la importancia de llevar a cabo en esta patología estrategias de prevención e intervención multidisciplinarias, contribuyendo así a una mejora real en la calidad de vida de estos pacientes.

I. INTRODUCCIÓN

Capítulo 1
Enfermedad renal

1. Definición, clasificación y detección de la Enfermedad Renal

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtrado glomerular (TFG) o por un aclaramiento de creatinina estimado menor de 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal, definido por la existencia de anomalías funcionales o estructurales en el riñón, persistentes durante al menos 3 meses, y con implicaciones para la salud (Gorostidi et al., 2014; Levey et al., 2003; National Kidney Foundation, 2002). Se trata, pues, de un proceso fisiopatológico con múltiples etiologías, que resulta en una disminución significativa tanto del número como de la función de las nefronas (unidades funcionales del riñón). La ERC se relaciona en la actualidad con características demográficas como el envejecimiento de la población, así como con patologías de alta prevalencia como la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular o la diabetes (Gorostidi et al., 2014).

El aparato urinario está formado por dos riñones, dos uréteres, la vejiga y la uretra. Su función consiste en mantener el balance de fluidos y electrolitos a través de la excreción de agua y productos de desecho. La nefrona es la unidad estructural y funcional básica del riñón. Existen tres tipos de funciones renales básicas: (1) función excretora de sustancias de desecho del metabolismo (urea, fósforo, creatinina, etc.); (2) regulación del equilibrio ácido-básico e hidroelectrolítico, regulando el medio interno, cuyo equilibrio es necesario para la vida; (3) función endocrina, mediante la síntesis de quininas, prostaglandinas y eritropoyetina, la síntesis de vitamina D, y la regulación sistema renina-angiotensina. Las funciones reguladoras y excretoras se realizan mediante la formación y eliminación de la orina, siempre que la composición de ésta se adecue a las necesidades y a la situación del organismo (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica, 2016).

Tradicionalmente, la TFG ha sido la mejor medida del funcionamiento renal general. El nivel normal de TFG varía según la edad, el sexo y el tamaño corporal. En adultos jóvenes, la TFG se sitúa entre 120-130 mL/min por 1.73 m² y disminuye con la edad (Levey et al., 2003). Un nivel de TFG menor de 60 mL/min por 1.73 m² representa una pérdida de la mitad o más de la función renal normal del nivel adulto. Aunque la disminución de la TFG relacionada con la edad se ha considerado parte del envejecimiento normal, la disminución de ésta por debajo de este nivel (60 mL/min por 1.73 m²) aumenta tanto la prevalencia de complicaciones médicas, tales como enfermedad cardiovascular (Gansevoort et al., 2013) e, incluso, riesgo de muerte (Chen et al., 2019).

En el año 2002, la National Kidney Foundation propuso la clasificación de la ERC, a través de las guías de práctica clínica K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), con la finalidad de aunar criterios y facilitar el diagnóstico precoz de la enfermedad renal (National Kidney Foundation, 2002). De acuerdo con esta clasificación, existen 5 estadios de ERC, según la TFG que presente el paciente la ERC (ver Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías de la K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002)

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1,73 m ²)
---	Riesgo incrementado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo para ERC*
1	Daño renal ⁺ con TFG normal	≥ 90
2	Daño renal ⁺ con TFG ligeramente disminuida	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG gravemente disminuida	15-29
5	ERT, fallo renal	< 15 ó diálisis

Nota. Abreviaturas y definiciones: ERC: enfermedad renal crónica; K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; TFG: tasa de filtrado glomerular; ERT: enfermedad renal terminal; *Factores de riesgo de la ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, raza afroamericana y otras minoritarias en EEUU y bajo nivel educativo o social.

⁺Daño renal: presencia de alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente proteinuria/albuminuria persistente (índice de albúmina/creatinina > 30 mg/g); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas observadas en las pruebas de imagen.

De acuerdo con la clasificación propuesta en las guías K/DOQI del año 2002, en el estadio 1 con una TFG normal o aumentada (≥ 90 ml/min/1.73 m²), la ERC se diagnosticaría por la presencia de daño renal, identificado de forma directa mediante la detección de alteraciones histológicas presentes en la biopsia renal, o diagnosticado indirectamente, mediante marcadores como la albuminuria o proteinuria elevadas, alteraciones en el sedimento urinario, o alteraciones en pruebas de imagen. Además de ello, sería de especial relevancia valorar la presencia de patologías de riesgo para el desarrollo de la ERC, como la hipertensión arterial y la diabetes. El estadio 2 incluiría la presencia de daño renal acompañado de una reducción de la TFG, que desciende a niveles entre 60-

89 ml/min/1,71 m². El estadio 3, por su parte, conlleva una reducción moderada de la TFG, situándose ésta entre 30-59 ml/min/1,73 m², y pudiendo darse tanto la presencia como la ausencia de daño renal, ya que en este estadio no es necesaria la presencia del mencionado daño renal para el diagnóstico de la ERC. En este estadio se produce un incremento del riesgo de progresión de la ERC, así como de otras complicaciones relacionadas y presentes frecuentemente en la enfermedad renal, tales como anemia, alteraciones en el metabolismo del fósforo y el calcio, complicaciones cardiovasculares, entre otras. Por ello, a los pacientes que se encuentran en el estadio 3 se les debe realizar una evaluación global tanto a nivel renal como cardiovascular, además de recibir un tratamiento adecuado que detecte e intervenga en las complicaciones que se detecten. El estadio 4, por su parte, se caracteriza por la presencia de una reducción grave de la TFG (que se sitúa entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²), así como elevado riesgo tanto de aparición de complicaciones cardiovasculares como de progresión al estadio 5 de la ERC. En este último estadio, la TFG es inferior a 15 ml/min/1,73 m², y supone la progresión de la ERC a enfermedad renal terminal (ERT) (Sánchez-Román et al., 2008), una condición clínica en la que existe una pérdida irreversible de la función renal que implica la dependencia de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante).

Desde el año 2012 con la actualización de las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para la detección y manejo de la ERC, se tienen en cuenta tanto las categorías de filtrado glomerular (el estadio 3 se subdivide, en esta nueva clasificación, en 3a y 3b, debido al mayor riesgo cardiovascular y de mortalidad existente en el estadio 3b respecto al 3a), como las de albuminuria (resultado de dividir la albúmina entre la creatinina -cociente ACR- en una muestra de orina, preferentemente la primera de la mañana); esto da lugar a tres categorías de albuminuria según el resultado en el cociente ACR: A1, con niveles de albuminuria normales o ligeramente elevados, inferiores a 30 mg/g; A2, en cuyo caso los niveles de albuminuria presentan un incremento moderado, y se sitúan entre 30 y 300 mg/g; y A3, en la que se observa un incremento grave de albuminuria, con niveles superiores a 300 mg/g (Ver Tabla 2). Se ha de tener en cuenta también, para su diagnóstico,

la etiología de la misma, observando si existe enfermedad sistémica que pueda afectar al funcionamiento renal o si existen patologías anatómicas en la morfología renal (Gorostidi et al., 2014). Así, la nueva definición de la ERC incluye: 1) tasa de filtrado glomerular, 2) categoría de albuminuria, y 3) etiología, haciendo énfasis en la multidimensionalidad de la ERC. Cuando se detecte en el individuo por primera vez un descenso en la tasa de filtrado glomerular y/o una alteración del cociente ACR, se debe realizar un diagnóstico diferencial sobre si se trata de un fallo renal agudo (FRA), en cuyo caso el paciente requerirá de hospitalización urgente por su gran morbilidad y mortalidad a corto plazo, o de un cuadro de ERC, en cuyo caso se procederá a determinar tanto el estadio en el que se encuentra como la etiología y la presencia de situaciones comórbidas frecuentemente asociadas a la enfermedad (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015). Cuando el paciente se encuentre en el estadio 4 de la ERC (tasa de filtrado glomerular $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) se deberá llevar a cabo educación terapéutica, preparándolo para el tratamiento renal sustitutivo, si procede, e informándole de las diferentes opciones existentes: hemodiálisis, diálisis peritoneal (continua ambulatoria o automatizada), trasplante renal anticipado de donante vivo, y trasplante renal de donante fallecido. Así mismo, se organizará el tratamiento paliativo si no procede tratamiento renal sustitutivo, mediante intervenciones que fomenten el control de los factores de riesgo, así como el tratamiento de patologías relacionadas con la etiología de la ERC (Martínez-Castelao et al., 2014).

Tabla 2

Estadios y pronóstico de la ERC según el filtrado glomerular y la albuminuria

Pronóstico de la ERC según FG y albuminuria (KDIGO 2012)				Categorías por albuminuria persistente		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
Categorías por FG, descripción y rango (mL/min/1,73m ²)	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 o fracaso renal	< 15			

Nota. FG: filtrado glomerular; ERC: enfermedad renal crónica. Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El menor riesgo corresponde al color verde (riesgo bajo, y si no hay datos de lesión renal, no se puede identificar como ERC), seguido del color amarillo (riesgo moderadamente incrementado), naranja (riesgo alto) y rojo (riesgo muy alto), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Extraído de García-Maset et al. (2022).

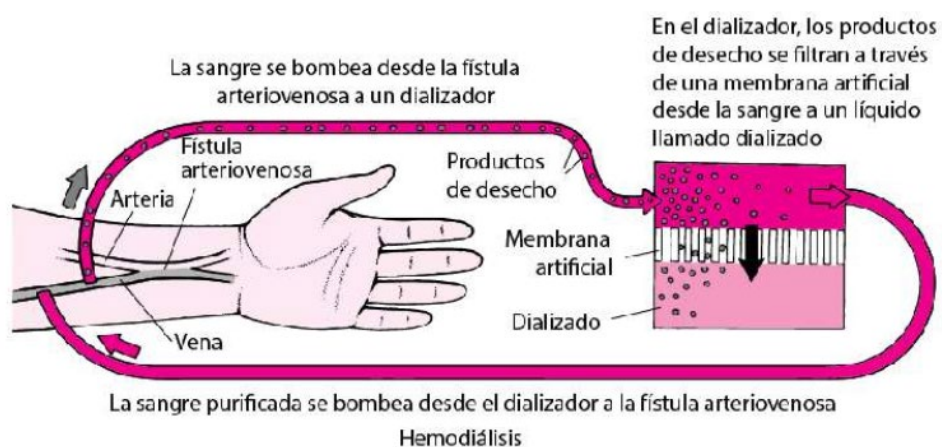
2. Terapia renal sustitutiva en la ERC

Con la aparición de la enfermedad renal crónica, los riñones pierden progresivamente su capacidad reguladora y excretora. La aparición posterior de enfermedad renal terminal hace necesaria la puesta en marcha de terapia renal sustitutiva. La terapia renal sustitutiva en la ERC se basa en dos tratamientos fundamentales: el trasplante renal y la diálisis. En líneas generales, el trasplante renal consiste en la sustitución del paciente por otro procedente de donante que sea funcionante, mientras que la diálisis consiste en la filtración de productos de desecho y la eliminación de líquidos corporales. Existen dos técnicas fundamentales de diálisis: hemodiálisis y diálisis peritoneal.

En el procedimiento de hemodiálisis, la sangre es bombeada desde la fístula acceso vascular creado mediante la unión de una arteria y una vena bajo la piel del brazo (fístula arteriovenosa nativa), o bien mediante la interposición de una prótesis o tubo de plástico entre una arteria y una vena del brazo o del muslo del paciente (fístula con prótesis) (acceso vascular en HD guía) a un dializador, que limpia los productos de desecho de la sangre (ver Figura 1). Una vez que la sangre ha sido «purificada», es bombeada de nuevo desde el dializador a la fístula arteriovenosa y entra de nuevo en el organismo. En ocasiones la fístula no es funcionante y entonces se realiza la hemodiálisis a través de un catéter venoso que se introduce bajo la piel y se coloca en una vena del cuello, el tórax o la ingle. Este tipo de diálisis se realiza en centros hospitalarios a los que los pacientes acuden 3 veces a la semana, y permanecen conectados a la máquina durante 4 horas aproximadamente. Durante la sesión de hemodiálisis, los pacientes están supervisados por profesionales sanitarios especializados en nefrología (véase Figura 1) (Daugirdas et al., 2015; Hernando et al., 2003).

Figura 1.

Descripción gráfica de la técnica de hemodiálisis.

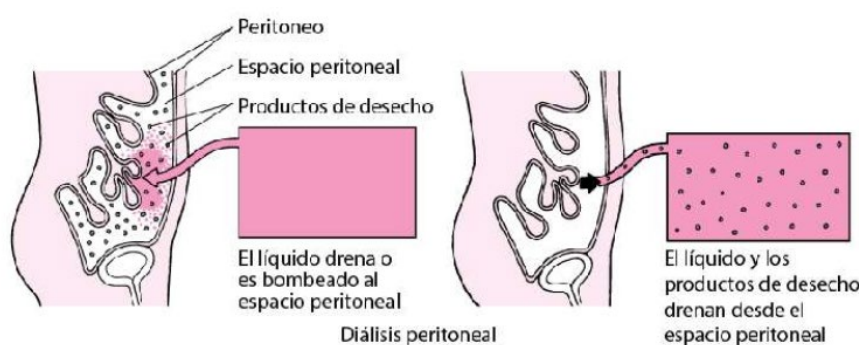


Nota. Fuente: Sharp y Corp (2019).

En el procedimiento de diálisis peritoneal, el peritoneo actúa como filtro de diálisis. El peritoneo es la membrana que cubre la mayor parte de los órganos del abdomen, y de los de la cavidad abdominal. El peritoneo se estructura en dos capas: la capa exterior, que está adherida a la pared abdominal y la capa interior, que envuelve los órganos situados dentro de la cavidad abdominal. El espacio entre ambas capas se denomina cavidad peritoneal. En dicha cavidad se introduce una solución de diálisis a través de un catéter abdominal, y a ella van a parar los productos de desecho. En el procedimiento, en primer lugar, el paciente se extrae el líquido con los productos de desecho, y después se introduce suero limpio, al que irán a parar de nuevo las sustancias de desecho, y que se extraerá en el siguiente «cambio» (véase Figura 2). Los pacientes se realizan 3 ó 4 cambios al día de forma manual (diálisis peritoneal continua ambulatoria), o bien se conectan a una máquina «cicladora», que realiza los cambios de forma automática durante la noche mientras el paciente duerme (diálisis peritoneal automatizada) (Daugirdas et al., 2015; Hernando et al., 2003). Esta técnica se realiza en el domicilio del paciente, por lo que no requiere de su asistencia a una unidad de diálisis. Aun así, supone otros requerimientos como tener a disposición del paciente un espacio en su domicilio para la realización de la técnica, el almacenamiento de los sueros necesarios para ello, una

habitación amplia en la que colocar el dializador al que conectarse por la noche (en el caso de la diálisis peritoneal automatizada), así como una serie de condiciones especiales relacionadas con la higiene del hogar. Estas circunstancias, unidas a la responsabilidad que supone la aplicación del tratamiento por parte del propio paciente, puede ser causa de estrés para este y sus familiares (Sousa et al., 2013).

Figura 2. Descripción gráfica de la técnica de diálisis peritoneal.



Nota. Fuente: Sharp & Corp, 2019.

La mayoría de los pacientes con ERC pueden elegir una u otra técnica, dependiendo de las características de su organismo, así como de otras variables relacionadas con sus circunstancias personales y laborales, siguiendo las indicaciones del especialista en nefrología.

En cuanto al trasplante renal, constituye la modalidad de terapia renal sustitutiva preferente para los pacientes con ERT (Hernández y Caballero, 2022; Sociedad Española de Nefrología, 2022). Consiste en la sustitución del riñón no funcionando del paciente por otro que sí lo sea, procedente de donante vivo o fallecido. El trasplante renal presenta beneficios para el paciente con ERC respecto al tratamiento de diálisis, posibilitando que éste pueda llevar una vida bastante normalizada, sin las restricciones y las complicaciones que supone el tratamiento dialítico, mejorando su calidad de vida hasta alcanzar el nivel en la misma de individuos sanos (Chkhotua et al., 2011). Las limitaciones para

la vida de los pacientes que supone la recepción de tratamiento dialítico se ven incrementadas en el caso de pacientes que han recibido un trasplante renal de donante vivo (Axelrod et al., 2018; Frutos et al., 2022). A este respecto, en cuanto a la supervivencia a medio plazo del paciente o la incidencia de rechazo renal agudo no existen diferencias entre los pacientes con órgano procedente de donante fallecido frente a donante vivo (Yohanna et al., 2020), pero sí se observan diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto renal, siendo mayor para los receptores de donante vivo (Hart et al, 2019).

Además de la TRS que reciba el paciente cuando el riñón deja de funcionar, el tratamiento en la ERC se complementa con restricciones en la ingesta de líquidos y alimentos, así como con la ingesta de medicación que proporcione las sustancias que el organismo ya no produce y controle tanto los efectos de la ERC como de la enfermedad que la provocó (Contreras et al., 2008). Respecto a la dieta, es necesaria la adecuación de la misma para evitar complicaciones derivadas de las alteraciones nutricionales a las que tienen que ser sometidos estos pacientes (Gorostidi, 2014; Martínez-Villaescusa et al., 2021), dadas las alteraciones en los niveles de parámetros bioquímicos alterados frecuentemente en la ERC (calcio, potasio, fósforo y sodio, entre otros), presentando por ello los pacientes con ERC más probabilidades de estar malnutridos que la población normal (Carrero et al., 2013). Esto supone un incremento en la mortalidad en los casos de pacientes con ERC malnutridos (De Mutsert et al., 2009; Kim & Jung, 2020), que pone de manifiesto la necesidad de controlar los múltiples factores implicados en la ERC, prestando especial atención al tratamiento nutricional (Martínez-Villaescusa, 2021).

3. Epidemiología y factores de riesgo

La ERC constituye un problema de salud en todo el mundo (García-Maset et al., 2022), considerándose una epidemia silenciosa debido al elevado impacto que esta tiene en la Salud Pública, unido al desconocimiento de la población general acerca de esta patología. Así, el desarrollo de la ERC se considera la culminación habitual para un amplio abanico de patologías que deterioran el

funcionamiento renal de manera crónica y definitiva (Sociedad Española de Nefrología, 2022). En España, los datos respecto a la incidencia de pacientes en terapia renal sustitutiva (número de casos nuevos en una población en un periodo de tiempo determinado) procedentes del Registro de la Organización Nacional de Trasplantes y la Sociedad Española de Nefrología, ponen de manifiesto que desde 2010 a 2020 se ha incrementado en un 11,6% el número de nuevos pacientes, pasando de 121,1 a 141,4 personas por millón de población (p.m.p.) (Sociedad Española de Nefrología, 2022). Por grupos de edad, los mayores de 75 años presentan la incidencia más elevada respecto a la necesidad de recibir terapia renal sustitutiva (448 p.m.p.), seguido por el grupo de entre 65 y 74 años de edad (412 p.m.p.). Después, encontramos los pacientes de entre 45 y 64 años (150 p.m.p.) y, por último, el grupo de entre 15 y 44 años (36 p.m.p.) (Sociedad Española de Nefrología, 2022). Andalucía presenta una tasa de incidencia de 139,3 p.m.p., situándose así en nuestra Comunidad Autónoma la tasa de incidencia por debajo de la media nacional.

En cuanto a la prevalencia (proporción de la población que presenta la enfermedad en un momento determinado, incluyendo pacientes con diagnóstico reciente y con diagnóstico y tratamiento desde hace tiempo), en el año 2019, según datos del Global Kidney Health Atlas (Bello et al., 2019), el número de personas que reciben terapia renal sustitutiva a nivel mundial es de 759 p.m.p. Estos datos varían de un país a otro, siendo la tasa de pacientes con ERC en tratamiento de TRS más elevada en los países con ingresos económicos mayores. Así, esta tasa se sitúa por debajo de la media mundial en África, América Latina, Oriente Medio, América del Norte, Rusia, países que pertenecían a la Unión Soviética y Asia. Por el contrario, la tasa de prevalencia se sitúa por encima o igualada a la media global mundial en Europa del Este, Europa Central y Occidental, norte de Asia, Asia oriental, Oceanía y Asia sudoriental.

En nuestro país, la ERC afecta en torno al 15,1% de la población general (Gorostidi et al., 2018; Sociedad Española de Nefrología, 2022), situándose por encima de la prevalencia observada

en el año 2010 en el Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE) (Otero et al., 2010), en el que se situaba en el 9,2%. En cuanto a las diferencias de género, la prevalencia de la ERC se sitúa en el 23,1% en los hombres frente al 7,3% en las mujeres (Gorostidi et al., 2018). En la última década en nuestro país, el número de personas con ERC que requieren TRS se ha incrementado en un 30%, afectando ya a un total de 64.600 personas (1.363 p.m.p., según datos de 2020) (Sociedad Española de Nefrología, 2022). El grupo de edad que concentra mayor número de pacientes en TRS por millón de habitantes tiene entre 45 y 64 años. Andalucía presenta una prevalencia de 1.293 p.m.p., ligeramente inferior a la media nacional.

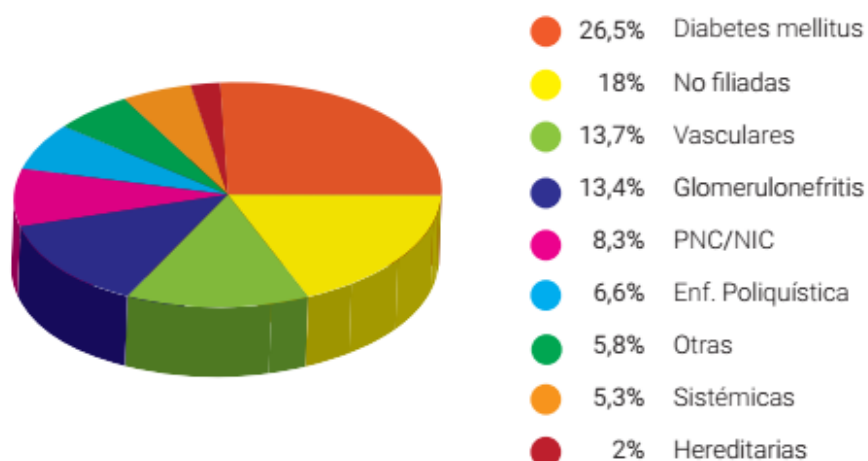
Respecto a las modalidades de tratamiento, el 54,6% de los pacientes que necesitan recibir TRS tienen un trasplante renal funcionante, el 40,4% están en tratamiento de hemodiálisis y el 5%, en diálisis peritoneal, según los datos del Registro Español de Enfermos Renales (2020). Los trasplantes se han consolidado en la última década como la modalidad de tratamiento prevalente, habiendo ascendido del 46,5% al 54,6%, frente a la reducción del tratamiento hemodialítico y el mantenimiento de la diálisis peritoneal en porcentajes similares en los últimos diez años. Respecto a los nuevos casos, la modalidad de inicio de tratamiento más utilizada es la hemodiálisis (79,5%), seguida de la diálisis peritoneal (16%) y la del trasplante renal (4,5%). Respecto al trasplante renal, nuestro país es el primero del mundo, con una tasa de 57 p.m.p. (Registro Español de Enfermos Renales, 2020), y en la última década se han multiplicado por 10 los trasplantes de donante vivo (se ha pasado de 31 en el año 2001 a 335 en el año 2019). En el año 2020 se redujo un 21% el número de trasplantes renales debido a la pandemia de la Covid-19 (Sociedad Española de Nefrología, 2022).

Con respecto a las causas de la ERC, las más frecuentes son: nefropatía diabética, la nefroangiosclerosis, nefropatía isquémica, enfermedad vascular arteriosclerótica, enfermedad glomerular primaria o secundaria a enfermedad isquémica, nefropatía congénita y hereditaria, y nefropatía intersticial (Registro Español de Enfermos Renales, 2020). Existen múltiples factores de

riesgo de inicio y de progresión que pueden inducir o potenciar los efectos de la enfermedad renal primaria. Estos factores, que frecuentemente coexisten y modulan el daño renal, incluyen condiciones no modificables como el género, la edad, la raza, o el bajo peso al nacer; y condiciones modificables, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia, la hiperuricemia y la enfermedad vascular (Sociedad Española de Nefrología, 2022). Así, en el caso de la obesidad, diferentes investigaciones han puesto de manifiesto que aumenta un 83% las posibilidades de desarrollar ERC, estando asociada la ERC a la obesidad en el 13,8% en hombres y el 24,9% en mujeres. Y en cuanto a las enfermedades cardiovasculares, la ERC está presente en el 39,8% de pacientes con enfermedad cardiovascular frente al 14,4% de pacientes que no la tienen (Sociedad Española de Nefrología, 2022). La diabetes se erige como la principal causa para precisar TRS, seguida de causas vasculares y glomerulonefritis (ver Figura 3).

Figura 3

Causas de la ERC en los pacientes que precisan TRS en España.



Nota. Fuente: Sociedad Española de Nefrología (2022).

Capítulo 2

Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad renal crónica

1. Prevalencia de deterioro cognitivo en la enfermedad renal crónica

En los pacientes con ERC se ha observado una amplia variedad de trastornos relacionados con el funcionamiento renal, incluyendo los problemas cognitivos (Koushik et al., 2010; O'Lone et al., 2016), presentes en todos los estadios de la ERC (Etgen et al., 2012). Así, un estudio de Lambert et al. (2017) en el que participaron diferentes grupos de pacientes con ERC (pacientes en prediálisis con una tasa de filtrado glomerular estimada $<30\text{ml/min/1.73m}^2$, además de pacientes trasplantados, en tratamiento hemodialítico y en diálisis peritoneal) puso de manifiesto la presencia de deterioro cognitivo en todos los grupos, con especial prevalencia en aquellos que recibían tratamiento de diálisis (concretamente, en el 55,6% de los pacientes en hemodiálisis y en el 48% de los pacientes en diálisis peritoneal), reduciéndose significativamente el porcentaje de deterioro en los pacientes trasplantados (19,2%) y en los pacientes con ERC en prediálisis (16,7%). En estos dos últimos grupos de pacientes, la tasa de prevalencia de deterioro cognitivo es semejante a la que se da en la población general (Kumar et al., 2005; Petersen et al., 2014; Rait et al., 2005; Harciarek et al., 2011; Yaffe et al., 2010). Además, el deterioro cognitivo progresa más rápidamente en los pacientes dializados frente a aquellos que se encuentran en estadios previos de la enfermedad (prediálisis) (Iyasere et al., 2017).

En cuanto a las diferencias en el porcentaje de deterioro cognitivo existente entre pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, los hallazgos de Lambert et al. (2017) contradicen estudios previos en los que sí se habían observado diferencias significativas entre ambos grupos, con mayores índices de prevalencia en pacientes en tratamiento hemodialítico (Dong et al., 2016; Liu et al., 2015; Shea et al., 2015; Shea et al., 2016; Xu et al., 2015). Respecto a los dominios cognitivos más afectados, son frecuentes las alteraciones en procesos atencionales y de velocidad de procesamiento (Anwar et al., 2015; Costa et al., 2014; Post et al., 2012; Schneider et al., 2015), lenguaje (Post et al., 2012), memoria y funciones ejecutivas (Schneider et al., 2015), siendo la memoria el componente cognitivo más frecuentemente afectado (O'Lone et al., 2016), con tasas de prevalencia que se elevan hasta el 85%

en el caso de los pacientes bajo tratamiento hemodialítico (Lambert et al., 2017). En el caso de las funciones ejecutivas, aunque su alteración en los enfermos renales es menor si la comparamos con otros dominios como la memoria o la atención, Lambert et al., (2017) también observaron que más de la mitad de los pacientes de diálisis presentan alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, comparados con el 38% de los pacientes trasplantados y el 29,2% de los pacientes en prediálisis. Estas alteraciones, según un estudio de Zhang et al. (2018), parecen mejorar pasados dos años del inicio del tratamiento, junto con otros dominios cognitivos como la memoria inmediata verbal y las habilidades visuoespaciales.

La ERC puede causar deterioro cognitivo tanto de forma directa como indirectamente, a través de la uremia, la anemia, o provocando deterioro vascular y neuronal a través de alteraciones como el estrés oxidativo y la inflamación (Tamura et al., 2011). Además, la severidad de la ERC se asocia con el nivel de deterioro cognitivo (Lambert et al., 2017), incluso en aquellos pacientes que están correctamente dializados (Bugnicourt et al., 2013).

El deterioro cognitivo en los pacientes con ERC, especialmente en aquellos bajo tratamiento dialítico, se asocia también con una peor calidad de vida, estrés laboral, pobre adherencia al tratamiento, elevada tasa de abandono del tratamiento dialítico, incremento del número de hospitalizaciones y del coste de estas comparadas con otras enfermedades crónicas (Drew et al., 2019; Kurella et al., 2006; Rakowski et al., 2006), así como con un mayor riesgo de desarrollo de trastornos mentales como la depresión (Dong et al., 2016; Drew et al., 2019; Joseph et al. 2019; Kim et al., 2022; McQuillan et al., 2010; Tollitt et al., 2020). Además, la presencia de alteraciones cognitivas en estos pacientes se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad (Drew et al., 2016; Griva et al., 2010; Guo et al., 2022; Kurella et al., 2006; Murtaza & Dasgupta, 2021; Sharma et al., 2016).

2. Atención, memoria y velocidad de procesamiento en pacientes con ERC dializados

Podemos definir la *atención* como la capacidad a través de la cual el individuo, en un determinado momento, selecciona información específica dentro de un canal sensorial, es decir, filtra los datos esenciales e ignora los datos restantes (Lezak, 2004). La corteza prefrontal realiza esta actividad, que es modulada por el sistema dopaminérgico. Se basa en diferentes procesos neuropsicológicos que engloban, a su vez, tres tipos de atención: selectiva, sostenida y dividida. La *atención selectiva* es el mecanismo cognitivo que permite al individuo seleccionar la información más relevante para dar respuesta a una situación o tarea determinada (García-Ogueta, 2001; Posner & Peterson, 1990). En cuanto a la *atención sostenida*, se define como la capacidad de mantener la atención selectiva durante un periodo de tiempo mientras se ejecuta una tarea (García-Ogueta, 2001; Posner & Peterson, 1990). La *atención dividida*, por su parte, se define como la capacidad para seleccionar diferentes informaciones simultáneamente, y así poder atender y responder a los requerimientos de diferentes tareas de manera simultánea (García-Ogueta, 2001; Posner & Peterson, 1990).

La atención selectiva se ha evaluado tradicionalmente con instrumentos como la tarea *Stroop*, en la que el sujeto tiene que pasar a un segundo plano los recursos atencionales que se activan de manera automática en dicha tarea (lectura de palabras), y centrar su atención en emitir una respuesta más controlada (nombrar el color de la tinta en la que está escrita la palabra). Con frecuencia también se ha utilizado para su evaluación el *Test de Atención d2* (Brickenkamp & Zillmer, 1998), una tarea de cancelación utilizada, además, para evaluar atención sostenida. Respecto a la evaluación de la atención dividida, el test *Trail Making Test (parte B)* ha sido utilizado habitualmente para ello. Se trata de una tarea que requiere la puesta en marcha de tanto de mecanismos atencionales como visomotores y viso-espaciales, así como de estrategias de flexibilidad cognitiva y planificación conductual (Spreen & Strauss, 1991).

En cuanto a la *memoria*, se define como la capacidad del organismo para almacenar y recuperar información y conocimiento (Lezak, 2004). Con frecuencia, las investigaciones en esta área han dividido la capacidad mnésica en dos sistemas: *memoria declarativa* y *memoria procedimental* (Squire & Knowlton, 2000). La primera consiste en el almacenamiento de información sobre experiencias y eventos previos, mientras que la segunda se relaciona con la adquisición de rutinas y habilidades (Baddeley et al., 1976).

Entre los instrumentos utilizados más frecuentemente para la evaluación de la memoria encontramos el *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense* (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 1998), una prueba que evalúa aprendizaje verbal ampliamente utilizada por su elevada sensibilidad, adecuada estructura interna y validez ecológica (Chirivella, Villodre, Sebastián & Ferri, 2003). También se ha utilizado, como instrumento de evaluación de la memoria visoespacial y habilidades visoconstructivas, el *Test de la Figura Compleja de Rey* (Rey, 1997), que en los últimos años también ha mostrado su utilidad en la evaluación de funcionamiento ejecutivo, especialmente en habilidades de planificación (González, 2019; Temple et al., 2006; Watanabe et al., 2005).

Respecto a la *velocidad de procesamiento de la información*, se define como la cantidad de tiempo empleado para percibir una determinada información, procesarla y realizar una respuesta (Ríos-Lago y Periañez, 2010), o la cantidad de tiempo necesario para llevar a cabo una tarea cognitiva (DeLuca, 2008). En la actualidad existe consenso respecto a la existencia de dos tipos de velocidad de procesamiento de la información (Chiaravalloti et al., 2003; DeLuca & Kalmar, 2008; Drew et al., 2009): *velocidad de procesamiento simple* y *velocidad de procesamiento compleja*. La primera hace referencia al tiempo que el sujeto tarda en reaccionar ante un estímulo, y que implica sólo la percepción y reconocimiento del mismo seguida de la ejecución de una respuesta motora. La segunda se pondría en marcha ante la realización de tareas que suponen la manipulación de la información y, por tanto, un procesamiento de la misma más complejo.

Las pruebas que se utilizan frecuentemente para evaluar velocidad de procesamiento de la información suelen consistir en tareas en las que se mide el tiempo que el individuo tarda en completarlas, o bien se cuenta el número de ítems que ha procesado correctamente en un periodo de tiempo determinado. Entre las pruebas más utilizadas encontramos el test de trazado *Trail Making Test (parte A)* (Delis et al., 2001), el *Test de Stroop* (Delis et al., 2001), el *Five Digit Test* (Sedó, 2005), el *Test de atención d2* (Brickenkamp, 1962), y los subtests de *Clave de números y Búsqueda de símbolos* de la *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS)* (Wechsler, 1997), entre otros.

Estos dominios cognitivos han sido estudiados en pacientes con enfermedad renal. A este respecto, diferentes investigaciones realizadas en pacientes con enfermedad renal terminal bajo hemodiálisis (ERT-HD) han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones neuropsicológicas en diferentes procesos cognitivos (Etgen et al., 2012; Koushik et al., 2010; O'Lone et al., 2016). En concreto, se han observado alteraciones neuropsicológicas en atención y velocidad de procesamiento (Anwar et al., 2015; Costa et al., 2014; Post et al., 2012; Schneider et al., 2015), en memoria verbal y visual (Costa et al., 2014; Post et al., Schneider et al., 2015), en lenguaje (Post et al., 2012) y en memoria lógica (Schneider et al., 2015).

En la misma línea, en pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis peritoneal (ERT-PD), diferentes investigaciones también han puesto de manifiesto una elevada prevalencia de deterioro cognitivo (Shea et al., 2019). A este respecto, un estudio realizado por Neuman et al. (2018) evidenció la presencia de deterioro en procesos de atención evaluados con el Test d2 en estos pacientes, confirmando los hallazgos de estudios previos (Griva et al., 2003; Kalirao et al., 2011). Además, estos pacientes presentaban mejor rendimiento cognitivo que los pacientes con ERT-HD. Por otra parte, Griva et al. (2003) compararon pacientes ERT-PD con un grupo de pacientes con ERT-HD, y observaron la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes ERT-PD en procesos de

atención, concentración, memoria visual y velocidad de procesamiento, aunque no se observaron diferencias en el rendimiento cognitivo general entre ambos grupos.

Por otro lado, en lo que respecta al estudio de los efectos cognitivos agudos producidos por la hemodiálisis, se han obtenido resultados contradictorios, probablemente atribuibles a diferencias en el momento de evaluación. Costa et al. (2014) observaron tiempos de reacción más lentos en tareas de alerta e interferencia, así como peores puntuaciones en memoria verbal en pacientes ERT-HD evaluados inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis, en comparación con los datos obtenidos el día de antes de la recepción del tratamiento. Además, en el mismo estudio se observaron mejoras en el rendimiento cognitivo entre la primera y la segunda evaluación en el grupo de controles sanos. Sin embargo, otras investigaciones que han realizado las evaluaciones del rendimiento cognitivo dejando pasar intervalos de tiempo más prolongados después de la hemodiálisis sí han observado mejoras en el mismo. Concretamente, Griva et al. (2003) observaron un rendimiento cognitivo mayor en procesos de atención, concentración, velocidad psicomotora, y memoria visual y verbal en pacientes ERT-HD en los que habían transcurrido 24 horas después de la última diálisis. Así, el momento de realización de la evaluación parece ser un factor crucial a tener en cuenta para la evaluación de las alteraciones, tanto en el rendimiento cognitivo general como en los efectos agudos de la hemodiálisis en estos pacientes.

A pesar de estos hallazgos, muchas de las investigaciones previas se basan en la utilización de tests de cribado cognitivo (Jung et al., 2013; Odagiri et al., 2011; Tiffin-Richards et al., 2014), o han utilizado un reducido número de índices de rendimiento cognitivo (Harciares et al., 2012; Tamura et al., 2013; Tamura et al., 2010), insuficiente e inadecuado para una evaluación neuropsicológica exhaustiva de los déficits cognitivos (Pereira et al., 2007). Todo ello pone de manifiesto la importancia de estudiar estas alteraciones en mayor profundidad.

3. Funciones ejecutivas en pacientes bajo tratamiento dialítico

Las *funciones ejecutivas* consisten en un conjunto de habilidades implicadas en la generación, supervisión, regulación, ejecución y reajuste de comportamientos necesarios para lograr objetivos complejos, especialmente aquellos que requieren un enfoque novedoso y creativo (Gilbert & Burgess, 2008; Lezak MD. 2004). Aunque las primeras investigaciones realizadas al respecto consideraban las funciones ejecutivas como un único dominio cognitivo (Denckla & Reiss, 1997; Zelazo et al., 1997), investigaciones posteriores pusieron de manifiesto la presencia de subsistemas independientes, aunque interrelacionados entre sí a la hora de emitir una respuesta novedosa y compleja ante las demandas del contexto (Miyake et al., 2000; Verdejo-García & Pérez-García, 2007). Respecto a los diferentes dominios que componen las funciones ejecutivas, Miyake y cols. (2000) identificaron tres componentes básicos de funcionamiento ejecutivo: inhibición, actualización y flexibilidad. Posteriormente, Verdejo-García & Pérez-García (2007) incluyeron la toma de decisiones como un cuarto subsistema. Siguiendo este último modelo (Verdejo-García & Pérez-García, 2007), las funciones ejecutivas pueden ser divididas en *actualización* (compuesto, a su vez, por memoria de trabajo, fluidez y razonamiento), *control inhibitorio*, *flexibilidad cognitiva*, *planificación* y *toma de decisiones*.

En cuanto al componente de *actualización*, consiste en la gestión del contenido de la memoria operativa (Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Requiere la puesta en marcha del individuo de estrategias de almacenamiento y manipulación de la información relevante en la memoria de trabajo para una tarea concreta, así como su recuperación y reconocimiento posterior, además de la actualización posterior de dicha información de acuerdo con el contexto de la tarea (Baddley, 2012). Este componente incluye varios procesos: fluidez, memoria de trabajo y razonamiento (Verdejo-García y Pérez-García, 2007). La *fluidez* consiste en la capacidad de emitir una respuesta de forma creativa y espontánea ante una demanda novedosa del contexto.

Tradicionalmente se ha evaluado a través de pruebas y tests de fluidez verbal y de fluidez figurativa. Entre los primeros encontramos el Test de fluidez verbal FAS (Lezak, 2004), a través del cual se evalúa fluidez fonológica (el sujeto tiene que generar palabras que comiencen por las letras “f”, “a” y “s” en un breve espacio de tiempo), y fluidez semántica (el individuo debe enumerar tantos animales, frutas y herramientas como le sea posible en un periodo de tiempo determinado). Respecto a las pruebas y test utilizados para evaluar fluidez figurativa, encontramos el Test de Fluidez Figurativa de Ruff (RFFT) (Ruff, 1996), en el que el sujeto debe generar tantos diseños diferentes como le sea posible en un tiempo estipulado. La *memoria de trabajo*, por otro lado, se encarga de almacenar, manipular y actualizar la información recibida durante un periodo de tiempo determinado (D’Esposito et al., 1995; Huizinga et al., 2006). Para su evaluación se han utilizado algunos subtests de las Escalas de Inteligencia de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale [WAIS], Wechsler, 1997), como Letras y Números, Aritmética y Dígitos (esta última en orden directo, inverso y en su última versión, orden ascendente), todos ellos caracterizados por evaluar la capacidad del individuo para mantener en la memoria información de manera temporal, así como para manipularla y generar nuevas secuencias. También se han utilizado otras tareas, como las basadas en el paradigma *n-back*, en el que se le pide al sujeto que atienda a un número de ítems presentados secuencialmente e indique si el ítem actual es el mismo o es distinto al ítem presentado en un número definido de ensayos previos. Este último tipo de tareas no sólo evalúan la capacidad del individuo para almacenar y manipular información en la memoria de trabajo, sino también para actualizarla de manera constante. Por último, el *razonamiento analógico* es la capacidad del individuo para analizar una hipótesis derivada de la comparación entre diferentes elementos, analizando, ordenando y elaborando posibles resultados. Tradicionalmente, para evaluar este dominio, se han utilizado pruebas de razonamiento verbal como el subtest Semejanzas del *WAIS*.

Respecto al *control inhibitorio*, se refiere a la capacidad del individuo para suprimir respuestas impulsivas, automáticas o dominantes, guiadas por recompensas inmediatas o que son inadecuadas

para las demandas contextuales actuales. Se trata de un dominio multidimensional que supone la puesta en marcha de diferentes procesos neuropsicológicos, asociados a su vez a diferentes estructuras cerebrales relativamente independientes. Esto ha dado lugar a la existencia de diferentes modelos neuropsicológicos explicativos del control inhibitorio, que implican la existencia de diferentes tipos de tareas: a) tareas en las que el individuo tiene que cancelar la emisión de respuestas motoras que no proceden en la situación actual; b) tareas en las que debe demorar un refuerzo inmediato de menor valor que un refuerzo demorado en el tiempo de mayor magnitud (delay discounting); c) reflexividad/impulsividad, que supone una mayor o menor recopilación y evaluación de información antes de la toma de decisiones; y d) auto-regulación, definida como la capacidad para regular la propia conducta para potenciar la consecución de metas a largo plazo, sin que exista control externo (Verdejo-García et al., 2008). En la evaluación de este componente se suelen utilizar tareas que evalúan control inhibitorio de tipo atencional, que requieren la sustitución de una respuesta automatizada por otra que requiere un mayor control cognitivo, como la tarea Stroop (Delis et al., 2001) y el Test de los Cinco Dígitos (Sedó, 2005), así como tareas que requieren la inhibición de una respuesta motora, como las basadas en el paradigma Go/No-go.

En cuanto a la *flexibilidad cognitiva*, ésta se define como la capacidad del sujeto para realizar mentalmente cambios entre diferentes operaciones cognitivas (Miyake et al., 2000). Supone la reestructuración del conocimiento previo que tiene el individuo para emitir una respuesta adaptada a un contexto cambiante (Spiro & Jehng, 1990). Se trata de un constructo multidimensional que se ha investigado mediante tareas que implican cambios en el criterio de respuesta, en el esquema atencional o en las reglas de la misma. Una de las pruebas más utilizadas tradicionalmente para su evaluación ha sido el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST, Grant & Berg, 1993). También se ha evaluado utilizando tareas en las que se le pide al sujeto que cambie de una tarea a otra varias veces (por ejemplo, categorizando un estímulo visual según su

forma o su color), o mediante paradigmas en los que el individuo realiza dos tareas de forma simultánea (Koch et al., 2018).

Por último, la toma de decisiones se define como la capacidad esencial del individuo para reflexionar sobre diferentes opciones de respuesta disponibles y elegir aquella que resulte más adaptativa y beneficiosa, controlando la aparición de respuestas afectivas rápidas (Verdejo-García y Bechara, 2010).

En lo que tiene que ver con el estudio de estas funciones en la enfermedad renal, y más concretamente en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis, los estudios existentes sobre funcionamiento ejecutivo se han centrado en dominios como la fluidez, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o la planificación, siendo insuficiente la información disponible respecto a los déficits neuropsicológicos que presentan estos pacientes en otros dominios como el razonamiento verbal y la toma de decisiones. A este respecto, un estudio de Anwar et al. (2015) evidenció un peor funcionamiento ejecutivo en pacientes bajo hemodiálisis comparados con controles sanos, en pruebas de flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo. Schneider et al. (2015) corroboraron dichas alteraciones y observaron, además, deterioro neuropsicológico en procesos de planificación y fluidez cuando se compara el rendimiento neuropsicológico global de pacientes ERT-HD con el de controles sanos.

En cuanto a los efectos agudos del tratamiento sobre el funcionamiento ejecutivo, Schneider et al. (2015) observaron en un grupo de pacientes ERT-HD mejoras en flexibilidad cognitiva y planificación post-diálisis, mientras que otros procesos como la memoria de trabajo, la fluidez verbal o la conducta de planificación se mantuvieron estables y no mostraron mejoras post-tratamiento. Griva et al. (2003) obtuvieron resultados similares, observando mejoras en flexibilidad cognitiva en pacientes ERT-HD evaluados 24 horas después de la sesión de hemodiálisis.

Respecto a los pacientes con ERT-PD, Iyasere et al. (2017) no observaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo general entre pacientes con ERT-HD comparados con pacientes con ERT-PD. Sin embargo, en las puntuaciones relativas al funcionamiento ejecutivo, sí se puso de manifiesto un declive en el rendimiento neuropsicológico más rápido en el tiempo en los pacientes HD comparados con los pacientes PD, evaluados con el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Resultados similares obtuvieron previamente Griva et al. (2003), que observaron alteraciones en funcionamiento ejecutivo, concretamente en flexibilidad cognitiva, tanto en pacientes con ERT-PD como en pacientes con ERT-HD. Kalirao et al. (2011) observaron también alteraciones en funciones ejecutivas en pacientes con ERT-PD, aunque, al contrario que en los estudios de Griva et al. (2003) e Iyasere (2017), cuando se compararon con pacientes ERT-HD, presentaban menor deterioro de las funciones ejecutivas (un tercio de los pacientes ERT-PD presentaba alteraciones en estos procesos frente a la mitad de los pacientes de ERT-HD), coincidiendo con investigaciones posteriores (Neuman et al., 2018). Además, un estudio de Zhang et al. (2018) puso de manifiesto que el funcionamiento ejecutivo de pacientes ERT-PD mejoraba pasados dos años del inicio del tratamiento, aunque se seguía observando deterioro cognitivo general evaluado con pruebas de cribado cognitivo.

A pesar de los hallazgos observados, los estudios previos presentan una serie de deficiencias metodológicas, incluyendo el uso de un limitado número de pruebas y tests para evaluar los diferentes dominios relacionados con el funcionamiento ejecutivo (Schneider et al., 2015; Zhang et al., 2018), reducidos tamaños muestrales, y la insuficiente consideración de variables sociodemográficas relevantes en el rendimiento neuropsicológico, como la edad o el nivel educativo (Radic et al., 2010). Además, las contradicciones observadas respecto a un mejor rendimiento neuropsicológico en pacientes ERT-PD comparados con pacientes ERT-HD (Griva et al., 2003; Iyasere et al., 2017; Kalirao et al., 2011; Neuman et al., 2018) pone de manifiesto la necesidad de profundizar en los déficits cognitivos y ejecutivos existentes en esta población.

Por otro lado, la posible influencia de factores afectivos y emocionales al funcionamiento ejecutivo (Darcet et al., 2016; Hoffmann et al., 2017) no ha sido controlada en la mayoría de las investigaciones previas. Sin embargo, como ya hemos indicado previamente, el impacto de los estados emocionales negativos (ansiedad y depresión) sobre la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con ERT bajo tratamiento dialítico ha sido reportada en estudios previos (Iyasere et al., 2016; Perales et al., 2016; Monárrez-Espino et al., 2021).

Por otra parte, resulta necesario indicar que se han observado resultados inconsistentes en los estudios que han abordado la relación entre los déficits cognitivos y de funcionamiento ejecutivo y variables clínicas y/o bioquímicas en estos pacientes. Así, mientras que en algunas investigaciones no se han observado relaciones entre la hemoglobina, la urea o la creatinina con el rendimiento neuropsicológico (Costa et al., 2014), en otras las asociaciones observadas han sido contraintuitivas (Griva et al., 2003).

Así pues, estas limitaciones, unidas a las comentadas anteriormente, sugieren la necesidad de llevar a cabo investigaciones que realicen una evaluación neuropsicológica que nos permita conocer de manera más exhaustiva los déficits ejecutivos en los pacientes con enfermedad renal terminal bajo tratamiento dialítico, así como las posibles asociaciones entre el rendimiento neuropsicológico y factores clínicos relevantes en estos pacientes.

4. Asociación del rendimiento neuropsicológico con parámetros clínicos frecuentemente alterados en la enfermedad renal

A pesar de que diferentes investigaciones han mostrado el vínculo existente entre el rendimiento neuropsicológico y parámetros clínicos frecuentemente alterados en los pacientes con ERC, los hallazgos publicados sobre la relación existente entre el rendimiento cognitivo y las variables clínicas han sido, en algunos casos, contradictorios e inconcluyentes.

Respecto al tipo de terapia de reemplazo renal recibida, Ozcan et al., (2015) observaron un peor rendimiento cognitivo en pacientes ERT-HD comparados con pacientes trasplantados utilizando tests de screening cognitivos (Brief Cognitive State Examination). También se han observado mejoras en el rendimiento cognitivo post-trasplante en procesos de atención (Anwar et al., 2015), velocidad de procesamiento (Anwar et al., 2015; Dixon et al., 2016; Harciarek et al., 2009) y memoria verbal (Dixon et al., 2016; Harciarek et al., 2009; Griva et al., 2006) y visual (Harciarek et al., 2009; Griva et al., 2006), funciones ejecutivas (Radić et al., 2011), así como una mayor integridad de la sustancia blanca en las áreas cerebrales asociadas con la memoria y las funciones ejecutivas (Gupta et al., 2016). Sin embargo, Griva et al. (2006) no observaron mejoras en el rendimiento cognitivo post-trasplante en medidas de atención, planificación visual, velocidad de procesamiento y habilidades motoras.

En cuanto a la influencia del tipo de diálisis recibida en el deterioro cognitivo y ejecutivo, Ozcan et al. (2015) observaron un mayor deterioro cognitivo general en pacientes con ERT-HD comparados con pacientes ERT-PD, mientras que otras investigaciones no han confirmado estos hallazgos (Iyasere et al., 2017). Diferentes estudios han evidenciado que un mayor tiempo en HD se asocia con mayor deterioro en pruebas de memoria (Sánchez-Román et al., 2011), atención (Neuman et al., 2018) y funciones ejecutivas (Iyasere et al., 2017; Kalirao et al., 2011; Neuman et al., 2018), así como con mayores tasas de demencia (Wolfgram et al., 2015), y con anomalías cerebrales estructurales más graves en pacientes con ERT-HD comparados con pacientes ERT-PD (Pi et al., 2016).

Respecto a la eficacia dialítica, un bajo Kt/v se ha asociado frecuentemente con deterioro cognitivo severo (Kalaitzidis et al., 2013; Murray et al., 2006), mientras que en otros casos la relación encontrada ha sido la contraria (es decir, a mayor kt/v peor funcionamiento cognitivo) (Giang et al., 2011; Kurella et al., 2010). En cuanto a los parámetros de composición corporal, Costa et al. (2014) observaron peores puntuaciones en velocidad de procesamiento en pacientes con menor peso

intradialítico, y Giang et al. (2011) observaron que los pacientes con ERT-HD con peso más bajo eran más proclives a presentar más comorbilidades y con frecuencia estaban malnutridos, incrementándose así la susceptibilidad al riesgo de desarrollar deterioro cognitivo relacionado con la HD. Respecto al índice de masa corporal (IMC), se ha observado un mejor rendimiento cognitivo en pacientes con ERT-HD con elevado IMC (mayor o igual a 23) (Radić et al., 2011b), concretamente en procesos de memoria de trabajo, orientación visual y pensamiento convergente, al contrario de lo que ocurre en la literatura médica, donde se suele asociar un IMC elevado con deterioro cognitivo en la población normal (Malandrino et al., 2018). Además, las consecuencias tanto neurológicas como neuropsicológicas de la obesidad han sido ampliamente descritas (Prickett et al., 2015; Yang et al., 2018).

En cuanto a parámetros bioquímicos frecuentemente alterados en estos pacientes, diferentes investigaciones han mostrado la relación entre elevados niveles en marcadores inflamatorios (tales como la proteína C reactiva, PCR), con deterioro cognitivo tanto en la población general (Heringa et al., 2014; Stenfors et al., 2017) como en con enfermedad renal crónica (Kurella Tamura et al., 2017) y terminal (Kaltsatou et al., 2016). Otras alteraciones bioquímicas, como elevados niveles de fósforo, se han asociado en estudios previos con deterioro cognitivo en pacientes con ERT-HD (Shavit et al., 2014). Además, son conocidas las asociaciones entre la hiponatremia (bajos niveles de sodio) y el deterioro cognitivo tanto en pacientes con ERT-HD (Fan et al., 2020; Shavit et al., 2014) como en pacientes con ERT-PD (Xu et al., 2015). Aun así, en otras investigaciones, la relación entre parámetros como el calcio, el fósforo y el sodio y el rendimiento neuropsicológico no se ha observado de manera consistente (Costa et al., 2014; Griva et al., 2003).

Otro parámetro bioquímico frecuentemente alterado en los enfermos renales es la creatinina. Se han asociado elevados niveles de creatinina con peor rendimiento cognitivo en pruebas de atención, memoria visual y verbal, tanto en pacientes con enfermedad renal crónica (Elias et al., 2009)

como en pacientes con ERT-HD (Owolabi et al., 2016). Otros parámetros frecuentemente asociados con el rendimiento cognitivo en los pacientes con enfermedad renal es la urea y las toxinas urémicas, en cuyo caso se han encontrado resultados contradictorios. Así, diversas investigaciones han encontrado asociaciones entre elevados niveles de estos parámetros con peor rendimiento cognitivo (Harciares et al., 2012; Lin et al., 2019), mientras que otras investigaciones han encontrado la asociación opuesta a la esperada (a mayor urea, mejor rendimiento cognitivo) (Griva et al. 2003).

Por último, en estudios previos se han observado asociaciones entre parámetros frecuentemente alterados en enfermos renales y relacionados con la anemia, como son la hemoglobina y el hematocrito, y el rendimiento cognitivo. Concretamente, un estudio de Lee et al., (2004) puso de manifiesto que elevados niveles de hematocrito producían mejoras en la ejecución en pruebas de memoria de trabajo y atención en pacientes con ERT-HD. Respecto a la hemoglobina, un estudio de Anwar et al. (2015) mostró asociaciones entre los niveles elevados en la misma con mejoras en memoria de trabajo y funciones ejecutivas en pacientes ERT-HD. También se han observado asociaciones entre niveles bajos en este parámetro con deterioro cognitivo general en pacientes con ERC, ERT-HD y ERT-PD (Kalaitzidis et al., 2013), así como asociaciones positivas de los niveles de hemoglobina con el rendimiento en pruebas de atención, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva en pacientes con ERC y ERT en tratamiento dialítico (Nasser et al., 2012).

Como se ha indicado anteriormente, las investigaciones previas en las que se ha estudiado el rendimiento cognitivo y ejecutivo en pacientes con ERC en tratamiento dialítico presentan una serie de limitaciones, como la utilización de pruebas de cribado cognitivo (Jung et al., 2013; Odagiri et al., 2011; Tiffin-Richards et al., 2014), insuficientes para determinar con exactitud el alcance de los déficits neuropsicológicos que presentan los pacientes. Además, se han encontrado discrepancias en cuanto a los resultados obtenidos en diversas investigaciones que han analizado los efectos agudos del tratamiento dialítico en el rendimiento cognitivo y ejecutivo de estos pacientes, probablemente

debidas a las diferencias en cuanto al momento de la realización de la evaluación neuropsicológica respecto a la recepción del tratamiento (Costa et al., 2014; Griva et al., 2003; Schneider et al., 2015). Así, en algunos estudios previos se ha realizado durante la recepción del tratamiento hemodialítico (Drew et al., 2020; Pereira et al., 2007), con las implicaciones que ello conlleva para el rendimiento cognitivo y ejecutivo debido a los cambios en la perfusión sanguínea (Wolfgram, 2019; Polinder-Bos et al., 2018). También se han observado discrepancias en las investigaciones previas que han analizado las posibles diferencias existentes en cuanto a rendimiento cognitivo y ejecutivo en pacientes con ERC en HD frente a aquellos que se encuentran recibiendo DP. Así, mientras que algunas investigaciones han observado un peor rendimiento en pruebas de atención y funcionamiento ejecutivo (Neuman et al., 2018) así como mayor riesgo de desarrollo de demencia (Wolfgram et al., 2015) en pacientes en HD comparados con pacientes de DP, otros estudios no han encontrado diferencias sistemáticas en el rendimiento comparando ambas modalidades de diálisis en una amplia variedad de dominios cognitivos y ejecutivos (Griva et al., 2003). Y respecto a las asociaciones entre el rendimiento cognitivo y variables clínicas en pacientes con ERC bajo tratamiento dialítico, también se han encontrado resultados contradictorios en estudios previos, relacionados con parámetros relevantes en estos pacientes como la eficacia dialítica (Kt/v) (Kalaitzidis et al., 2013; Murray et al., 2006), los niveles de urea (Griva et al., 2003; Harciarek et al., 2012;) o parámetros de composición corporal (Radić et al., 2011b; Malandrino et al., 2018). Todos estos hallazgos y, especialmente, las contradicciones observadas en los mismos, muestran la necesidad de profundizar en el conocimiento existente en la actualidad en cuanto al rendimiento cognitivo y ejecutivo en estos pacientes, así como en las relaciones entre el rendimiento neuropsicológico y las alteraciones en parámetros clínicos y bioquímicos en los enfermos renales bajo tratamiento dialítico, a fin de aclarar tanto el alcance de los déficits cognitivos y ejecutivos como las asociaciones existentes entre el rendimiento y parámetros clínicos y bioquímicos alterados en estos enfermos.

II. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Capítulo 3

Justificación, objetivos e hipótesis

1. Justificación y objetivo principal

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud en todo el mundo (García-Maset et al., 2022). A día de hoy, se considera una epidemia silenciosa a nivel mundial debido al elevado impacto que tiene en la Salud Pública, unido al desconocimiento de la población general acerca de esta patología (Sociedad Española de Nefrología, 2022). La evolución de la ERC con el paso del tiempo y su avance a lo largo de los estadios en los que se clasifica culmina, en la mayoría de las ocasiones, en el estadio 5, con la recepción por parte del paciente de tratamiento renal sustitutivo, es decir, trasplante o diálisis (hemodiálisis, HD, o diálisis peritoneal, DP). Entre la amplia variedad de complicaciones médicas y trastornos secundarios tanto a la ERC como a la recepción del tratamiento dialítico, estos pacientes suelen referir quejas cognitivas de distinto tipo, fundamentalmente en procesos de memoria, atención y concentración, que a menudo describen como perturbadoras e incapacitantes (Drew et al., 2019; Koushik et al., 2010). Las quejas en los procesos cognitivos y ejecutivos que refieren los enfermos renales han dado lugar a la realización de investigaciones que han tratado de abordar el estudio de su funcionamiento neuropsicológico (Drew et al., 2019; Etgen et al., 2012). Estas investigaciones presentan una serie de limitaciones, como la utilización de pruebas de cribado cognitivo, insuficientes para determinar con exactitud el alcance de los déficits neuropsicológicos que presentan los pacientes (Jung et al., 2013; Odagiri et al., 2011; Tiffin-Richards et al., 2014). Además, se han encontrado discrepancias en cuanto a los resultados obtenidos en los estudios que han analizado los efectos agudos del tratamiento dialítico en el rendimiento cognitivo y ejecutivo de estos pacientes, probablemente debidas a las diferencias en cuanto al momento de la realización de la evaluación neuropsicológica respecto a la recepción del tratamiento (Costa et al., 2014; Griva et al., 2003; Schneider et al., 2015). Así, en algunos estudios previos se ha realizado durante la recepción del tratamiento hemodialítico (Drew et al., 2020; Pereira et al., 2007), con las implicaciones que ello conlleva para el rendimiento cognitivo y ejecutivo debido a los cambios en la perfusión sanguínea (Wolfgram, 2019; Polinder-Bos et al., 2018). También se han

observado discrepancias en las investigaciones previas que han analizado las posibles diferencias existentes en cuanto a rendimiento cognitivo y ejecutivo en pacientes con ERC en HD frente a aquellos que se encuentran recibiendo DP. Así, mientras que algunas investigaciones han observado un peor rendimiento en pruebas de atención y funcionamiento ejecutivo (Neuman et al, 2018) así como mayor riesgo de desarrollo de demencia (Wolfgram et al., 2015) en pacientes en HD comparados con pacientes de DP, otros estudios no han encontrado diferencias sistemáticas en el rendimiento comparando ambas modalidades de diálisis en una amplia variedad de dominios cognitivos y ejecutivos (Griva et al., 2003).

En cuanto a las asociaciones entre el rendimiento cognitivo y variables clínicas en pacientes con ERC bajo tratamiento dialítico, también se han encontrado resultados contradictorios en estudios previos, relacionados con parámetros relevantes en estos pacientes como la eficacia dialítica (Kt/v) (Kalaitzidis et al, 2013; Murray et al., 2006), los niveles de urea (Griva et al., 2003; Harciarek et al., 2012;) o parámetros de composición corporal (Radić et al., 2011b; Malandrino et al., 2018).

En conjunto, los hallazgos observados y, particularmente, las contradicciones y limitaciones metodológicas de los estudios existentes sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con ERC bajo tratamiento de HD o DP, evidencian la necesidad de profundizar en el conocimiento existente en la actualidad en cuanto al rendimiento cognitivo y ejecutivo en estos pacientes, así como en las relaciones entre el rendimiento neuropsicológico y las alteraciones en parámetros clínicos y bioquímicos en los enfermos renales bajo tratamiento dialítico, a fin de aclarar tanto el alcance de los déficits cognitivos y ejecutivos como las asociaciones existentes entre el rendimiento y parámetros clínicos y bioquímicos alterados en estos enfermos. Se hace necesaria, por tanto, la realización de un estudio que controle todas las limitaciones existentes en las investigaciones previas e incluya una batería exhaustiva de evaluación del rendimiento neuropsicológico.

Es en el marco contextual descrito anteriormente donde se justifica la realización de la presente tesis doctoral.

El **objetivo principal** de esta tesis consiste en estudiar el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con ERC bajo tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal, así como los efectos agudos del tratamiento de hemodiálisis en el rendimiento, y su asociación con variables clínicas de tratamiento, composición corporal y de bioquímica frecuentemente alteradas en estos pacientes.

2. Objetivos específicos

Del objetivo general anteriormente descrito se derivan tres **objetivos específicos**:

- I. Primer objetivo: estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico y un grupo de individuos sanos, utilizando para ello una amplia y exhaustiva batería de pruebas para profundizar en el estudio de procesos cognitivos y ejecutivos.

Este objetivo fue dividido, a su vez, en tres objetivos específicos:

1. Objetivo específico 1: examinar y comparar el rendimiento neuropsicológico en procesos de atención, memoria y velocidad de procesamiento en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis comparados con un grupo de individuos sanos.
2. Objetivo específico 2: examinar y comparar el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis comparados con un grupo de individuos sanos.
3. Objetivo específico 3: examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos de memoria y velocidad de procesamiento y en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo diálisis peritoneal, comparados con un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis, y un grupo de individuos sanos.

- II. Segundo objetivo: estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis.

Este objetivo fue dividido, a su vez, en dos objetivos específicos:

1. Objetivo específico 1: estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en procesos cognitivos de atención, memoria y velocidad de procesamiento de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis.
 2. Objetivo específico 2: estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en funciones ejecutivas de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis.
- III. Tercer objetivo: estudiar y analizar las asociaciones existentes entre el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos y ejecutivos y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico.

Este objetivo fue dividido en tres objetivos específicos:

1. Objetivo específico 1: estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento cognitivo en procesos de atención, memoria y velocidad de procesamiento y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis.
2. Objetivo específico 2: estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento en funciones ejecutivas y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis.
3. Objetivo específico 3: estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento cognitivo en procesos de memoria, velocidad de procesamiento y en funciones

ejecutivas, y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo diálisis peritoneal.

Nuestro primer objetivo, estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico en un grupo de pacientes con ERC en tratamiento dialítico (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y un grupo de individuos sanos fue abordado de manera transversal en los tres artículos científicos que componen esta tesis doctoral. En concreto, el primer objetivo específico se abordó mediante el examen del rendimiento neuropsicológico en procesos de atención, memoria y velocidad de procesamiento de un grupo de pacientes con ERC bajo hemodiálisis comparados con un grupo de individuos sanos. Para ello, se llevó a cabo un primer estudio que permitió la realización de un análisis exhaustivo de procesos atencionales, de memoria visual y verbal, así como de velocidad de procesamiento en ambos grupos, comparando además los resultados entre ambos. Este estudio se encuentra enviado a la revista *Medical Science Monitor*, y está íntegramente divulgado en el capítulo 4 de la presente tesis doctoral. El segundo objetivo específico se abordó mediante el examen del rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas de un grupo de pacientes con ERC bajo hemodiálisis, comparados con un grupo de individuos sanos. Con esta finalidad se realizó un segundo estudio en el que se llevó a cabo un análisis exhaustivo de todos los componentes de las funciones ejecutivas (actualización -fluidez, memoria de trabajo y razonamiento-, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones, Verdejo-García y Pérez-García, 2007) en ambos grupos, comparando posteriormente los resultados entre ambos. Este estudio ha sido publicado en la revista *PloS One* (Sánchez-Fernández et al., 2018), y se encuentra divulgado íntegramente en el capítulo 5 de esta tesis doctoral. El tercer objetivo específico se abordó a través del examen del rendimiento cognitivo y ejecutivo en pacientes con ERC bajo tratamiento de diálisis peritoneal, comparados con un grupo de pacientes con ERC bajo tratamiento hemodialítico y un grupo de individuos sanos. Para ello, se realizó un tercer estudio en el que se analizaron procesos cognitivos de memoria verbal y velocidad de procesamiento, así como

procesos ejecutivos de actualización (fluidez verbal y figurativa, memoria de trabajo y razonamiento verbal), control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones en los tres grupos. Este estudio se encuentra enviado a la revista Nefrología, y está íntegramente divulgado en el capítulo 6 de la presente tesis doctoral.

Con respecto al segundo objetivo, estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post hemodiálisis en un grupo de pacientes con ERC bajo tratamiento hemodialítico, cabe indicar que se ha abordado de forma transversal a lo largo de los dos primeros estudios citados anteriormente

En cuanto al tercer objetivo, estudiar y analizar las asociaciones existentes entre el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos y ejecutivos y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal, tanto en pacientes con ERC bajo tratamiento hemodialítico como de diálisis peritoneal, este objetivo fue abordado transversalmente en los tres estudios citados anteriormente.

3. Hipótesis

Las principales hipótesis derivadas de los objetivos anteriormente descritos son:

- I. Los pacientes con ERC bajo hemodiálisis presentarán peor rendimiento neuropsicológico con respecto a los individuos sanos en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, debidos a la uremia y a los elevados niveles de creatinina secundarios a la enfermedad renal.
- II. Los pacientes con ERC que siguen un tratamiento de hemodiálisis presentarán un funcionamiento neuropsicológico más deficitario que los pacientes bajo diálisis peritoneal, y éstos a su vez peor funcionamiento que los individuos sanos.
- III. En la fase pre-diálisis, los pacientes bajo hemodiálisis presentarán peor rendimiento neuropsicológico con respecto a los individuos sanos en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo, debidos a la uremia, la

creatinina y la posible elevada presión sanguínea presente en esta fase. Sin embargo, se espera que en la fase post-diálisis (pasadas en torno a 24 horas después de la sesión de hemodiálisis), se produzca una mejora en dicho rendimiento neuropsicológico.

- IV. Respecto a las variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal, se espera que parámetros de bioquímica directamente relacionados con la enfermedad renal, como la urea o la creatinina, se asocien negativamente con los diferentes índices de rendimiento cognitivo y ejecutivo estudiados. Se espera también que variables clínicas relativas al tratamiento, como los meses en terapia renal sustitutiva, o parámetros de composición corporal, como el índice de masa corporal o el peso seco, se asocien negativamente con el rendimiento neuropsicológico de los pacientes.

Para tener una visión esquematizada de los objetivos e hipótesis, ver Figura 4.

Figura 4

Esquema de objetivos e hipótesis

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con ERC bajo tratamiento de HD y DP, así como los efectos agudos del tratamiento de HD en el rendimiento, y su asociación con variables clínicas de tratamiento, composición corporal y de bioquímica frecuentemente alteradas en estos pacientes.

PRIMER OBJETIVO

Estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico y un grupo de individuos sanos, utilizando para ello una amplia y exhaustiva batería de pruebas para profundizar en el estudio de procesos cognitivos y ejecutivos.

SEGUNDO OBJETIVO

Estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en un grupo de pacientes con ERC bajo HD.

TERCER OBJETIVO

Estudiar y analizar las asociaciones existentes entre el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos y ejecutivos y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con ERC tratamiento dialítico.

OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Examinar y comparar el rendimiento neuropsicológico en procesos de atención, memoria y velocidad de procesamiento en un grupo de pacientes con ERC bajo HD comparados con un grupo de CS.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Examinar y comparar el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes con ERC bajo HD comparados con un grupo de CS.

OBJETIVO ESPECÍFICO 3

Examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en procesos cognitivos de memoria y velocidad de procesamiento y en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes con ERC bajo DP, comparados con un grupo de pacientes con ERC bajo HD y un grupo de CS.

OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en procesos cognitivos de atención, memoria y velocidad de procesamiento de un grupo de pacientes con ERC bajo HD.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en funciones ejecutivas de un grupo de pacientes con ERC bajo HD.

OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento cognitivo en procesos de atención, memoria y velocidad de procesamiento y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con ERC bajo HD.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento en funciones ejecutivas y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con ERC bajo HD.

OBJETIVO ESPECÍFICO 3

Estudiar y analizar las asociaciones entre el rendimiento cognitivo en procesos de memoria, velocidad de procesamiento y en funciones ejecutivas, y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal en un grupo de pacientes con ERC bajo DP.

HIPÓTESIS 1

Los pacientes con ERC bajo HD presentarán peor rendimiento neuropsicológicos significativos con respecto a los CS en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, debidos a la uremia y a los elevados niveles de creatinina secundarios a la enfermedad renal.

HIPÓTESIS 2

Los pacientes que siguen un tratamiento de HD presentarán un funcionamiento neuropsicológico más deficitario que los pacientes bajo DP, y éstos a su vez peor funcionamiento que los CS.

HIPÓTESIS 3

En la fase pre-diálisis, los pacientes bajo HD presentarán peor rendimiento neuropsicológico con respecto a los CS en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo, debidos a la uremia, la creatinina y la posible elevada presión sanguínea presentada en esta fase. Sin embargo, se espera que en la fase post-diálisis (pasadas en torno a 24 horas después de la sesión de HD), se produzca una mejora en el rendimiento neuropsicológico.

HIPÓTESIS 4

Respecto a las variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal, se espera que parámetros de bioquímica directamente relacionados con la enfermedad renal, como la urea o la creatinina, se asocien negativamente con los diferentes índices de rendimiento cognitivo y ejecutivo estudiados. Se espera también que variables clínicas relativas al tratamiento, como los meses en terapia renal sustitutiva, o parámetros de composición corporal, como el índice de masa corporal o el peso seco, se asocien con el rendimiento neuropsicológico de los pacientes.

ESTUDIO 1

Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and association with biochemical, treatment and body composition parameters.

ESTUDIO 2

Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors.

ESTUDIO 3

Alteraciones neuropsicológicas en pacientes bajo diálisis peritoneal: un estudio comparativo con pacientes en hemodiálisis.

ESTUDIO 1

Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and association with biochemical, treatment and body composition parameters.

ESTUDIO 2

Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors.

ESTUDIO 1

Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and association with biochemical, treatment and body composition parameters.

ESTUDIO 2

Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors.

ESTUDIO 3

Alteraciones neuropsicológicas en pacientes bajo diálisis peritoneal: un estudio comparativo con pacientes en hemodiálisis.

III. MEMORIA DE TRABAJOS

Capítulo 4. Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and associations with biochemical, treatment and body composition parameters.

Sánchez-Fernández, M. M., Fernández-Serrano, M., J., Moreno-Salazar, A. S., Quirós-Ganga, P. L. & Reyes del Paso, G. A. (2023). Cognitive deficits in hemodialysis patients: effects of hemodialysis' session and associations with biochemical, treatment and body composition parameters. Medical Science Monitor (submitted).

Received: 2023.03.18

Accepted: 2023.04.17

Available online: 2023.05.30

Published: 2023.06.19

A Case-Control Study of Cognitive Function in Patients with End-Stage Renal Disease Before and After Hemodialysis in Southern Spain

Authors' Contribution:

Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1 **María Mar Sánchez-Fernández**
ACDEFG 2 **María José Fernández-Serrano**
ADEF 3 **Antonio S. Moreno-Salazar**
ABDEF 4 **Pedro L. Quirós-Ganga**
ACDEF 1 **Gustavo A. Reyes del Paso** 

1 Department of Psychology, University of Jaén, Jaén, Spain

2 Department of Methodology for Behavioral Science, University of Granada, Granada, Spain

3 Department of Nephrology, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain

4 Department of Nephrology, Puerto Real University Hospital, Puerto Real, Spain

Corresponding Author:

María Mar Sánchez-Fernández, e-mail: msanfer615@gmail.com

Financial support:

This research was supported by grant [PI-0674-2012] from the Council of Equality, Health, and Social Policy, Junta de Andalucía

Conflict of interest:

None declared

Background:

Cognitive problems are frequent in patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with hemodialysis. However, previous studies used only a single cognitive screening test or a small number of cognitive indices, which is inadequate for an exhaustive evaluation of cognitive deficits. This case-control study aimed to evaluate cognitive function in patients with ESRD before and after hemodialysis at centers in southern Spain, and included analysis of associations between cognitive function and duration of hemodialysis, biochemistry, body composition, and treatment variables.

Material/Methods:

Cognitive performance was evaluated in 42 healthy participants (HPs) and in 43 ESRD patients, before and after hemodialysis. The tests measured verbal and visual memory, sustained/selective attention, and processing speed. The diagnostic criterion for ESRD was a glomerular filtration rate <15 mL/min/1.73 m². Correlation and multiple regression analyses were used to explore the relationships between cognitive and clinical variables, controlling for age, schooling, mood, and blood pressure.

Results:

Scores for verbal memory, sustained/selective attention, and processing speed were lower in patients with ESRD treated with hemodialysis than in HPs, with no between-group differences in visual memory. No acute hemodialysis-specific effect on performance was observed. Several biochemistry variables were associated with performance, both negatively (eg total cholesterol, calcium, and total protein) and positively (eg sodium, phosphorus, and creatinine).

Conclusions:

Patients with ESRD treated with hemodialysis showed cognitive deficits in verbal memory, sustained/selective attention, and processing speed. Performance was not significantly different between tests administered before and after hemodialysis. An adequate diet as well as physical exercise could be useful to improve cognitive performance in this population.

Keywords:

Neuropsychological Tests • Cognitive Dysfunction • Renal Dialysis • Renal Insufficiency, Chronic

Full-text PDF:

<https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/940409>



4427



1



3



77



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher

**Capítulo 5. Executive function in end-stage renal disease:
Acute effects of hemodialysis and associations with clinical
factors.**

Sánchez-Fernández, M. M., Reyes del Paso, G. A., Gil-Cunquero, J. M. & Fernández-Serrano, M. J.
(2018). PloS One, 13(9), e0203424.
DOI: 10.1371/journal.pone.0203424

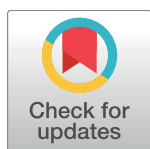
RESEARCH ARTICLE

Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors

María del Mar Sánchez-Fernández^{1*}, Gustavo A. Reyes del Paso¹, José Manuel Gil-Cunquero², María José Fernández-Serrano¹

1 Department of Psychology, University of Jaén, Jaén, Spain, **2** Department of Nephrology, Jaén Hospital Complex, Jaén, Spain

* mmsanche@ujaen.es



Abstract

Objective

There is evidence of cognitive impairment in patients with end-stage renal disease in hemodialysis (ESRD-HD). However, few studies have exhaustively analyzed executive functions (EFs) in this population, especially considering the influence of a wide range of clinical variables. This study analyzes performance in different EF components in ESRD-HD patients compared to a group of healthy controls (HCs), in addition to the acute effects of HD and the associations of cognitive performance with clinical variables.

Method

EFs were evaluated pre- and post-HD in 43 ESRD-HD patients and 42 HCs, using a battery of tests designed to assess EF domains. Age, schooling, mood and blood pressure were statistically controlled. Associations between performance and clinical factors were computed by correlations and hierarchical multiple regression analyses.

Results

The performance of the ESRD-HD patients was significantly lower than that of HCs in all the EF domains except for planning. Group differences were marginally significant for reasoning. HD produced no acute changes in global performance, with improvements seen only in inhibition and working memory. EF scores were positively associated with total number of months previously transplanted, body mass index (BMI), dry weight, and levels of hemoglobin, albumin, ferritin, calcium, phosphorus, sodium, urea, and creatinine.

Conclusions

Global EF functioning was lower in ESRD-HD patients than in HCs. No major acute HD-related EF changes were detected. These findings underline the importance of an adequate nutritional status for maintaining executive functioning in ESRD-HD patients.

OPEN ACCESS

Citation: Sánchez-Fernández MdM, Reyes del Paso GA, Gil-Cunquero JM, Fernández-Serrano MJ (2018) Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors. PLoS ONE 13(9): e0203424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424>

Editor: Zhanjun Jia, University of Utah School of Medicine, UNITED STATES

Received: April 8, 2018

Accepted: August 21, 2018

Published: September 4, 2018

Copyright: © 2018 Sánchez-Fernández et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The anonymized primary data of the study has been made available to the public at the Open Science Framework: <https://osf.io/jqf69/>.

Funding: This research was supported by grant PI-0674-2012 from the Council of Equality, Health, and Social Policy, Junta de Andalucía. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Capítulo 6. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes bajo diálisis peritoneal: un estudio comparativo con pacientes en hemodiálisis

Sánchez-Fernández, M. M., Reyes del Paso, G. A., Quirós-Ganga, P. L., Moreno-Salazar, A. S. & Fernández-Serrano, M., J. (2023). Alteraciones neuropsicológicas en pacientes bajo diálisis peritoneal: un estudio comparativo con pacientes en hemodiálisis. Nefrología (submitted).



Original article

Neuropsychological impairments in patients undergoing peritoneal dialysis treatment

María del Mar Sánchez-Fernández^{a,*}, Gustavo A. Reyes del Paso^a, Pedro L. Quirós-Ganga^b, Antonio S. Moreno-Salazar^c, María José Fernández-Serrano^d^a Departamento de Psicología, Universidad de Jaén, Jaén, Spain^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, Spain^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain^d Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Universidad de Granada, Granada, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 March 2023

Accepted 14 September 2023

Available online xxx

Keywords:

Executive functions

Cognitive impairment

Neuropsychological assessment

Peritoneal dialysis

Haemodialysis

Chronic kidney disease

ABSTRACT

Background: Patients with chronic kidney disease on hemodialysis (HD) often have cognitive deficits. However, there are few studies that have examined the neuropsychological impairments of patients receiving peritoneal dialysis (PD).

Methods: Executive functions, processing speed and verbal memory were assessed in 27 PD patients, 42 HD patients, and 42 healthy participants (HP). Systolic blood pressure and total time on renal replacement therapy (RRT) were controlled statistically. Associations between performance and clinical factors were analyzed using correlations and multiple regression.

Results: The DP group showed better performance compared to the HD group in verbal fluency, working memory, cognitive flexibility, planning and decision making. The DP group showed worse execution than the HP group in verbal inhibition and memory. Executive function scores were positively associated with total months on PD, total months on RRT, total months on HD, albumin, total cholesterol, and phosphorus, and negatively with ferritin.

Conclusion: Global executive functioning was more optimal in PD patients than in HD patients. The results show the positive effect of PD on executive functions, which must be taken into account when choosing the TRS. The associations observed between biochemical factors and performance show the importance of maintaining an adequate nutritional status in these patients.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Alteraciones neuropsicológicas en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal

RESUMEN

Palabras clave:

Funciones ejecutivas

Deterioro cognitivo

Evaluación neuropsicológica

Diálisis peritoneal

Hemodiálisis

Enfermedad renal crónica

Objetivo: Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis (HD) suelen presentar déficits cognitivos. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan examinado el funcionamiento neuropsicológico de los pacientes que reciben diálisis peritoneal (DP).

Método: Se evaluaron las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria verbal en 27 pacientes en DP, 42 pacientes en HD y 42 participantes sanos (PS). La presión sanguínea sistólica y el tiempo total en terapia renal sustitutiva (TRS) se controlaron estadísticamente. Las asociaciones entre el rendimiento y los factores clínicos se analizaron mediante correlaciones y regresión múltiple.

Resultados: El grupo DP presentó mejor ejecución respecto al grupo HD en fluidez verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones. El grupo DP presentó peor ejecución que el grupo PS en inhibición y memoria verbal. Las puntuaciones en funciones ejecutivas se asociaron positivamente con los meses totales en DP, los meses totales en TRS, los meses totales en HD, la albúmina, el colesterol total y el fósforo, y negativamente con la ferritina.

* Corresponding author.

E-mail address: mmsanche@ujaen.es (M.d.M. Sánchez-Fernández).

Conclusión: El funcionamiento ejecutivo global fue más óptimo en los pacientes en DP que en los pacientes en HD. Los resultados muestran el efecto positivo de la DP sobre las funciones ejecutivas, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de la elección de la TRS. Las asociaciones observadas entre factores bioquímicos y rendimiento muestran la importancia de mantener un adecuado estado nutricional en estos pacientes.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem.¹ Worldwide, the prevalence of CKD stands at 759 cases per million people.² The use of peritoneal dialysis (PD) as renal replacement therapy (RRT) for its treatment is increasing in recent years compared to haemodialysis (HD), although only 5% of patients are currently on RRT.³ PD has greater clinical, social and economic benefits compared to HD, such as good maintenance of residual kidney function, better employability, a more optimal transition to kidney transplantation without significantly altering the patient's lifestyle, and greater autonomy, independence and privacy in treatment.^{4,5}

The existence of cognitive impairment has been widely described in HD patients.^{6–10} Some studies have also shown the presence of this condition in people on PD.¹¹ Some studies that have compared cognitive performance between PD and HD subjects have found better performance in PD patients,¹² in attention processes and processing speed,^{8,10,13,14} executive functions and memory,¹⁴ with the latter being the cognitive component most commonly affected in people on dialysis.^{15,16} A recent meta-analysis¹⁷ suggests that patients on PD have lower rates of cognitive impairment than those on HD. However, other studies have found no significant differences in cognitive performance, for example, in attention and concentration, verbal and visual memory and psychomotor speed.^{16,18} The above analyses suggest that results may vary depending on the cognitive domain tested.

The present study focuses particularly on executive functions, which are involved in the generation, monitoring, regulation, execution and readjustment of behaviours necessary for the achievement of complex goals, especially those requiring a creative and novel response.^{19,20} Following the model of Verdejo-García et al.,²¹ executive functions include the following domains: updating (working memory, fluency and reasoning), inhibitory control, cognitive flexibility, planning and decision-making. Although the impairment of executive functions in renal patients is lower compared to that of other cognitive domains such as memory or attention, more than 50% of dialysis patients experience impairments in executive functioning.¹⁶

Regarding the course of cognitive impairment in renal patients on dialysis, Neumann et al.²² reported improvements in attention and executive functions in patients on PD compared to those on HD after one year of dialysis treatment. As far as the risk of developing dementia is concerned, it has been observed that subjects on PD show a lower risk than those on HD.²³

Regarding clinical variables related to cognitive performance in PD patients, Griva et al.¹⁸ found negative associations between cognitive performance and CKD severity, and positive associations between performance, dialysis adequacy and biochemical variables such as calcium, phosphorus and urea in a mixed group of HD and PD subjects. In the case of urea, relationships were observed in the opposite direction to that expected, i.e. better performance on executive functioning tests linked to higher levels of urea. This positive association has recently been confirmed in HD patients.⁷ However, these results contradict other research in which urea was negatively related to cognitive performance.²⁴ Concerning other parameters, Radić et al.²⁵ observed positive relationships between calcium levels and psychomotor performance, regardless of the patient's dialysis modality.

The inconsistent results found in previous research may be due to the fact that most studies on cognitive performance in PD patients have used screening tests and/or a small number of cognitive scores,^{18,22,25} insufficient to determine the neuropsychological profile of the subjects and to analyse deficits in detail.^{26,27} Moreover, the sample in some of these studies included people on PD with a previous history of neurological/cerebrovascular disease or drug abuse.²² This poses important limitations in the study of cognitive performance, given the demonstrated existence of impaired cognitive function in individuals with cerebrovascular disease²⁸ and drug abuse.²⁹

In this context, the aims of the present study were: (a) to assess the neuropsychological performance in verbal memory, processing speed and executive functions of PD patients, in comparison with those in HD and healthy individuals matched on sociodemographic variables, and (b) to assess the associations between neuropsychological performance and clinical and biochemical variables of PD subjects.

Method

Participants

The study included 27 patients with CKD on PD (10 on continuous ambulatory PD and 17 on automated PD), 42 people with CKD on HD and 42 healthy participants (HP) as a control group (CG). Inclusion criteria for the PD and HD groups were: (1) receiving PD or HD treatment for at least three months prior to the study; (2) receiving PD treatment (automated or continuous ambulatory) for the PD group, or three weekly HD sessions, each of four hours, for the HD group; (3) absence of neurological, infectious or systemic disorders, or traumatic brain injury; (4) absence of previous psychiatric diagnosis and drug abuse; and (5) absence of severe auditory and/or visual pathologies. The selection criteria for the CG were the same as for the PD and HD groups, except for criteria 1 and 2. The three groups were similar in terms of age and years of schooling (Table 1). All participants were native Spanish speakers.

Neuropsychological assessment

The following tools were used to assess cognitive processes:

- none- Verbal memory: Spanish version³⁰ of the *California Verbal Learning Test*.³¹ It consists of reading to participants a list of words (shopping list A) to be remembered immediately, over five trials. Next, an interference list (shopping list B) is presented, followed by short-term recall of list A, long-term recall of list A, and finally a 44-item list is shown for discrimination of the words belonging to list A. We used as dependent variables the short-term free recall of the Spain-Complutense Verbal Learning Test (TAVEC RLCP), the long-term free recall (TAVEC RLLP), and the total number of words recalled in the set of five trials (TAVEC RIAT).
- none- Processing speed: we used the execution times (seconds) of conditions 1 and 2 of the *Five Digit Test* (5 DT).³² This test consists of four conditions, each of which holds a series of 50 boxes, each containing between one and five asterisks or digits. In condition 1 (reading), the participant must name

IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Capítulo 7

Discusión

El principal objetivo de esta tesis doctoral fue estudiar el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis y diálisis peritoneal, su asociación con variables clínicas de tratamiento, composición corporal y de bioquímica frecuentemente alteradas en estos pacientes, así como los efectos agudos del tratamiento de hemodiálisis en el rendimiento. A través de la revisión de la literatura científica realizada al comienzo de nuestra investigación, comprobamos la presencia de un peor rendimiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente relevante en aquellos que se encontraban recibiendo tratamiento dialítico de hemodiálisis. Observamos también que algunas investigaciones previas habían descrito que los pacientes con enfermedad renal crónica que recibían tratamiento de diálisis peritoneal presentaban también déficits cognitivos, y que éstos eran de menor alcance que los observados en pacientes bajo hemodiálisis. Además, observamos que, en el caso de los pacientes bajo hemodiálisis, tras la recepción del tratamiento dialítico se producían cambios en el rendimiento neuropsicológico, que parecía mejorar. Se observaban, por otra parte, asociaciones negativas entre el rendimiento neuropsicológico y parámetros de bioquímica alterados en los enfermos renales, como la urea y la creatinina. Sin embargo, a pesar de todo ello, observamos que la mayoría de los estudios previos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis y diálisis peritoneal habían utilizado pruebas de cribado cognitivo, insuficientes para conocer con exactitud el alcance de las alteraciones neuropsicológicas descritas, además de la existencia de discrepancias en cuanto a los efectos agudos del tratamiento hemodialítico. Tampoco estaba clara la asociación existente entre el rendimiento neuropsicológico y parámetros clínicos relevantes en los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal, como la eficacia dialítica (Kt/V), parámetros de bioquímica indicadores del estado nutricional, como la albúmina, o de inflamación, como la ferritina. Teniendo como referentes los hallazgos previos observados, dirigimos la presente investigación a la consecución de una serie de objetivos, que pueden resumirse fundamentalmente en tres: (i) estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con

enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico y un grupo de individuos sanos, utilizando para ello una amplia y exhaustiva batería de pruebas para profundizar en el estudio de procesos cognitivos y funciones ejecutivas; (ii) estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico pre-post tratamiento en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis; y (iii) estudiar y analizar las asociaciones existentes entre el rendimiento neuropsicológico y variables clínicas, bioquímicas y de composición corporal, en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico.

En relación a nuestro primer objetivo, éste fue dividido en tres objetivos específicos, que se corresponden con los tres estudios que forman parte de esta tesis doctoral. El primer estudio consistió en comparar el rendimiento cognitivo en procesos de memoria, atención y velocidad de procesamiento de un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis con un grupo de individuos sanos. Los resultados, de acuerdo a nuestra hipótesis, mostraron que el rendimiento cognitivo en memoria verbal, atención sostenida y dividida y velocidad de procesamiento era inferior en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis que en los individuos sanos. En relación al segundo estudio, consistió en comparar el funcionamiento ejecutivo en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico con un grupo de individuos sanos. Los resultados también pusieron de manifiesto un menor funcionamiento ejecutivo global en los pacientes bajo hemodiálisis que en los individuos sanos. En cuanto al tercer estudio, éste consistió en evaluar el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas, así como en procesos de memoria verbal y velocidad de procesamiento, en un grupo de pacientes con ERC en tratamiento de DP, en comparación con un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo HD y un grupo de individuos sanos. Los resultados obtenidos revelaron un mejor funcionamiento ejecutivo de los pacientes bajo diálisis peritoneal en comparación con los pacientes que se encontraban en tratamiento hemodialítico, así como un peor rendimiento de los pacientes bajo diálisis peritoneal con respecto a los individuos sanos en algunos de los dominios cognitivos y ejecutivos evaluados.

En cuanto a nuestro segundo objetivo, este se dividió en dos objetivos específicos, que fueron abordados de manera transversal en los dos primeros estudios que conforman esta tesis doctoral. Respecto al primer objetivo específico, estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico en procesos de memoria, atención y velocidad de procesamiento pre-post hemodiálisis, nuestros resultados no mostraron efectos agudos del tratamiento hemodialítico sobre el rendimiento de los pacientes en estas funciones. En cuanto al segundo objetivo específico, estudiar y comparar el rendimiento neuropsicológico en las funciones ejecutivas pre-post hemodiálisis, nuestros hallazgos mostraron que la hemodiálisis no producía cambios significativos en el funcionamiento ejecutivo global, observándose mejor rendimiento post-tratamiento sólo en procesos de inhibición y memoria de trabajo.

Finalmente, en relación con nuestro tercer objetivo, este fue dividido a su vez en tres objetivos específicos, abordados de manera transversal en los tres estudios que conforman esta tesis doctoral. Así, en los tres estudios realizados, se observaron asociaciones positivas entre el rendimiento neuropsicológico con parámetros de composición corporal como el índice de masa corporal y el peso seco, parámetros de bioquímica como la hemoglobina, el sodio, el fósforo y la albúmina, así como con variables de tratamiento como los meses totales de trasplante previo, los meses totales pasados en terapia renal sustitutiva, y los meses bajo tratamiento de diálisis peritoneal. Se observaron también asociaciones negativas con variables de tratamiento concretamente, con los meses en hemodiálisis, parámetros de composición corporal como el porcentaje de grasa y parámetros de bioquímica como la ferritina. En lo que respecta a parámetros de bioquímica, como la urea, la creatinina o el colesterol total, se obtuvieron resultados contradictorios. En este sentido, en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis, tanto la urea como la creatinina se asociaron positivamente con el rendimiento en procesos cognitivos y funciones ejecutivas. En la misma línea, en cuanto al colesterol total, nuestros resultados muestran que este parámetro se asocia de forma negativa con el rendimiento cognitivo en memoria verbal pacientes bajo tratamiento hemodialítico, y de forma positiva con

índices de funcionamiento ejecutivo (fluidez y planificación) en pacientes bajo tratamiento de diálisis peritoneal. Por último, en lo relativo a variables clínicas relevantes en el tratamiento de los pacientes bajo tratamiento dialítico, la eficacia dialítica o Kt/V no se asoció con el rendimiento neuropsicológico de estos pacientes.

Estos hallazgos, en su conjunto, suponen una serie de implicaciones tanto a nivel teórico como clínico que detallaremos a continuación.

1. Implicaciones teóricas

En lo relativo a las implicaciones teóricas derivadas del primer estudio, los resultados pusieron de manifiesto un peor rendimiento de los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis en procesos cognitivos. Estos hallazgos confirman investigaciones previas en estos pacientes en las que se han observado alteraciones en procesos de atención (Anwar et al., 2015; Post et al., 2012), memoria verbal y visual (Murray et al., 2006) y velocidad de procesamiento (Anwar et al., 2015; Murray et al., 2006; Post et al., 2012). En lo que respecta a los efectos agudos del tratamiento de hemodiálisis, en la evaluación realizada después de la recepción del mismo, no se observaron efectos agudos del mismo en el rendimiento neuropsicológico, y por ello, nuestra hipótesis acerca de que la hemodiálisis produciría una mejora en el rendimiento neuropsicológico fue rechazada. En contraste con estos hallazgos, estudios previos han observado mejoras post-HD en procesos de atención, memoria verbal y visual y velocidad de procesamiento en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis comparando las evaluaciones realizadas antes (1 ó 2 horas antes) y después (19 ó 24 horas) del mismo (Griva et al., 2003, Schneider et al., 2015). Las discrepancias observadas entre nuestros hallazgos y los estudios previos respecto al efecto agudo del tratamiento de hemodiálisis pueden tener varias explicaciones, como el uso de pruebas de evaluación distintas a las utilizadas en nuestro estudio, las diferencias en el nivel educativo entre los grupos de pacientes y de individuos sanos en otras investigaciones (Schneider et al., 2015), o la duración de la enfermedad renal de los pacientes en los

diferentes estudios. Así, comparados con los pacientes que participaron en los estudios de Griva et al. (2003) y Schneider et al. (2015), nuestros pacientes tuvieron una mayor duración del tratamiento de hemodiálisis (alrededor de un año más de media). Esto podría sugerir que, en los pacientes con una historia más larga de enfermedad renal, expuestos durante más tiempo a niveles elevados de uremia y a técnicas de tratamiento invasivas para el sistema vascular tales como la hemodiálisis, se podrían producir cambios permanentes en determinados procesos cognitivos. Además, una vez alcanzado un determinado momento de la enfermedad renal, el tratamiento de hemodiálisis podría no ser suficiente para producir mejoras en los procesos cognitivos mediante la eliminación de sustancias como la urea, por lo que la hemodiálisis sólo produciría mejoras en el rendimiento cognitivo si es utilizada durante un corto periodo de tiempo. Por ello, es necesario realizar más investigaciones en este sentido, con muestras de pacientes que difieran en la duración de la enfermedad renal y del tratamiento de hemodiálisis, a fin de dilucidar esta hipótesis. Relacionado con esta última hipótesis, los resultados de nuestro primer estudio mostraron que un mayor periodo de tiempo bajo tratamiento hemodialítico se asociaba con peor rendimiento en pruebas de memoria verbal. Estos hallazgos confirman investigaciones previas en las que se ha observado un mayor deterioro en memoria (Sánchez-Román et al., 2011), mayores tasas de deterioro cognitivo (Ozcan et al., 2015) y demencia (Wolfgram et al., 2015), así como anormalidades en la estructura cerebral más severas (Pi et al., 2016) en pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico comparados con pacientes bajo tratamiento de diálisis peritoneal. Por otro lado, un mayor número de trasplantes se asoció con mayor velocidad de procesamiento, confirmando estudios previos en los que se han encontrado mejoras en el rendimiento cognitivo en pacientes trasplantados comparados con pacientes en hemodiálisis (Anwar et al., 2015; Dixon et al., 2016; Griva et al., 2006; Harciarek et al., 2009), así como una mayor integridad de la sustancia blanca en áreas cerebrales asociadas con memoria y funciones ejecutivas (Gupta et al., 2016). De acuerdo con estos datos, las alteraciones cognitivas y cerebrales podrían depender de la modalidad de terapia renal sustitutiva y podrían ser parcialmente

reversibles. Respecto a los parámetros de composición corporal, un mayor porcentaje de agua se asoció con una reducción de la memoria verbal, mientras que un mayor índice de masa corporal y mayor peso seco se asociaron positivamente con mejoras en procesos de atención. En línea con estos resultados, en estudios previos se ha observado peor rendimiento cognitivo en pacientes con menor peso intradialítico (Costa et al., 2014), así como mejor rendimiento cognitivo en pacientes con índice de masa corporal superior a 23 (Radic et al., 2011b). Estos hallazgos podrían deberse a que los pacientes con menor peso probablemente presentan más comorbilidades y a menudo están peor nutridos, incrementándose así la susceptibilidad a la toxicidad relacionada con la hemodiálisis y el riesgo de deterioro cognitivo. En cuanto a los parámetros de bioquímica, el colesterol total se asoció negativamente con el rendimiento en memoria verbal, confirmando hallazgos previos en los que se ha asociado con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer (Toro et al., 2014), y niveles bajos de este parámetro predijeron mejoras en funciones cognitivas de ancianos con deterioro cognitivo (Suzuki et al., 2013). Además, en pacientes con hipercolesterolemia familiar se ha observado un pobre rendimiento en tareas de memoria y funciones ejecutivas (Ariza et al., 2016; Zambón et al., 2010). Por otro lado, el fósforo se asoció positivamente con índices de memoria, atención y velocidad de procesamiento, mientras que Shavit et al. (2014) encontraron resultados opuestos a nuestros hallazgos en pacientes bajo tratamiento hemodialítico. Es posible que, en nuestro caso, los elevados niveles de este parámetro estén reflejando un estado nutricional superior en los pacientes, ya que el fósforo se caracteriza por ser no sólo un parámetro de inflamación sino también un marcador del estado nutricional. El sodio también se asoció positivamente con el rendimiento cognitivo, concretamente con mejor rendimiento en memoria visual, confirmando estudios previos en los que la hiponatremia se había asociado con deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento hemodialítico (Shavit et al., 2014; Fan et al., 2020), mientras que la corrección de los niveles alterados de este parámetro se ha asociado previamente con mejoras en el rendimiento cognitivo en pacientes ancianos (Soiza et al., 2014). Por último, no se observaron asociaciones entre el rendimiento cognitivo

y parámetros de bioquímica como la urea (Griva et al., 2003), la hemoglobina (Anwar et al., 2015; Kalaitzidis et al., 2013; Nasser et al., 2012) y el hematocrito (Lee et al., 2004), frecuentemente asociados al rendimiento en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis. Además, la creatinina se asoció positivamente con el rendimiento en atención y velocidad de procesamiento, al contrario de lo esperado de acuerdo con estudios previos (Elias et al., 2009; Owolabi et al., 2016). Finalmente, no se observaron asociaciones entre el rendimiento cognitivo y la eficacia dialítica (Kt/V) (Giang et al., 2011), una variable de tratamiento que en estudios previos se ha asociado con el desempeño en dominios cognitivos (Kalaitzidis et al., 2013; Murray et al., 2006).

En referencia a las implicaciones de nuestro segundo estudio, los resultados pusieron de manifiesto un peor rendimiento de los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico con respecto a los individuos sanos en funciones ejecutivas. Estos hallazgos, que muestran la presencia de deterioro ejecutivo en los pacientes bajo hemodiálisis, están en la línea de nuestro primer estudio, y además confirman investigaciones previas en las que se ha observado un peor funcionamiento ejecutivo en procesos de fluidez verbal (Harciares et al., 2012; Post et al., 2012), memoria de trabajo (Anwar et al., 2015; Costa et al., 2014), control inhibitorio (Murray et al., 2006; Post et al., 2012), flexibilidad cognitiva (Anwar et al., 2015; Post et al., 2012) y razonamiento (Pereira et al., 2007) en pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico comparados con individuos sanos. Respecto a los hallazgos que muestran un peor rendimiento en la toma de decisiones en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico comparados con los individuos sanos, no se encontraron estudios previos en los que se examinara este dominio ejecutivo. En cuanto a las estrategias de planificación, no observamos diferencias significativas entre el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis en comparación con el grupo de individuos sanos, confirmándose así resultados previos (Schneider et al., 2015). En cuanto al efecto agudo de la hemodiálisis sobre el funcionamiento ejecutivo, se observó un mejor rendimiento post-HD en control inhibitorio y memoria de trabajo (Schneider et al., 2015), confirmándose así sólo parcialmente nuestra

hipótesis previa, ya que no se produjeron mejoras funcionamiento ejecutivo global en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico post diálisis. En cuanto a las asociaciones observadas entre funciones ejecutivas y variables clínicas y bioquímicas, la toma de decisiones se asoció positivamente con el número total de meses que el paciente había estado previamente trasplantado. En este sentido, estudios previos han mostrado un mejor rendimiento cognitivo (Griva et al., 2006; Harciarek et al., 2009) y ejecutivo (Radić et al., 2011d) en pacientes con enfermedad renal crónica trasplantados comparados con pacientes bajo tratamiento hemodialítico, e incluso se han observado mejoras post-trasplante en memoria y funciones ejecutivas en pacientes que previamente habían estado en tratamiento de hemodiálisis (Gupta et al., 2016). Estos datos sugieren que las alteraciones observadas tanto a nivel cognitivo como en la estructura cerebral en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis son, al menos, parcialmente reversibles, y en algún grado dependen de la modalidad de terapia de reemplazo renal administrada. En lo referente a los parámetros de composición corporal, de nuevo el peso seco y el índice de masa corporal se asociaron positivamente con el rendimiento, como ya observamos en el primer estudio. En este caso, ambos se asociaron con memoria de trabajo, confirmando investigaciones anteriores (Giang et al., 33; Radić et al., 2011b). Otro parámetro indicador del estado nutricional en estos pacientes, la albúmina, se asoció positivamente con el rendimiento en memoria de trabajo, en la línea de estudios previos (Radić et al., 2011b). Los niveles de fósforo y calcio se asociaron positivamente con índices de memoria de trabajo, confirmandose así tanto los resultados obtenidos en nuestro primer estudio como los hallazgos en investigaciones previas (Griva et al., 2003). El sodio se asoció con mejor rendimiento en pruebas de memoria de trabajo, confirmando nuestros resultados anteriores, así como investigaciones previas que reflejaron los efectos negativos de la hiponatremia en el rendimiento cognitivo (Costa et al., 2014) y ejecutivo (Shavit et al., 2014). Respecto a la ferritina, se asoció inversamente con el control inhibitorio. Diversas investigaciones en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis han asociado estados inflamatorios crónicos, caracterizados por déficits de hierro, con niveles elevados de ferritina

sérica (Cortese et al., 2014), por lo que nuestros hallazgos podrían estar reflejando la presencia de un estado inflamatorio en los pacientes dados los elevados niveles que presentaban en este parámetro. En lo referente a la urea, nuestros hallazgos fueron contrarios a lo hipotetizado, ya que ésta se asoció positivamente con memoria de trabajo y razonamiento. Griva et al. (2003) también encontraron en un estudio previo resultados similares respecto a un mejor rendimiento con niveles elevados de urea. Aun así, los efectos negativos de la uremia en el rendimiento cognitivo están bien documentados (Gelb et al., 2008; Koushik et al., 2010; Thornton et al, 2007). En conclusión, la contribución de la urea al funcionamiento ejecutivo en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico parece no estar clara, y resulta probable que su influencia en el rendimiento esté mediada por otras variables bioquímicas, clínicas y nutricionales. Respecto al Kt/V (eficacia dialítica), no se observaron asociaciones entre esta variable y el rendimiento, como ocurrió en nuestro primer estudio.

Por último, en cuanto a las implicaciones teóricas del tercer estudio, los resultados obtenidos muestran que los pacientes con enfermedad renal crónica bajo diálisis peritoneal presentan mejor rendimiento neuropsicológico que los pacientes bajo tratamiento hemodialítico, concretamente en procesos de fluidez, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación y toma de decisiones. Estos resultados confirman estudios previos en los que se ha observado un mejor rendimiento ejecutivo en pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal comparados con pacientes bajo hemodiálisis (Kalirao et al., 2011; Newman et al., 2018; Tian et al., 2019). No se observaron diferencias entre ambos grupos en razonamiento verbal, control inhibitorio ni en velocidad de procesamiento, y las diferencias entre ambos grupos en memoria verbal fueron sólo marginalmente significativas. Por otro lado, cuando se comparó el rendimiento de los pacientes en diálisis peritoneal con los individuos sanos, los pacientes presentaron un peor rendimiento neuropsicológico en control inhibitorio y memoria verbal. Resultados parcialmente similares obtuvieron Radić et al. (2011c), que no observaron diferencias significativas en el rendimiento neuropsicológico entre pacientes en diálisis peritoneal y controles sanos en procesos de memoria de trabajo y atención. En cuanto a las

asociaciones entre el rendimiento neuropsicológico y factores clínicos, el tiempo transcurrido desde el comienzo de la terapia renal sustitutiva (diálisis y trasplante) se asoció con algunas variables de rendimiento cognitivo y ejecutivo. Así, el número total de meses en diálisis peritoneal se asoció a una mayor flexibilidad cognitiva, y el número total de meses en terapia renal sustitutiva se asoció positivamente con fluidez verbal y flexibilidad cognitiva. Estos resultados son congruentes con los obtenidos por investigaciones previas en las que se han observado mejoras del rendimiento en funciones ejecutivas respecto a la evaluación realizada en la línea base, en pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento de diálisis peritoneal, pasados un año (Neumann et al., 2018) o dos Zhang et al. (2018) desde la primera evaluación, así como entre seis y tres meses, respectivamente, desde el comienzo de la recepción del tratamiento cuando se realizó la misma. Sin embargo, otras investigaciones han observado resultados opuestos a estos. Así, Gamage et al. (2022) observaron en pacientes bajo diálisis peritoneal peor rendimiento cognitivo en pruebas de cribado cognitivo tras doce meses desde el inicio de la terapia. Estas diferencias entre los estudios pueden ser debidas a la limitada capacidad de las pruebas de cribado utilizadas para identificar el deterioro cognitivo y ejecutivo en dominios específicos (Li et al., 2016). Estos resultados se podrían explicar por la existencia de una menor probabilidad de elegir diálisis peritoneal en pacientes que presenten deterioro cognitivo previo (Harhay et al., 2018), lo que implicaría tasas más elevadas de deterioro neuropsicológico en los pacientes en hemodiálisis respecto a los pacientes que se encuentran en tratamiento de diálisis peritoneal. Otros estudios atribuyen a otros factores este mejor rendimiento en los pacientes de diálisis peritoneal respecto a los que se encuentra en tratamiento hemodialítico, como una mayor estabilidad hemodinámica y mejores resultados clínicos a consecuencia de la preservación de la función renal residual en los pacientes de diálisis peritoneal frente a los pacientes de hemodiálisis (Ali et al., 2021; Iyasere et al., 2017). Por último, otros estudios proponen que las mejoras en el rendimiento de los pacientes bajo diálisis peritoneal en comparación con los pacientes bajo tratamiento hemodialítico pueden ser debidas a la mejor calidad de vida de los pacientes de diálisis

peritoneal al disponer de más tiempo para la realización de actividades que inciden positivamente en ésta, tales como la realización de actividad física y el desempeño de un puesto de trabajo, mientras que los pacientes bajo hemodiálisis generalmente presentan más limitaciones en este sentido, ya que tienen que pasar más tiempo recibiendo el tratamiento dialítico (Chuasuwat et al., 2020). El número total de meses en tratamiento hemodialítico se asoció con mayor velocidad de procesamiento. En este sentido, Dixon et al. (2016) observaron mejoras en el rendimiento en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo en pacientes después de recibir hemodiálisis durante doce meses. En la misma línea, O'Lone et al. (2016) observaron mejor rendimiento en procesos de atención y memoria en pacientes bajo tratamiento hemodialítico comparados con pacientes con enfermedad renal crónica que no estaban recibiendo terapia renal sustitutiva. No obstante, la hemodiálisis se ha asociado tradicionalmente a una mayor prevalencia de deterioro cognitivo y riesgo de demencia (Drew et al., 2019; Wolfgram et al., 2015), por lo que el uso de test de cribado cognitivo, con escasa capacidad para examinar con exactitud el alcance de los déficits neuropsicológicos, podría explicar en parte las diferencias entre estos resultados (Lee et al., 2018) y los observados en nuestro estudio. Respecto a los parámetros de composición corporal, el porcentaje de grasa se asoció inversamente con la memoria de trabajo. Estos resultados están en la línea de nuestros resultados en los estudios 1 y 2, y confirman además estudios previos en los que se ha observado la interacción existente entre la obesidad y el deterioro cognitivo, postulándose el posible incremento que la primera puede provocar en la progresión de la enfermedad renal crónica (Lu et al., 2022). Además, la obesidad se ha asociado con el desarrollo de depresión en pacientes con enfermedad renal crónica (Kogon et al., 2019), y un índice de masa corporal elevado se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad en pacientes bajo diálisis peritoneal (Hwang et al., 2019). Asimismo, la mala alimentación y la obesidad se asocian con deterioro cognitivo y con mayor riesgo de desarrollo de demencia en la población general (Leigh et al., 2020). De este modo, la obesidad podría causar alteraciones cognitivas mediante procesos inflamatorios (Miller et al., 2014). En cuanto a los parámetros de bioquímica, la albúmina se asoció

positivamente con el control inhibitorio, corroborando así los hallazgos del estudio 2 además de investigaciones previas en las que niveles bajos en este parámetro se han asociado con deterioro cognitivo y ejecutivo en pacientes bajo diálisis peritoneal (Zhang et al., 2018). Estos resultados ponen de manifiesto la relación existente entre el rendimiento cognitivo y el estado nutricional en la enfermedad renal crónica (Radić et al., 2011b). El colesterol total se asoció positivamente con fluidez figurativa y planificación, en la línea de investigaciones previas que han encontrado asociaciones positivas entre este parámetro bioquímico y el rendimiento en índices cognitivos y ejecutivos tanto en enfermos renales (Radić et al., 2011b; Murray et al., 2022) como en población general (Guo et al., 2020). A pesar de estos hallazgos, la relación entre el colesterol y el deterioro cognitivo sigue sin estar clara (McFarlane & Kędziora-Kornatowska, 2020). La ferritina se asoció negativamente con la fluidez, confirmando los hallazgos del estudio 2 y poniendo de manifiesto su posible relación con procesos inflamatorios (Cortese & Angriman, 2014). Por otro lado, el fósforo se asoció positivamente con memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, confirmando los hallazgos obtenidos en el estudio 1 así como investigaciones previas en pacientes en hemodiálisis (Shavit et al., 2014) como en pacientes en diálisis peritoneal (Salazar-Félix et al., 2021). Otros parámetros bioquímicos asociados frecuentemente a la enfermedad renal crónica en estudios previos, como el hematocrito (Lee et al., 2004) y la urea (Koushik et al., 2010; Thornton et al., 2007), no se asociaron con el rendimiento en nuestro estudio, confirmando así los hallazgos de los estudios 1 y 2. Por último, tampoco se asoció la eficacia dialítica (Kt/V) con el rendimiento cognitivo y ejecutivo, confirmándose así tanto los resultados obtenidos en los estudios 1 y 2 como nuestros hallazgos previos en los estudios 1 y 2 como investigaciones previas (Giang et al., 2011).

En conclusión, los resultados de nuestros estudios contribuyen al establecimiento de un perfil de rendimiento neuropsicológico en los enfermos renales, que hasta ahora había sido escasamente analizado, y se muestran especialmente relevantes en cuanto a las alteraciones que la enfermedad renal crónica provoca a nivel cognitivo y ejecutivo. Así, nuestros hallazgos aportan un conocimiento

necesario y relevante en cuanto a la definición de esta patología, lo que implica un avance teórico en la comprensión de la misma.

2. Implicaciones clínicas

Los hallazgos de nuestros estudios arrojan una serie de implicaciones clínicas, que pueden ser agrupadas fundamentalmente en tres: (i) la contribución que realizan al proceso de evaluación neuropsicológica, (ii) las aportaciones que realizan al proceso de rehabilitación neuropsicológica de los pacientes, y (iii) la contribución que realizan al conocimiento acerca de la importancia que tiene en los enfermos renales el mantenimiento de un adecuado estado nutricional por su relevancia para el rendimiento cognitivo.

En primer lugar, los hallazgos de nuestras investigaciones contribuyen a la realización del proceso de evaluación neuropsicológica en los pacientes con enfermedad renal crónica. Nuestros estudios muestran un peor rendimiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico en comparación con los individuos sanos, especialmente visible en aquellos que se encuentran en tratamiento de hemodiálisis. En este sentido, los resultados de nuestros estudios nos han permitido dilucidar las tareas más adecuadas para la realización dicha evaluación neuropsicológica. Así, en lo que respecta a la evaluación de las funciones ejecutivas, las tareas más adecuadas para evaluar el dominio de fluidez fueron fluidez verbal semántica (animales y frutas) y fluidez verbal fonética (F, A, S) del test COWAT (Controlled Oral Word Association), la tarea de Aritmética del test de inteligencia WAIS para la evaluación de la memoria de trabajo, el Test de los Cinco Dígitos para evaluar control inhibitorio y flexibilidad cognitiva, ésta última evaluada también con el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, además de la tarea de búsqueda de llaves de la batería Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) para la evaluación del proceso de planificación y, finalmente, la prueba Iowa Gambling Task (IGT) para evaluar la toma de decisiones. En lo que respecta a la evaluación de procesos mnésicos, atencionales y de velocidad de

procesamiento, tras los resultados obtenidos proponemos el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) para la evaluación de la memoria verbal, el Test de atención d2 para evaluar atención selectiva y sostenida, así como los índices TR y los tiempos de ejecución de las condiciones 1 y 2 del Test de los Cinco Dígitos para evaluar velocidad de procesamiento. En este sentido, las tareas propuestas podrían formar parte de una batería de evaluación neuropsicológica de procesos cognitivos y ejecutivos en pacientes con enfermedad renal crónica, que resultaría de gran utilidad tanto a clínicos como a investigadores que trabajen en el ámbito de la enfermedad renal para conocer en profundidad los déficits cognitivos y ejecutivos que pudieran presentar estos pacientes.

Relacionados con la segunda implicación y derivadas de nuestros hallazgos, los estudios que hemos realizado conllevan aportaciones al proceso de rehabilitación neuropsicológica de los enfermos renales. A través de la evaluación neuropsicológica exhaustiva realizada en nuestros estudios ha quedado patente la presencia de un peor rendimiento en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento dialítico y especialmente, un reducido rendimiento en las funciones ejecutivas. Un dominio ejecutivo que presenta especial relevancia en los enfermos renales es la toma de decisiones, cuya rehabilitación podría tener importantes consecuencias en la vida de los pacientes. Este constructo resulta de especial relevancia en la enfermedad renal crónica debido a su implicación en la elección de la terapia de reemplazo renal cuando el riñón deja de ser funcionante y el paciente tiene que elegir entre las distintas modalidades de diálisis que le propone el personal sanitario. Así pues, conocer el alcance de las alteraciones presentes en las funciones ejecutivas en los enfermos renales puede ser de gran ayuda al personal sanitario a la hora de abordar con el enfermo renal cuestiones como el asesoramiento sobre las diferentes técnicas de diálisis, la ingesta farmacológica y nutricional, así como las diferentes complicaciones médicas que puede provocar la enfermedad renal crónica y el tipo de terapia de reemplazo renal elegida. Además, un adecuado funcionamiento ejecutivo es imprescindible para que los pacientes puedan seguir adecuadamente las prescripciones médicas relacionadas con conductas de autocuidado necesarias en el abordaje de su enfermedad,

como una correcta alimentación e hidratación, que redunden en un adecuado estado nutricional y de hidratación y, por tanto, en un mejor rendimiento cognitivo, o el seguimiento de las prescripciones médicas en cuanto a la ingesta farmacológica (Ali et al.,2020; Iyasere et al., 2017). Por todo ello, la realización de intervenciones basadas en la rehabilitación neuropsicológica del funcionamiento ejecutivo de estos pacientes resulta de especial importancia.

Por último, respecto a la tercera implicación y relacionado con lo anterior, el seguimiento de las prescripciones médicas supone también la realización por parte del paciente, de actividades de la vida diaria que impliquen mejoras en su calidad y esperanza de vida. En este sentido, y relacionado con la importancia que tiene en los enfermos renales el mantenimiento de un adecuado estado nutricional por su relevancia para el rendimiento cognitivo, se ha observado que la inclusión de estos pacientes en programas de intervención en los que se les instruya respecto a cuestiones nutricionales y de actividad física adaptadas a su patología resultan de gran utilidad, ya que contribuyen positivamente a la adherencia a la dieta, a la restricción de líquidos (Başer & Mollaoğlu, 2019), y a la adquisición de un estilo de vida más saludable, asociado con menor mortalidad cardiovascular en la enfermedad renal (Su et al, 2022). Respecto al ejercicio físico, estudios recientes continúan demostrando sus beneficios en la enfermedad renal crónica, y ponen de manifiesto tanto las mejoras en medidas objetivas de función física en pacientes dializados (Clarkson et al., 2019), como mejoras a nivel cognitivo en pacientes con enfermedad renal crónica (Otobe et al., 2021). Estos hallazgos reflejan así la necesidad de priorizar la puesta en marcha de programas de actividad física en el ámbito de la nefrología (Wikilson et al., 2020). En cuanto a las prescripciones nutricionales, los riesgos derivados de las alteraciones bioquímicas presentes en la enfermedad renal (como la hiperpotasemia, hiperfosforemia o anomalías en la presión arterial) pueden minimizarse, además de reducir la progresión de la enfermedad renal, mediante un control de parámetros alterados, aliviando los síntomas que experimentan estos enfermos. La evidencia científica revela la necesidad de que la dieta de estos pacientes cumpla los requisitos necesarios para la prevención de la enfermedad renal crónica

y reduzca su progresión, resultando un aspecto crítico de la intervención médica en esta patología (Naber & Purohit, 2021), que puede redundar en mejoras en el rendimiento cognitivo (McGrattan et al., 2019).

Con todo ello, queda patente la necesidad de poner en marcha estrategias de colaboración interprofesional eficaces que mejoren los resultados generales en la prevención e intervención en la enfermedad renal crónica, especialmente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento dialítico, involucrando a personal sanitario de disciplinas como la psicología, la nutrición y las ciencias de la actividad física y el deporte, además de la medicina y la enfermería (Murdeswar & Anjum, 2022).

3. Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de nuestros estudios encontramos, en primer lugar, la utilización de una amplia batería de pruebas para la evaluación neuropsicológica, examinando con ella una gran variedad de dominios cognitivos. Destacamos aquí la extensa y exhaustiva evaluación realizada de las funciones ejecutivas, pues se han evaluado dominios que, hasta ahora, no teníamos constancia de que hubieran sido examinados previamente con pruebas objetivas, como la toma de decisiones. Esta extensa evaluación del funcionamiento cognitivo y ejecutivo se ha llevado a cabo en dos grupos de pacientes de diferentes modalidades de diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal), comparando así la influencia ambos tratamientos en el funcionamiento cognitivo y ejecutivo, constituyendo otra fortaleza de nuestras investigaciones. En el caso de los estudios 1 y 2, y centrándonos en el grupo de pacientes bajo tratamiento hemodialítico, esta evaluación neuropsicológica se llevó a cabo no sólo antes de la recepción del tratamiento dialítico, cuando los pacientes se encontraban en el peor estado urémico posible, sino también después del mismo, cuando había pasado un periodo de tiempo suficiente para que éste se hubiera podido recuperar de los posibles efectos que los cambios bruscos en la presión sanguínea hubiera provocado la hemodiálisis, con las consecuencias que los mismos

podrían tener en el rendimiento cognitivo y ejecutivo. Además, las escasas investigaciones previas que habían comparado el rendimiento de los pacientes bajo hemodiálisis antes y después de la recepción del mismo presentaban ciertas limitaciones, incluyendo un menor nivel educativo de los pacientes comparados con los controles, aspecto que ha sido controlado en nuestras investigaciones. Además, variables sociodemográficas relevantes en el rendimiento neuropsicológico, como la edad y el nivel educativo, se encuentren igualadas entre los grupos, y los estrictos criterios de exclusión utilizados para la selección de los participantes en nuestras investigaciones reducen las posibilidades de que las diferencias encontradas estén relacionadas con patologías neurológicas o psiquiátricas, entre otras. En el segundo estudio, además, se controlaron los efectos de la edad, la escolaridad, el estado de ánimo y la presión sanguínea sobre el rendimiento. En el tercer estudio se controlaron estadísticamente tanto la presión sanguínea como el tiempo total que el paciente había estado previamente en terapia renal sustitutiva.

Otra de las fortalezas de nuestras investigaciones ha sido el análisis de la influencia que una extensa variedad de parámetros clínicos, bioquímicos y de composición corporal pudiera tener sobre el rendimiento neuropsicológico. En este sentido, las investigaciones previas se habían centrado en un limitado número de variables clínicas y bioquímicas, y no estaba clara la influencia que variables de tratamiento como la eficacia dialítica (Kt/V), parámetros de bioquímica como la urea o parámetros de composición corporal como el índice de masa corporal o el peso seco pudieran tener en el rendimiento. Nuestros estudios, en este sentido, contribuyen a aclarar los hallazgos de investigaciones previas, en los que se habían observado asociaciones contradictorias entre variables relevantes en los pacientes bajo tratamiento dialítico, como el Kt/V , y el rendimiento neuropsicológico.

Por otro lado, la principal limitación de nuestros estudios es el reducido tamaño muestral, especialmente en el tercer estudio y más concretamente, en el grupo de pacientes bajo diálisis peritoneal. Esto ha podido resultar en una reducción de la potencia estadística de nuestros análisis y,

por tanto, la posibilidad de encontrar diferencias y correlaciones significativas. Aún así, hemos de señalar que la amplia mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento de diálisis peritoneal de los Servicios de Nefrología de las provincias de Jaén y Cádiz que cumplían los criterios de inclusión participaron en el estudio. No obstante, dada la baja proporción de pacientes que reciben esta modalidad de terapia renal sustitutiva (un 5% del total de pacientes que se encuentran en tratamiento renal sustitutivo), no fue posible en este grupo conseguir una muestra más amplia de pacientes. En el caso del grupo de pacientes bajo tratamiento hemodialítico, participaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión de los Servicios de Nefrología de las provincias de Granada y Jaén, por lo que tampoco pudimos ampliar más el tamaño muestral de este grupo.

Una última limitación, referida específicamente al estudio 3, es la diferencia del grupo de diálisis peritoneal respecto al grupo de hemodiálisis en cuanto al tiempo transcurrido tras la última diálisis recibida. Así, en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico el número total de horas transcurridas desde la última diálisis era significativamente mayor al tiempo transcurrido desde la última diálisis en los pacientes bajo tratamiento de diálisis peritoneal. Esto podría afectar a los resultados obtenidos en lo relativo al rendimiento neuropsicológico. En todo caso, no se observaron asociaciones entre esta variable y el rendimiento, y en nuestros estudios 1 y 2 no observamos un efecto agudo de la hemodiálisis sobre el rendimiento, por lo que las horas transcurridas desde el tratamiento no parecen tener el efecto esperado sobre la ejecución.

Capítulo 8

Conclusiones

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios que forman parte de esta tesis doctoral suponen las siguientes conclusiones, que exponemos a continuación:

1. Los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis presentan peor rendimiento neuropsicológico con respecto a los individuos sanos en procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (fluidez, memoria de trabajo, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones).
2. Los pacientes con enfermedad renal crónica bajo tratamiento hemodialítico presentan un funcionamiento neuropsicológico más deficitario que los pacientes bajo diálisis peritoneal en funciones ejecutivas, específicamente en fluidez verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y planificación. A su vez, los pacientes bajo diálisis peritoneal presentan peor rendimiento neuropsicológico con respecto a los individuos sanos en control inhibitorio y memoria verbal.
3. En cuanto a la comparación del rendimiento neuropsicológico antes y después del tratamiento hemodialítico, no se observaron mejoras globales en el rendimiento, y sólo se encontraron diferencias pre-post tratamiento en control inhibitorio y memoria de trabajo.
4. Respecto a la influencia de factores clínicos en el rendimiento destacamos, en los pacientes bajo tratamiento hemodialítico, la mejora en el rendimiento ejecutivo cuando presentan historia previa de trasplante renal, así como en los pacientes bajo tratamiento de diálisis peritoneal con mayor número de meses en este tipo de diálisis. En cuanto a los parámetros de bioquímica y composición corporal, la mayoría de las asociaciones observadas ponen de manifiesto la importancia de un adecuado estado nutricional para alcanzar un correcto funcionamiento cognitivo y ejecutivo.

En su conjunto, los hallazgos de nuestros estudios contribuyen al establecimiento de un perfil de funcionamiento neuropsicológico en los pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodiálisis

y diálisis peritoneal, además de confirmar la existencia de un peor rendimiento cognitivo y ejecutivo en los primeros respecto a los segundos. Además, nuestros hallazgos evidencian que la hemodiálisis no parece provocar efectos agudos que resultan en un mejor rendimiento neuropsicológico. Las asociaciones observadas entre el funcionamiento cognitivo y ejecutivo y variables clínicas, parámetros de bioquímica y composición corporal muestran no sólo la importancia de un adecuado estado nutricional y de hidratación en estos pacientes, sino también la necesidad de implementar, en el abordaje de la enfermedad, estrategias de prevención e intervención que impliquen a profesionales de los ámbitos de la enfermería y la medicina, así como de otras disciplinas tales como la psicología, la nutrición y las ciencias de la actividad física y deportiva. Sólo así se podrán llevar a cabo intervenciones multidisciplinarias que contribuyan a una mejora real en la calidad de vida de estos pacientes.

Capítulo 9

Perspectivas futuras

Los hallazgos y conclusiones que se derivan de la presente tesis doctoral implican el planteamiento de un conjunto de perspectivas futuras de investigación que planteamos a continuación:

1. Examinar de manera exhaustiva, a través del protocolo de evaluación neuropsicológica propuesto en la presente tesis doctoral, los efectos a largo plazo que el tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal pudieran tener sobre el rendimiento neuropsicológico, tanto en dominios cognitivos como ejecutivos, a través de la realización de estudios longitudinales.
2. Examinar y estudiar el rendimiento neuropsicológico en dominios cognitivos y ejecutivos en otros grupos de enfermos renales, como pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentren en los estadios 1-4 y enfermos renales trasplantados, mediante la utilización del protocolo de evaluación neuropsicológica propuesto en esta tesis. En la literatura científica previa está descrita la existencia de alteraciones neuropsicológicas en estos grupos de pacientes (Harciarek et al., 2009; Radić et al., 2011b) pero éstas han sido evaluadas con un reducido número de tests y pruebas de cribado cognitivo, que impiden conocer el alcance exacto de los mismos. Proponemos, además, la realización de investigaciones longitudinales en estos grupos, utilizando el protocolo de evaluación neuropsicológica de nuestros estudios.
3. Estudiar el rendimiento neuropsicológico en las funciones ejecutivas en población infantojuvenil que se encuentre en cualquier estadio de la enfermedad renal crónica, y analizar las implicaciones que los posibles déficits pudieran suponer en los procesos de aprendizaje de este alumnado.
4. Llevar a cabo programas de intervención nutricionales y de actividad física en los pacientes con enfermedad renal crónica y observar el efecto de los mismos en el curso de la enfermedad y en el rendimiento neuropsicológico.

5. Estudiar las respuestas del flujo sanguíneo cerebral en los enfermos renales bajo tratamiento hemodialítico, ya que en pacientes de otras patologías crónicas se han asociado con alteraciones en las respuestas del flujo sanguíneo cerebral durante el procesamiento cognitivo (Montoro et al., 2015; Reyes del Paso et al., 2015).

V. DOCTORADO INTERNACIONAL

1. Summary

Chronic kidney disease (CKD) is defined as a decrease in renal function, expressed by a glomerular filtration rate (GFR) or by an estimated creatinine clearance of less than 60 ml/min/1.73 m², or as the presence of kidney damage, defined by the existence of functional or structural abnormalities in the kidney, persistent for at least 3 months, and with implications for health. It is, therefore, a pathophysiological process with multiple etiologies, which results in a significant decrease in both the number and the function of the nephrons (functional units of the kidney).

CKD constitutes a health problem throughout the world, being considered a silent epidemic due to the high impact it has on Public Health, together with the general population's ignorance about this pathology. In Spain, the data regarding the incidence of patients undergoing renal replacement therapy from the Registry of the National Transplant Organization and the Spanish Society of Nephrology show that from 2010 to 2020 the number of patients has increased by 11.6%. of new patients, going from 121.1 to 141.4 people per million population (p.m.p.). In terms of prevalence, in 2019 the number of people receiving renal replacement therapy worldwide was 759 p.m.p. In our country, CKD affects around 15.1% of the general population.

A wide variety of disorders related to renal function, including cognitive problems have been observed in CKD patients. Research has attempted to address the study of neuropsychological functioning in kidney patients. However, the literature presents a series of limitations, such as the exclusive use of cognitive screening tests, which are insufficient to accurately determine the extent of the neuropsychological deficits that patients present. In addition, regarding the results obtained in the studies that have analyzed the acute effects of dialysis treatment on the cognitive performance of these patients, several discrepancies have been found probably due to differences in the timing of the neuropsychological evaluation. Regarding the kind of treatment administered, conflicting results have also been observed in previous research that has analyzed the possible differences in cognitive

performance in patients with CKD on hemodialysis compared to those who are receiving peritoneal dialysis. Thus, while some investigations have observed worse performance on tests of attention and executive functioning, as well as a higher risk of developing dementia in hemodialysis patients compared with peritoneal dialysis patients, other studies have not found systematic differences in performance comparing both dialysis modalities in a wide variety of cognitive domains.

Regarding the associations between cognitive performance and clinical variables (such as dialysis efficacy (Kt/V), levels of urea or body composition parameters) in patients with CKD undergoing dialysis treatment, contradictory results have also been reported in previous studies.

Taken together, the observed findings and, particularly, the contradictions and methodological limitations of the existing studies on the neuropsychological performance of CKD patients undergoing dialysis treatment, highlight the need to deepen the existing knowledge regarding cognitive performance in these patients. It is also necessary to address the associations between neuropsychological performance and disturbances in clinical and biochemical parameters in kidney patients undergoing dialysis treatment. Therefore, there is evidence of the need to carry out a study that overcome all the existing limitations in previous research and includes an exhaustive battery of neuropsychological performance evaluation.

It is in the contextual framework described above where the realization of this doctoral thesis is justified.

The main objective of this thesis is to study the neuropsychological performance in CKD patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis treatment, as well as the acute effects of hemodialysis treatment on performance, and its association with clinical, body composition, and biochemical variables frequently altered in these patients.

The specific objectives of this thesis were (i) to study and compare the neuropsychological performance of a group of patients with chronic kidney disease undergoing dialysis treatment and a group of healthy individuals, using a wide and exhaustive battery of neuropsychological tests to deepen the study. of cognitive processes, (ii) to study and compare pre-post treatment neuropsychological performance in a group of patients with chronic kidney disease on hemodialysis, and (iii) to study and analyze the associations between neuropsychological performance in cognitive processes and clinical, biochemical, and body composition variables in a group of patients with chronic kidney disease undergoing dialysis treatment.

These aims were addressed by conducting three studies whose findings showed: (i) a worse neuropsychological performance in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis treatment with respect to healthy individuals, in attention processes, memory, processing speed (study 1) and executive functions (study 2); (ii) a poorer executive functioning in patients undergoing hemodialysis treatment compared to those undergoing peritoneal dialysis treatment, as well as a slightly lower cognitive performance of the latter compared to healthy individuals (study 3); (iii) small pre-post treatment differences in the comparison of neuropsychological performance before and after hemodialysis, without observing overall improvements in executive and cognitive functioning (studies 1 and 2); (iv) and regarding the influence of clinical factors on performance, improvements in executive performance were observed in patients undergoing hemodialysis treatment when there was a prior history of renal transplantation (study 2), as well as improvements in performance in patients under peritoneal dialysis when they had spent a greater number of months on this type of dialysis (study 3). Regarding biochemistry and body composition parameters, most of the associations observed show the importance of an adequate nutritional state to achieve correct cognitive functioning (studies 1, 2 and 3).

Hence, the findings of this research contribute to the establishment of a neuropsychological functioning profile in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. The associations observed between cognitive functioning and clinical variables, biochemical parameters and body composition show the importance of carrying out multidisciplinary prevention and intervention strategies in this pathology, thus contributing to a real improvement in the quality of life of these patients.

2. Conclusions

The results obtained in the different studies that are part of this doctoral thesis leads to the following conclusions, which are described below:

1. Patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis shown worse neuropsychological performance compared to healthy controls in attention processes, memory, processing speed, and executive functions (verbal fluency, working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and decision-making).
2. Patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis shown worse neuropsychological performance than patients undergoing peritoneal dialysis, specifically in executive functions domains such as verbal fluency, working memory, cognitive flexibility, decision-making, and planning. Additionally, patients on peritoneal dialysis shown worse neuropsychological performance compared to healthy controls in inhibition and verbal memory.
3. Regarding the comparison of neuropsychological performance before and after hemodialysis treatment, no global cognitive and executive improvements in performance were observed, and only pre-post treatment differences were found in inhibitory control and working memory.
4. Related to the influence of clinical factors on cognitive and executive performance, we highlight, in patients undergoing hemodialysis treatment, greater executive functioning in

patients with previous history of renal transplantation, as well as in patients undergoing peritoneal dialysis treatment with a greater number of months in this type of dialysis. Regards to biochemical and body composition parameters, most of the associations observed show the importance of an adequate nutritional state to achieve a correct cognitive and executive functioning.

This results overall contribute to the establishment of a neuropsychological profile in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis, in addition to confirming the existence of worse cognitive and executive performance in the former than in the latter. Besides that, our findings show no acute effects of hemodialysis were observed. The associations between cognitive and executive functioning and clinical variables, biochemical parameters, and body composition reveal the importance of an adequate nutritional and hydration status in these patients. Also, these associations shown the need to implement prevention and intervention strategies that involve professionals from around nursing and medicine, as well as from other disciplines such as psychology, nutrition and physical activity and sports sciences in the approach to the disease. This is the only way to carry out a multidisciplinary intervention that contributes to a real improvement in the quality of life of these patients.

3. Future perspectives

The findings and conclusions from this doctoral thesis involve the approach of a set of future research perspectives that we propose below:

1. Examine thoroughly examine, by means of the neuropsychological evaluation protocol proposed in this doctoral thesis, the long-term effects that hemodialysis and peritoneal dialysis treatment could have on neuropsychological performance, both in cognitive and executive domains, through of conducting longitudinal studies.

2. To examine and study the neuropsychological performance in cognitive and executive domains in other groups of kidney patients, such as patients with chronic kidney disease who are in stages 1-4 and kidney transplant patients, by using the neuropsychological evaluation protocol proposed in this thesis. The existence of neuropsychological alterations in these groups of patients has been described in previous scientific literature (Harciarek et al., 2009; Radić et al., 2011b), but these have been evaluated with a small number of tests and cognitive screening tests, which will make it impossible to know their exact scope. We also propose carrying out longitudinal investigations in these groups, using the neuropsychological evaluation protocol of our studies.
3. To study the neuropsychological performance in executive functions in the child and adolescent population that is at any stage of chronic kidney disease, and to analyze the implications that possible deficits could have on the learning processes of these students.
4. Carry out nutritional intervention programs and physical activity in patients with chronic kidney disease and observe their effect on the course of the disease and on neuropsychological performance.

Study the responses of cerebral blood flow in renal patients undergoing hemodialysis treatment, since in other patients with chronic pathologies cognitive processing has been associated with alterations in cerebral blood flow responses (Montoro et al., 2015; Reyes del Paso et al., 2015).

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, H., Soliman, K., Mohamed, M. M., Daoud, A., Shafiq, T., Fülöp, T., & Baharani, J. (2021). The effects of dialysis modality choice on cognitive functions in patients with end-stage renal failure: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 53(1), 155–163. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02603-x>
- Anwar, W., Ezzat, H., & Mohab, A. (2015). Comparative study of impact of hemodialysis and renal transplantation on cognitive functions in ESRD patients. *Nefrologia: Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, 35(6), 567–571. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.004>
- Axelrod, D. A., Schnitzler, M. A., Xiao, H., Irish, W., Tuttle-Newhall, E., Chang, S.-H., Kasiske, B. L., Alhamad, T., & Lentine, K. L. (2018). An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 18(5), 1168–1176. <https://doi.org/10.1111/ajt.14702>
- Baddeley, A. D. (1976). *Psychology of memory*. Open University Press.
- Baddeley, A.D. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63 (1), 1–29.
- Başer, E., & Mollaoğlu, M. (2019). The effect of a hemodialysis patient education program on fluid control and dietary compliance: Hemodialysis, education, compliance. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis*, 23(3), 392–401. <https://doi.org/10.1111/hdi.12744>
- Bello, A. K., Levin, A., Lunney, M., Osman, M. A., Ye, F., Ashuntantang, G., Bellorin-Font, E., Benghanem-Gharbi, M., Ghnaimat, M., Harden, P., Jha, V., Kalantar-Zadeh, K., Kazancioglu, R., Kerr, P., Ossareh, S., Perl, J., Rondeau, E., Solá, L., Tesar, V. & Johnson, D. W. (2019). *Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney*

Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions.

International Society of Nephrology, Brussels, Belgium. https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2021/05/GKHAtlas_2019_WebFile-1.pdf

Benedet, M.J., & Alejandre, M.A. (1998). *TAVEC: test de aprendizaje verbal España Complutense*. TEA Ediciones.

Brickenkamp, R. (1962). *Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)*. Hogrefe.

Bugnicourt, J.-M., Godefroy, O., Chillon, J.-M., Choukroun, G., & Massy, Z. A. (2013). Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis: The neglected kidney-brain axis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 24(3), 353–363. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012050536>

Cabrera, S., & De Nefrología, S. S. E. (2004). Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica [Definition, classification of stages, and prevalence of chronic kidney disease. Guidelines for early detection. Risk factors for chronic kidney disease. *Nefrología*, 24(6), 187–235.

Carrero, J. J., Stenvinkel, P., Cuppari, L., Ikizler, T. A., Kalantar-Zadeh, K., Kaysen, G., Mitch, W. E., Price, S. R., Wanner, C., Wang, A. Y. M., ter Wee, P., & Franch, H. A. (2013). Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 23(2), 77–90. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>

Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 322(13), 1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>

- Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & DeLuca, J. (2003). Differentiating simple versus complex processing speed: influence on new learning and memory performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(4), 489–501. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.4.489.13878>
- Chirivella, J., Villodre, R., Sebastián, E. N. & Ferri, J. (2003). Test de Aprendizaje Verbal Complutense frente a Escala de Memoria de Wechsler-Revisada. *Neurología: publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*, 18, 132-138.
- Chkhotua, A., Pantsulaia, T., & Managadze, L. (2011). The quality of life analysis in renal transplant recipients and dialysis patients. *Georgian Medical News*, 11(200), 10–17.
- Chuasuan, A., Pooripussarakul, S., Thakkestian, A., Ingsathit, A., & Pattanapruteep, O. (2020). Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01449-2>
- Clarkson, M. J., Bennett, P. N., Fraser, S. F., & Warmington, S. A. (2019). Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 316(5), F856–F872. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00317.2018>
- Contreras, F., Espinosa, J.C., y Esguerra, G.A. (2008). Calidad de vida, autoeficacia, estrategias de afrontamiento y adhesión al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis. *Psicología y Salud*, 18, 165-179.
- Cortese, S., & Angriman, M. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder, iron deficiency, and obesity: Is there a link? *Postgraduate Medicine*, 126(4), 155–170. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.07.2793>
- Costa, A. S., Tiffin-Richards, F. E., Holschbach, B., Frank, R. D., Vassiliadou, A., Krüger, T., Eitner, F., Gross, T., Shah, N. J., Schulz, J. B., Floege, J., & Reetz, K. (2014). Clinical

- predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 64(3), 434–442. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.012>
- Darcet F, Gardier AM, Gaillard R, David DJ, Guilloux JP. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translation review in animal models of the disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016; 9(1): 9. <https://doi.org/10.3390/ph9010009> PMID: 26901205
- Daugirdas, J. T., Blake, P. G. & Ing, T. S. (Ed.) (2015). *Manual de diálisis*. Wolters Kluwer.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*.
- Deluca, J. (2008). Information processing speed: How fast, how slow, and how come? En J. Deluca & J. H. Kalmar (Eds.), *Information Processing Speed in Clinical Populations* (pp. 265–273). Taylor & Francis.
- De Mutsert, R., Grootendorst, D. C., Boeschoten, E. W., Brandts, H., van Manen, J. G., Krediet, R. T., & Dekker, F. W. (2009). Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(3), 787–793. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26970>
- D’Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378(6554), 279–281. <https://doi.org/10.1038/378279a0>
- Denckla, M. B., & Reiss, A. L. (1997). Prefrontal-subcortical circuits in developmental disorders. *Development of the prefrontal cortex: Evolution, neurobiology, and behaviour*. Brookes.
- Dixon, B. S., VanBuren, J. M., Rodrigue, J. R., Lockridge, R. S., Lindsay, R., Chan, C., Rocco, M. V., Oleson, J. J., Beglinger, L., Duff, K., Paulsen, J. S., Stokes, J. B., & FHN study. (2016).

- Cognitive changes associated with switching to frequent nocturnal hemodialysis or renal transplantation. *BMC Nephrology*, 17(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0223-9>
- Doqi, K. (2002). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 39(1), S1-266.
- Domínguez-Gil, B., Valentín, M. O., Martín, E., Cruzado, J. M., Pascual, J. y Fernández, G. (2010). Situación actual del trasplante renal de donante vivo en España y otros países: pasado, presente y future de una excelente opción terapéutica. *Nefrología*, 30(S2), 1-105.
DOI: [10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10686](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10686)
- Dong, J., Pi, H. C., Xiong, Z. Y., Liao, J. L., Hao, L., Liu, G. L., Ren, Y. P., Wang, Q., Duan, L. P. & Zheng, Z. X. (2016). Depression and cognitive impairment in peritoneal dialysis: A Multicenter Cross-sectional Study. *American Journal of Kidney Disease* 67(1), 111-118.
DOI: [10.1053/j.ajkd.2015.06.025](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.025)
- Drew, D. A., Weiner, D. E., Tighiouart, H., Scott, T., Lou, K., Kantor, A., Fan, L., Strom, J. A., Singh, A. K., & Sarnak, M. J. (2015). Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 65(2), 303–311.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.009>
- Drew, David A., Tighiouart, H., Rollins, J., Duncan, S., Babroudi, S., Scott, T., Weiner, D. E., & Sarnak, M. J. (2020). Evaluation of screening tests for cognitive impairment in patients receiving maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(4), 855–864. <https://doi.org/10.1681/asn.2019100988>
- Drew, D. A., Weiner, D. E., & Sarnak, M. J. (2019). Cognitive impairment in CKD: Pathophysiology, management, and prevention. *American Journal of Kidney Diseases: The*

Official Journal of the National Kidney Foundation, 74(6), 782–790.

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>

Drew, M. A., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 47–58. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp007>

Elias, M. F., Elias, P. K., Seliger, S. L., Narsipur, S. S., Dore, G. A., & Robbins, M. A. (2009). Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(8), 2446–2452. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp107>

Etgen, T., Chonchol, M., Förstl, H., & Sander, D. (2012). Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Nephrology*, 35(5), 474–482. <https://doi.org/10.1159/000338135>

Fan, S.-S., Lin, L.-F., Chen, V. C.-H., Hsieh, C.-W., Hsiao, H.-P., McIntyre, R. S., Iacobucci, M., Coles, A. S., Tsai, D.-J., Weng, J.-C., & Chen, Y.-L. (2020). Effects of lower past-year serum sodium and hyponatremia on depression symptoms and cognitive impairments in patients with hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 24(2), 169–177. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13395>

Figure: Comparación de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal - Manual MSD versión para público general. (s/f). Manual MSD versión para público general. Recuperado el 14 de marzo de 2023, de <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/multimedia/figure/comparaci%C3%B3n-de-la-hemodi%C3%A1lisis-y-la-di%C3%A1lisis-peritoneal>

- Frutos, M. Á., Crespo, M., Valentín, M. de la O., Hernández, D., de Sequera, P., Domínguez-Gil, B., & Pascual, J. (2022). Trasplante renal de donante vivo: Guía con evidencias actualizadas. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*, 42, 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.01.007>
- Gamage, I., Dhar, A., Tregaskis, P., & Wilson, S. (2022). Frequency and risk factors for cognitive dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 27(12), 945–952. <https://doi.org/10.1111/nep.14117>
- Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), 339–352. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60595-4)
- García-Maset, R., Bover, J., Segura, J., Goicoechea, M., Cebollada, J., Escalada, J., Fácil, L., Gamarra, J., García-Donaire, J. A., García-Matarín, L., Gràcia, S., Gutiérrez, M. I., Hernández, J., Mazón, P., Montañés, R., Muñoz, T., de Pablos-Velasco, P., Pérez-Maraver, M., Suárez, C.,...y Górriz, J. L. (2022). Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 42(3), 223-362. DOI: [10.1016/j.nefro.2021.07.010](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010)
- García-Ogueta, M. I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología*, 32, 463–467.
- Giang, L. M., Weiner, D. E., Agganis, B. T., Scott, T., Sorensen, E. P., Tighiouart, H., & Sarnak, M. J. (2011). Cognitive function and dialysis adequacy: No clear relationship. *American Journal of Nephrology*, 33(1), 33–38. <https://doi.org/10.1159/000322611>
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology: CB*, 18(3), R110-4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014>

- González, G. V. (2019). Relación entre recuerdo demorado en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth y funcionamiento ejecutivo. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 9(1), 5-18.
- Gorostidi, M., Sánchez-Martínez, M., Ruilope, L.M., Graciani, A., de la Cruz, J. J., Santamaría, R., del Pino, M. D., Guallar-Castillón, P., de Álvaro, F., Rodríguez-Artalejo, F., Banegas, J. R. (2018). Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*, 38, 606-615.
DOI: [10.1016/j.nefro.2018.04.004](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.004)
- Gorostidi, M., Santamaría, M., Alcázar, R., Fernández-Fresnedo, G., Galcerán, J. M., Goicoechea, M., Oliveras, A., Portolés, J., Rubio, E., Segura, J., Aranda, P., de Francisco, A. L. M., del Pino, M. D., Fernández-Vega, F., Górriz, J. L., Luño, J., Marín R., Martínez, I., Martínez-Castelao,...y Ruilope, L. M. (2014). Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(3), 302-316. DOI: [10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464)
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1993). Wisconsin Card Sorting Test. In *Western Psychological Services*.
- Griva, K., Newman, S. P., Harrison, M. J., Hankins, M., Davenport, A., Hansraj, S., & Thompson, D. (2003). Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 22(6), 570–578. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.570>
- Griva, Konstadina, Stygall, J., Hankins, M., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. P. (2010). Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 56(4), 693–703.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.07.003>

- Griva, K., Thompson, D., Jayasena, D., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. P. (2006). Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation-a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 21(11), 3275–3282.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica (2016). *Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Guías de Práctica Clínica en el SNS. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_559_ERC_IACS_compl.pdf
- Guo, Y., Tian, R., Ye, P., Li, X., Li, G., Lu, F., Ma, Y., Sun, Y., Wang, Y., Xiao, Y., Zhang, Q., Zhao, X., Zhao, H., & Luo, Y. (2022). *Cognitive Domain Impairment and All-Cause Mortality in Older Patients Undergoing Hemodialysis. Front Endocrinol (Lausanne)*. 13.
- Guo, Y., Li, P., Ma, X., Huang, X., Liu, Z., Ren, X., Yang, Y., Halm-Lutterodt, N. V., & Yuan, L. (2020). Association of circulating cholesterol level with cognitive function and Mild Cognitive Impairment in the elderly: A community-based population study. *Current Alzheimer Research*, 17(6), 556–565. <https://doi.org/10.2174/1567205017666200810165758>
- Gupta, A., Lepping, R. J., Yu, A. S. L., Perea, R. D., Honea, R. A., Johnson, D. K., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2016). Cognitive function and white matter changes associated with renal transplantation. *American Journal of Nephrology*, 43(1), 50–57. <https://doi.org/10.1159/000444334>
- Harciarek, M., Biedunkiewicz, B., Lichodziejewska-Niemierko, M., Debska-Slizien, A. & Rutkowski, B. (2011). Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant. *Kidney International*, 79(12), 1353-1360. DOI: [10.1038/ki.2011.40](https://doi.org/10.1038/ki.2011.40)
- Harciarek, M., Biedunkiewicz, B., Lichodziejewska-Niemierko, M., Debska-Slizien, A., & Rutkowski, B. (2009). Cognitive performance before and after kidney transplantation: a

prospective controlled study of adequately dialyzed patients with end-stage renal disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(5), 684–694.

<https://doi.org/10.1017/S1355617709990221>

Harciarek, M., Williamson, J. B., Biedunkiewicz, B., Lichodziejewska-Niemierko, M., Dębska-Ślizień, A., & Rutkowski, B. (2012). Risk factors for selective cognitive decline in dialyzed patients with end-stage renal disease: evidence from verbal fluency analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(1), 162–167.

<https://doi.org/10.1017/S1355617711001445>

Harhay, M. N., Xie, D., Zhang, X., Hsu, C.-Y., Vittinghoff, E., Go, A. S., Sozio, S. M., Blumenthal, J., Seliger, S., Chen, J., Deo, R., Dobre, M., Akkina, S., Reese, P. P., Lash, J. P., Yaffe, K., Kurella Tamura, M., & CRIC Study Investigators. (2018). Cognitive impairment in non-dialysis-dependent CKD and the transition to dialysis: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 72(4), 499–508.

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.361>

Hart, A., Lentine, K. L., Smith, J. M., Miller, J. M., Skeans, M. A., Prentice, M., Robinson, A., Foutz, J., Booker, S. E., Israni, A. K., Hirose, R., & Snyder, J. J. (2021). OPTN/SRTR 2019 annual data report: Kidney. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 21 Suppl 2(S2), 21–137. <https://doi.org/10.1111/ajt.16502>

Heringa, S. M., van den Berg, E., Reijmer, Y. D., Nijpels, G., Stehouwer, C. D. A., Schalkwijk, C. G., Teerlink, T., Scheffer, P. G., van den Hurk, K., Kappelle, L. J., Dekker, J. M., & Biessels, G. J. (2014). Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older

population - the Hoorn Study. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 108–118.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.11.011>

Hernández, D., & Caballero, A. (2022). Trasplante renal en la próxima década: estrategias, retos y visión de futuro. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.012>

Hernando L., (Ed.) (2003). *Nefrología clínica*. Editorial Médica Panamericana.

Hoffmann, A., Ettinger, U., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2017). Executive function and cardiac autonomic regulation in depressive disorders. *Brain and Cognition*, 118, 108–117.

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.003>

Huizinga, M., Dolan, C. V. y Molen, M. W. v. d. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2017-2036.

Hwang, S. D., Lee, J. H., Jhee, J. H., Song, J. H., Kim, J. K., & Lee, S. W. (2019). Impact of body mass index on survival in patients undergoing peritoneal dialysis: Analysis of data from the Insan Memorial End-Stage Renal Disease Registry of Korea (1985-2014). *Kidney Research and Clinical Practice*, 38(2), 239–249. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0106>

Iyasere. O., Okai, D. & Brown, E. (2017). Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clinical Kidney Journal*, 10(1):89-94.

<https://doi.org/10.1093/ckj/sfw128>

Iyasere, O. U., Brown, E. A., Johansson, L., Huson, L., Smee, J., Maxwell, A. P., Farrington, K., & Davenport, A. (2016). Quality of life and physical function in older patients on dialysis: A comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis: A comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11(3), 423–430. <https://doi.org/10.2215/CJN.01050115>

- Joseph, S. J., Bhandari, S. S., & Dutta, S. (2019). Cognitive impairment and its correlates in Chronic Kidney Disease patients undergoing haemodialysis. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 8(36), 2818–2822. <https://doi.org/10.14260/jemds/2019/611>
- Jung, S., Lee, Y.-K., Choi, S. R., Hwang, S.-H., & Noh, J.-W. (2013). Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Medical Journal*, 54(6), 1447–1453. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1447>
- Kalaitzidis, R. G., Karasavvidou, D., Tatsioni, A., Balafa, O., Pappas, K., Spanos, G., Pelidou, S.-H., & Siamopoulos, K. C. (2013). Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *International Urology and Nephrology*, 45(6), 1637–1646. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0450-y>
- Kalirao, P., Pederson, S., Foley, R. N., Kolste, A., Tupper, D., Zaun, D., Buot, V., & Murray, A. M. (2011). Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 57(4), 612–620. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.026>
- Kaltsatou, A., Kouidi, E., Kimiskidis, V. K., Liakopoulos, V., Michou, V., Christofi, T., & Deligiannis, A. (2016). The impact of inflammation and autonomic nervous system activity on cognitive impairment during a hemodialysis session. *Journal of clinical & experimental nephrology*, 01(03). <https://doi.org/10.21767/2472-5056.100014>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes) publicadas en 2013 (ref Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2013). *Kidney International Supplements*, 3, 1–150.
- Kim, S. M., & Jung, J. Y. (2020). Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(6), 1279–1290. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.408>

- Kim, D.-S., Kim, S.-W., & Gil, H.-W. (2022). Emotional and cognitive changes in chronic kidney disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 37(3), 489–501.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2021.492>
- Koch, I., Poljac, E., Müller, H., Kiesel, A., (2018). Cognitive structure, flexibility, and plasticity in human multitasking—an integrative review of dual-task and task switching research. *Psychol. Bull.* 144(6), 557–583. doi: 10.1037/bul0000144.
- Kogon, A. J., Kim, J. Y., Laney, N., Radcliffe, J., Hooper, S. R., Furth, S. L., & Hartung, E. A. (2019). Depression and neurocognitive dysfunction in pediatric and young adult chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 34(9), 1575–1582.
<https://doi.org/10.1007/s00467-019-04265-z>
- Koushik, N. S., McArthur, S. F. & Baird, A. D. (2010). Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic renal failure. *Neuropsychology Review*, 20(1), 33–51.
<https://doi.org/10.1007/s11065-009-9110-5> PMID:19705282
- Kumar, R., Dear, K. B., Christensen, H., Ilschner, S., Jorm, A. F., Meslin, C., Rosenman, S. & Sachdev, P. (2005). Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: The Personality and Total Health through Life 60+ Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2-3), 67-74. DOI: [10.1159/000082351](https://doi.org/10.1159/000082351)
- Kurella, M., Mapes, D. L., Port, F. K., & Chertow, G. M. (2006). Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(9), 2543–2548.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfl275>
- Lambert, K., Mullan, J., Mansfield, K. & Lonergan, M. (2017). Comparison of the extent and pattern of cognitive impairment among predialysis, dialysis and transplant patients: A cross-

sectional study from Australia. *Nephrology (Carlton)*, 22(11), 899-906.

DOI: [10.1111/nep.12892](https://doi.org/10.1111/nep.12892)

Lee, S.-Y., Lee, H.-J., Kim, Y.-K., Kim, S.-H., Kim, L., Lee, M. S., Joe, S.-H., Jung, I.-K., Suh, K.-Y., & Kim, H.-K. (2004). Neurocognitive function and quality of life in relation to hematocrit levels in chronic hemodialysis patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(1), 5–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00528-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00528-2)

Lee, S. H., Cho, A., Min, Y.-K., Lee, Y.-K., & Jung, S. (2018). Comparison of the montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening tests in hemodialysis patients without symptoms. *Renal Failure*, 40(1), 323–330. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2018.1455589>

Leigh, S. J., & Morris, M. J. (2020). Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866(6). DOI: [10.1016/j.bbadis.2020.165767](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165767)

Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., Hogg, R. J., Perrone, R. D., Lau, J., & Eknoyan, G. (2003). National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine*, 139(2), 137. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>

Lezak, M. D., Lichtenstein, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2004). The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. En *Neuropsychological Assessment* (Vol. 30, pp. 94–100). Oxford University Press.

Li, Y., Tian, X., Xiong, Z.-Y., Liao, J.-L., Hao, L., Liu, G.-L., Ren, Y.-P., Wang, Q., Duan, L.-P., Zheng, Z.-X., Quan, W.-X., & Dong, J. (2016). Performance of the modified mini-mental state examination (3MS) in assessing specific cognitive function in patients undergoing peritoneal dialysis. *PloS One*, 11(12), e0166470.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166470>

- Lin, Y.-T., Wu, P.-H., Liang, S.-S., Mubanga, M., Yang, Y.-H., Hsu, Y.-L., Kuo, M.-C., Hwang, S.-J., & Kuo, P.-L. (2019). Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57004-7>
- Liu, G. L., Pi, H. C., Hao, L., Li, D. D., Wu, Y. G. & Dong, J. (2015). Vitamin D status is an independent risk factor for global cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *PLoS One*, 10(12):e0143782. DOI: [10.1371/journal.pone.0143782](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143782)
- Lu, Y.-C., Wang, C.-P., Hung, W.-C., Wu, C.-C., Yu, T.-H., Hsu, C.-C., Wei, C.-T., Chung, F.-M., Lee, Y.-J., & Tang, W.-H. (2022). Interactive effect of obesity and cognitive function decline on the risk of chronic kidney disease progression in patients with type 2 diabetes mellitus: a 9.1-year cohort study. *International Journal of Medical Sciences*, 19(11), 1660–1671. <https://doi.org/10.7150/ijms.75824>
- Malandrino, N., Capristo, E., Taveira, T. H., Mingrone, G., & Wu, W.-C. (2018). Cognitive function in individuals with normal weight obesity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 65(1), 125–135. <https://doi.org/10.3233/JAD-180264>
- Martínez-Castelao, A., Górriz, J. L., Bover, J., Segura-de la Morena, J., Cebollada, J., Escalada, J., Esmatjes, E., Fácila, L., Gamarra, J., Gràcia, S., Hernánd-Moreno, J., Llisterri-Caro, J. L., Mazón, P., Montañés, R., Morales-Olivas, F., Muñoz-Torres, M., de Pablos-Velasco, P., de Santiago, A., Sánchez-Celaya, M.,...y Tranche, S. (2014). Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(2), 243-262.
- Martínez-Villaescusa, M., Aguado-García, Á., López-Montes, A., Martínez-Díaz, M., Gonzalvo-Díaz, C., Pérez-Rodríguez, A., Pedrón-Megías, A., García-Arce, L., Sánchez-Sáez, P., García-Martínez, C., Azaña-Rodríguez, A., García-Martínez, A. B., Andrés-Pretel, F., Botella-Romero, F., Vega-Martínez, A., Giménez Bachs, J. M., & León-Sanz, M. (2021).

Nuevo enfoque en el tratamiento nutricional de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología (English Edition)*, 42(4), 448–459.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.008>

McFarlane, O., & Kędziora-Kornatowska, K. (2020). Cholesterol and dementia: A long and complicated relationship. *Current Aging Science*, 13(1), 42–51.

<https://doi.org/10.2174/1874609812666190917155400>

McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>

McQuillan, R., & Jassal, S. V. (2010). Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 6(8), 471–479.

<https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.83>

Miller, A. A., & Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 42, 10–21.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2015). *Documento marco sobre enfermedad renal crónica (ERC) dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS*.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf

Miyake, A. & Friedman, N.P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science* 21(1), 8–14. doi:10.1177/0963721411429458.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T.

D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions

to complex 'Frontal Lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.

Monárrez-Espino, J., Delgado-Valles, J. A., & Ramírez-García, G. (2021). Quality of life in primary caregivers of patients in peritoneal dialysis and hemodialysis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 43(4), 486–494. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0229>

Montoro, C. I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., & Reyes del Paso, G. A. (2015). Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology*, 29(2), 173–182. <https://doi.org/10.1037/neu0000138>

Murdeswar, H.N. & Anjum, F. (2022). Hemodialysis. 2022 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 33085443.

Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., Gilbertson, D. T., Pederson, S. L., Li, S., Smith, G. E., Hochhalter, A. K., Collins, A. J., & Kane, R. L. (2006). Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*, 67(2), 216–223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40>

Murray, A. M., Slinin, Y., Tupper, D. E., Pederson, S. L., Davey, C., Gilbertson, D. T., Drawz, P., Mello, R., Hart, A., Johansen, K. L., Reule, S., Rossom, R., & Knopman, D. S. (2022). Kidney-metabolic factors associated with cognitive impairment in chronic kidney disease: A pilot study. *American Journal of Nephrology*, 53(6), 435–445. <https://doi.org/10.1159/000524166>

Murtaza, A., & Dasgupta, I. (2021). Chronic kidney disease and cognitive impairment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 30(9), 105529. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105529>

- Naber, T., & Purohit, S. (2021). Chronic kidney disease: Role of diet for a reduction in the severity of the disease. *Nutrients*, 13(9), 3277. <https://doi.org/10.3390/nu13093277>
- Nasser Mel T., Shawki, T., Shahawy, E., & Sany, Y. (2012). Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23(6), 1208–1214.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 39(2 Suppl 1), S1-266.
- Neumann, D., Mau, W., Wienke, A., & Girndt, M. (2018). Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. *Kidney International*, 93(2), 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.022>
- Odagiri, G., Sugawara, N., Kikuchi, A., Takahashi, I., Umeda, T., & Saitoh, H. (2011). Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry*, 25, 10–20.
- O’Lone, E., Connors, M., Masson, P., Wu, S., Kelly, P. J., Gillespie, D., Parker, D., Whiteley, W., Strippoli, G. F. M., Palmer, S. C., Craig, J. C., & Webster, A. C. (2016). Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 67(6), 925–935. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.028>
- Otero, A., Francisco, A., Gayoso, P., & García, F. (2010). on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia*, 30, 78–86.
- Otobe, Y., Yamada, M., Hiraki, K., Onari, S., Taki, Y., Sumi, H., Hachisuka, R., Han, W., Takahashi, M., Suzuki, M., Kimura, Y., Koyama, S., Masuda, H., Shibagaki, Y., & Tominaga, N. (2021). Physical exercise improves cognitive function in older adults with stage 3–4 chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *American Journal of Nephrology*, 52(12), 929–939. <https://doi.org/10.1159/000520230>

- Owolabi, L. F., Abdu, A., Ibrahim, A., Owolabi, D. S., Nalado, A., Bappa, A., & Taura, A. A. (2016). Related factors and predictors of cognitive dysfunction in chronic kidney disease on maintenance hemodialysis in Nigeria. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 7(Suppl 1), S62–S67. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.196433>
- Ozcan, H., Yucel, A., Avşar, U. Z., Cankaya, E., Yucel, N., Gözübüyük, H., Eren, F., Keles, M., & Aydın, B. (2015). Kidney transplantation is superior to hemodialysis and peritoneal dialysis in terms of cognitive function, anxiety, and depression symptoms in chronic kidney disease. *Transplantation Proceedings*, 47(5), 1348–1351. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.032>
- Perales Montilla, C. M., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2016). Quality of life related to health chronic kidney disease: Predictive importance of mood and somatic symptoms. *Nefrología: Publicación Oficial de La Sociedad Española Nefrología*, 36(3), 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.12.002>
- 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. International Symposium on Home Hemodialysis*, 11(3), 309–314. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00185.x>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214–228. DOI: [10.1111/joim.12190](https://doi.org/10.1111/joim.12190)
- Pi, H.-C., Xu, Y.-F., Xu, R., Yang, Z.-K., Qu, Z., Chen, Y.-Q., Liu, G.-L., & Dong, J. (2016). Cognitive impairment and structural neuroimaging abnormalities among patients with chronic kidney disease. *Kidney & Blood Pressure Research*, 41(6), 986–996. <https://doi.org/10.1159/000452603>

- Polinder-Bos, H. A., García, D. V., Kuipers, J., Elting, J. W. J., Aries, M. J. H., Krijnen, W. P., Groen, H., Willemsen, A. T. M., van Laar, P. J., Strijkert, F., Luurtsema, G., Slart, R. H. J. A., Westerhuis, R., Gansevoort, R. T., Gaillard, C. A. J. M., & Franssen, C. F. M. (2018). Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 29(4), 1317–1325.
<https://doi.org/10.1681/asn.2017101088>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
- Post, J. B., Morin, K. G., Sano, M., Jegede, A. B., Langhoff, E., & Spungen, A. M. (2012). Increased presence of cognitive impairment in hemodialysis patients in the absence of neurological events. *American Journal of Nephrology*, 35(2), 120–126.
<https://doi.org/10.1159/000334871>
- Prickett, C., Brennan, L., & Stolwyk, R. (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*, 9(2), 93–113. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>
- Radić, Josipa, Ljutic, D., Radić, M., Kovacic, V., Ćurković, K. D., & Sain, M. (2011b). Cognitive-psychomotor functions and nutritional status in maintenance hemodialysis patients: Are they related?. *Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 15(6), 532–539. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00995.x>
- Radić, J., Ljutić, D., Radić, M., Kovačić, V., Sain, M., & Curković, K. D. (2010). The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *The Netherlands Journal of Medicine*, 68(4), 153–157.

- Radić, J., Ljutić, D., Radić, M., Kovačić, V., Šain, M., & Dodig-Ćurković, K. (2011c). Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Renal Failure*, 33(6), 641–649. <https://doi.org/10.3109/0886022x.2011.586480>
- Radić, Josipa, Ljutić, D., Radić, M., Kovačić, V., Dodig-Ćurković, K., & Šain, M. (2011d). Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology*, 34(5), 399–406. <https://doi.org/10.1159/000330849>
- Rait, G., Fletcher, A., Smeeth, L., Brayne, C., Stirling, S., Nunes, M., Breeze, E., Siu-Woon, E., Bulpitt, C. J., Jones, D. & Tulloch, A. J. (2005). Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing*, 34(3), 242-248. DOI: [10.1093/ageing/afi039](https://doi.org/10.1093/ageing/afi039)
- Rakowski, D. A., Caillard, S., Agodoa, L. Y., & Abbott, K. C. (2006). Dementia as a predictor of mortality in dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 1(5), 1000–1005. <https://doi.org/10.2215/CJN.00470705>
- Reyes del Paso, G. A., Montoro, C. I., & Duschek, S. (2015). Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: Evidence of alterations in attentional control. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(4), 414–428. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1023265>
- Registro Español de Enfermos Renales (2020). Informe de diálisis y trasplante 2020. 51 congreso de la Sociedad Española de Nefrología. https://senefro.org/contents/webstructure/MEMORIA_REER_2020_PRELIMINAR.pdf
- Rey, A. (1997). *Test de copia de una figura compleja*. TEA Ediciones.
- Rios-Lago, M., & Periañez, J. A. (2010). Attention and speed of information processing. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 109–117). Elsevier.

- Ruff, R.M. (1996) Ruff Figural Fluency Test: Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Salthouse, T.A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30, 507-514.
- Salazar-Félix, N. A., Martín-del-Campo, F., Cueto-Manzano, A. M., Romo-Flores, M. L., Velázquez-Vidaurre, A. L., Sánchez-Soriano, A., Ruvalcaba-Contreras, N., Calderón-Fabian, A., Rojas-Campos, E., & Cortés-Sanabria, L. (2021). Prevalence of mild cognitive impairment in automated peritoneal dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(11), 2106–2111. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab238>
- Sánchez-Román, S., Ostrosky-Solís, F., Morales-Buenrostro, L. E., Alberú-Gómez, J., Nicolini-Sánchez, J. H., García-Ramos, G. (2008). Insuficiencia renal crónica y sus efectos en el funcionamiento cognoscitivo. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8, 97-113.
- Sánchez-Román, S., Ostrosky-Solís, F., Morales-Buenrostro, L. E., Nogués-Vizcaino, M. G., Alberú, J., & McClintock, S. M. (2011). Neurocognitive profile of an adult sample with chronic kidney disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(1), 80–90. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001219>
- Schneider, S. M., Malecki, A. K., Müller, K., Schönfeld, R., Girndt, M., Mohr, P., Hiss, M., Kielstein, H., Jäger, K., & Kielstein, J. T. (2015). Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(9), 1551–1559. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv213>
- Sedó, M. (2005) *Test de los Cinco Dígitos: Five Digit Test*. TEA Ediciones.
- Sharma, A., Yabes, J., Al Mawed, S., Wu, C., Stilley, C., Unruh, M., & Jhamb, M. (2016). Impact of cognitive function change on mortality in renal transplant and end-stage renal disease

patients. *American Journal of Nephrology*, 44(6), 462–472.

<https://doi.org/10.1159/000451059>

Shavit, L., Mikeladze, I., Torem, C., & Slotki, I. (2014). Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 82(11), 313–319. <https://doi.org/10.5414/cn108335>

Shea, Y. F., Lee, M. C., Mok, M. M., Chan, F. H., & Chan, T. M. (2019). Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*, 23(10), 1221–1234.

Shea, Y. F., Lam, M. F., Lee, M. S., Mok, M. Y., Lui, S. L., Yip, T. P., Lo, W. K., Chu, L. W. & Chan, T. M. (2015). Prevalence of Cognitive Impairment Among Peritoneal Dialysis Patients, Impact on Peritonitis and Role of Assisted Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 36(3), 284-290. DOI: [10.3747/pdi.2014.00247](https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00247)

Shea, Y. F., Lam, M. F., Lee, M. S., Mok, M. Y., Lui, S. L., Yip, T. P., Lo, W. K., Chu, L. W. & Chan, T. M. (2016). Prevalence of CMMSE defined cognitive impairment among peritoneal dialysis patients and its impact on peritonitis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 20(1), 126-133. DOI: [10.1007/s10157-015-1127-x](https://doi.org/10.1007/s10157-015-1127-x)

Sharp, M. & Corp, D. (2019). *Manuales MSD. Conocimiento Médico Global*. MSD Manuals. <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/resourcespages/about-the-manuals>

Sociedad Española de Nefrología (2022). *La Enfermedad Renal Crónica (ERC) en España 2022*. Sociedad Española de Nefrología. https://www.seden.org/files/courses/Informe_390a.pdf

Sousa, E., Bajo, M. A., Peso, G., Castro, M. J., Celadilla, O., y Selgas, R. (2013). Experiencia de 30 años en una unidad de diálisis peritoneal: supervivencia a largo plazo. *Nefrología*, 33, 546-551.

- Spiro, R. J., & Jehng, J. (1990). Cognitive flexibility and hypertext: Theory and technology for the non-linear and multidimensional traversal of complex subject matter. In D. Nix & R. (Ed.), *Cognition, Education, and Multimedia*. Erlbaum.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford University Press.
- Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (2000). The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In M. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences*. MIT Press.
- Stenfors, C., Jonsdottir, I. H., Hanson, M., & Theorell, L. L. (2017). Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a population-based sample of working adults. *J Psychosom Res*, 96, 49–59.
- Su, G., Saglimbene, V., Wong, G., Natale, P., Ruospo, M., Craig, J. C., Hegbrant, J., Carrero, J. J., & Strippoli, G. F. M. (2022). Healthy lifestyle and mortality among adults receiving hemodialysis: The DIET-HD study. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 79(5), 688-698.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.022>
- Tamura, K., Larive, M., Unruh, B., Stokes, M. L., Nissenson, J. B., & Mehta, A. (2010). Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(8), 1429–1438.
- Tamura, K., Tam, M., Vittighoff, K., Raj, E., Sozio, D., & Rosas, S. M. (2017). Inflammatory markers and risk for cognitive decline in chronic kidney disease: the CRIC Study. *Kidney Int Rep*, 2(2), 192–200.
- Tamura, K., Unruh, M., Nissenson, M. L., Larive, A. R., Eggers, B., & Gassman, P. W. (2013). Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis*, 61(2), 228–237.

- Tamura, K., & Yaffe, M. K. (2011). Dementia and cognitive impairment in ESRD: Diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney International*, 79(1), 14–22.
- Temple, R.O., Davis, J.D., Silverman, I., y Tremont, G. (2006). Differential impact of executive function on visual memory tasks. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(3), 480-490.
- Tiffin-Richards, F. E., Costa, A. S., Holschbach, B., Frank, R. D., Vassiliadou, A., & Krüger, T. (2014). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One*, 27(10).
- Thornton, W. L., Shapiro, R. J., Deria, S., Gelb, S., & Hill, A. (2007). Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(02).
<https://doi.org/10.1017/s1355617707070361>
- Tollitt, J., Odudu, A., Montaldi, D., & Kalra, P. A. (2020). Cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study. *Clin Kidney J*, 14(6), 1639–1648.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(Número 2), 227–235.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., Clark, L., (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 777, 810.
- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190, 517–530.
- Watanabe, K., Ogino, T., Nakano, K., Hattori, J., Kado, Y., Sanada, S., y Ohtsuka, Y. (2005). The Rey–Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain and Development*, 27(8), 564-569.

- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale, 3ed Edition*. The Psychological Corporation.
- Wilkinson, T. J., McAdams-DeMarco, M., Bennett, P. N., & Wilund, K. (2020). Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 29(5), 471–479. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000627>
- Wolfgram, D. F. (2019). Intradialytic cerebral hypoperfusion as mechanism for cognitive impairment in patients on hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 30(11), 2052–2058. <https://doi.org/10.1681/asn.2019050461>
- Wolfgram, D. F., Szabo, A., Murray, A. M., & Whittle, J. (2015). Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 35(2), 189–198. <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00213>
- Xu, R., Pi, H.-C., Xiong, Z.-Y., Liao, J.-L., Hao, L., Liu, G.-L., Ren, Y.-P., Wang, Q., Zheng, Z.-X., Duan, L.-P., & Dong, J. (2015). Hyponatremia and cognitive impairment in patients treated with peritoneal dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 10(10), 1806–1813. <https://doi.org/10.2215/CJN.02240215>
- Yang, Y., Shields, G. S., Guo, C., & Liu, Y. (2018). Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 225–244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.020>
- Yohanna, S., Naylor, K. L., McArthur, E., Lam, N. N., Austin, P. C., Habbous, S., McCallum, M. K., Ordon, M., Knoll, G. A., Kim, J. S., & Garg, A. X. (2020). A propensity score-weighted comparison of outcomes between living and standard criteria deceased donor kidney transplant recipients. *Transplantation*, 104(11), e317–e327. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003337>

- Xu, R., Pi, H. C., Xiong, Z. Y., Liao, J. L., Hao, L., Liu, G. L., Ren, Y. P., Wang, Q., Zheng, Z. X., Duan, L. P. & Dong, J. (2015). Hyponatremia and cognitive impairment in patients treated with peritoneal dialysis. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 10(10):1806-1813. DOI: [10.2215/CJN.02240215](https://doi.org/10.2215/CJN.02240215)
- Yaffe, K., Ackerson, L., Kurella Tamura, M., Le Blanc, P., Kusek, J. W., Sehgal, A. R., Cohen, D., Anderson, C., Appel, L., Desalvo, K., Ojo, A., Seliger, S., Robinson, N., Makos, G. & Go, A. S. Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. (2010). Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 338-345.
DOI: [10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x)
- Zelazo, P.D., Carter, A., Reznick, J.S., & Frye, D. (1997). Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology*, 1, 198-226.
- Zhang, Y.-H., Yang, Z.-K., Wang, J.-W., Xiong, Z.-Y., Liao, J.-L., Hao, L., Liu, G.-L., Ren, Y.-P., Wang, Q., Duan, L.-P., Zheng, Z.-X., & Dong, J. (2018). Cognitive changes in peritoneal dialysis patients: A multicenter prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 72(5), 691–700.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.020>

VII. ANEXOS

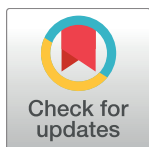
RESEARCH ARTICLE

Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors

María del Mar Sánchez-Fernández^{1*}, Gustavo A. Reyes del Paso¹, José Manuel Gil-Cunquero², María José Fernández-Serrano¹

1 Department of Psychology, University of Jaén, Jaén, Spain, **2** Department of Nephrology, Jaén Hospital Complex, Jaén, Spain

* mmsanche@ujaen.es



Abstract

Objective

There is evidence of cognitive impairment in patients with end-stage renal disease in hemodialysis (ESRD-HD). However, few studies have exhaustively analyzed executive functions (EFs) in this population, especially considering the influence of a wide range of clinical variables. This study analyzes performance in different EF components in ESRD-HD patients compared to a group of healthy controls (HCs), in addition to the acute effects of HD and the associations of cognitive performance with clinical variables.

Method

EFs were evaluated pre- and post-HD in 43 ESRD-HD patients and 42 HCs, using a battery of tests designed to assess EF domains. Age, schooling, mood and blood pressure were statistically controlled. Associations between performance and clinical factors were computed by correlations and hierarchical multiple regression analyses.

Results

The performance of the ESRD-HD patients was significantly lower than that of HCs in all the EF domains except for planning. Group differences were marginally significant for reasoning. HD produced no acute changes in global performance, with improvements seen only in inhibition and working memory. EF scores were positively associated with total number of months previously transplanted, body mass index (BMI), dry weight, and levels of hemoglobin, albumin, ferritin, calcium, phosphorus, sodium, urea, and creatinine.

Conclusions

Global EF functioning was lower in ESRD-HD patients than in HCs. No major acute HD-related EF changes were detected. These findings underline the importance of an adequate nutritional status for maintaining executive functioning in ESRD-HD patients.

OPEN ACCESS

Citation: Sánchez-Fernández MdM, Reyes del Paso GA, Gil-Cunquero JM, Fernández-Serrano MJ (2018) Executive function in end-stage renal disease: Acute effects of hemodialysis and associations with clinical factors. PLoS ONE 13(9): e0203424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424>

Editor: Zhanjun Jia, University of Utah School of Medicine, UNITED STATES

Received: April 8, 2018

Accepted: August 21, 2018

Published: September 4, 2018

Copyright: © 2018 Sánchez-Fernández et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The anonymized primary data of the study has been made available to the public at the Open Science Framework: <https://osf.io/jqf69/>.

Funding: This research was supported by grant PI-0674-2012 from the Council of Equality, Health, and Social Policy, Junta de Andalucía. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

A range of disorders related to neuronal function have been observed in patients with end-stage renal disease (ESRD), including cognitive problems [1, 2]. Neuropsychological impairments including memory, learning, attention, and executive function (EF) deficits, have been described in ESRD patients on hemodialysis (ESRD-HD) [3, 4]. However, insufficient evidence is available on the extent and severity of such impairments [4].

EFs are involved in the generation, supervision, regulation, execution, and readjustment of behaviors needed to achieve complex objectives, especially those requiring a novel and creative approach [5, 6]. EFs can be subdivided into several domains: updating (e.g., fluency, working memory, and reasoning), inhibitory control, cognitive flexibility, planning, and decision-making [7]. Studies of EFs in ESRD-HD have focused on specific domains such as fluency, inhibitory control, or planning [8, 4]; information is lacking on other key domains, including verbal reasoning and decision-making. Methodological shortcomings of previous studies include a limited battery of tests with which to evaluate EF-related domains [4], small sample sizes and insufficient consideration of relevant sociodemographic variables (e.g., age and years of education) [9].

Research on possible acute changes in EFs produced by HD is available. Schneider et al. [4] reported post-dialysis improvements in cognitive flexibility and logical planning in comparison to pre-dialysis findings, but no improvement was observed in working memory, verbal fluency, or planning behavior. In addition, the possible influence of affective-emotional factors on EF performance [10, 11] has not been controlled for. However, the impact of negative emotional states (depression and anxiety) on the health-related quality of life in HD patients has been reported in previous studies [12]. Furthermore, inconsistent results have been reported in studies that addressed the relationship between cognitive and EF deficits in ESRD-HD and clinical (e.g., biochemical) variables, with no reports of correlations with hemoglobin, urea and creatinine [13] or counterintuitive associations between urea levels and neuropsychological scores [14]. These limitations suggest the need for further studies to provide a more exhaustive evaluation of EF deficits in ESRD, as well as possible associations between performance and clinical factors.

Using a large battery of tests to cover all EF components, the objectives of the study were: (a) to compare EFs between ESRD-HD patients and healthy controls (HCs), controlling for potentially influential sociodemographic and emotional variables; (b) to compare EFs before and after HD in ESRD-HD patients; and (c) to evaluate the associations between clinical variables and executive performance.

The study hypotheses were: (a) ESRD-HD patients would perform worse than HCs in all EF domains, (b) EFs scores would increase after HD in comparison to pre-HD levels, and (c) EFs scores would be associated with clinical and biochemical variables.

Method

Participants

The study included 43 patients who were receiving HD treatment (ESRD-HD) and 42 HCs. Seventeen patients were previously transplanted and seven were previously under peritoneal dialysis. All participants spoke Spanish as a first language. Inclusion criteria for the ESRD-HD group were: (1) receipt of HD for ≥ 3 months prior to the study; (2) receipt of three 4h HD sessions/week; (3) absence of any previous psychiatric diagnosis; (4) no history of traumatic brain injury or disorders affecting the CNS; and (5) absence of severe ophthalmic or auditory disease. HCs were recruited by using local advertising and a “snowball” approach, applying the

same inclusion criteria as for the ESRD-HD group with the exception of criteria 1 and 2. Groups were matched for sex, age, and years of education (Table 1). Additionally, no differences in sex ($\chi^2 = 0.87$, $p = 0.35$), age ($t = -1.65$; $p = 0.11$) or years of education ($t = 0.75$; $p = 0.46$) were observed between transplanted and non transplanted patients.

Executive function assessment

The tests included in this study are part of a broader neuropsychological protocol that includes evaluations of basic cognitive processes in ESRD-HD. The EF dimensions evaluated and instruments used were as follows:

-*Update*, i.e., the updating and monitoring of working memory contents. The tests for this domain were: (1) *Fluency*- Controlled Oral Word Association Test (COWAT) [15] to evaluate verbal fluency and Ruff Figural Fluency Test (RFFT) [16] to evaluate figural fluency. Dependent variables were the sum of words produced in two semantic categories, *semantic FAS* (animals and fruit), the sum of words produced from three letters, *phonological FAS* (F, A, S) for COWAT, and the *total number of original designs* produced for RFFT. (2) *Working memory*- two subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [17]: Letters and numbers and Arithmetic; dependent variables were the number of *correct answers* in each test. (3) *Reasoning*- Similarities subtest of the WAIS-III [17]; the dependent measure was the number of correct answers.

Table 1. Sociodemographic, biochemical, blood pressure and body composition data as a function of group.

Variables		ESRD-HD (n = 43)		HC (n = 42)	
		Mean	SD	Mean	SD
Age		51.72	9.310	51.83	6.525
Years of education		10.98	4.405	11.14	3.653
Sex (%)	Male	81.4		69.0	
	Female	18.6		31.0	
Hours pre-post ev.		47.67	36.47	35.31	6.61
Systolic blood pressure*		140.60	20.19	128.79	13.15
Diastolic blood pressure		85.85	11.76	83.76	11.78
Heart rate		70.34	11.06	69.51	8.40
BMI*		25.71	3.55	27.64	3.45
Dry weight kg*		70.45	14.27	80.04	13.52
Hemoglobin g/dL**		11.74	1.46	15.18	1.12
Hematocrit %**		35.17	4.55	45.26	3.14
Albumin g/dL**		3.96	0.27	4.37	0.32
Ferritin ng/mL**		399.49	156.45	123.56	57.98
Calcium mg/dL		9.44	1.26	9.57	0.27
Phosphorus mg/dL*		4.75	1.61	3.36	0.63
Sodium mEq/L		139.52	2.56	139.96	2.34
Urea mg/dL**		124.33	33.49	35.40	11.04
Creatinine mg/dL**		9.56	2.46	0.92	0.14

* $p < .05$

** $p < .001$

Note: Abbreviations and definitions: ESRD-HD: end-stage renal disease undergoing hemodialysis; HC: healthy control; Hours pre-post ev.: hours elapsed between pre- and post-evaluations; BMI: body mass index; Dry weight: ideal weight of individual with no excess fluid in blood.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424.t001>

- Inhibition*, i.e., the inhibition of predominant or automatized responses that are inappropriate for current demands: the Five Digit Test (5DT) [18]. The dependent variable was the *inhibition score* (difference between execution time in condition 3 and the mean of conditions 1 and 2).
- Cognitive flexibility*, i.e., the ability to alternate between different mental schemes, execution patterns, or tasks as a function of changing demands: the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [19] and the Five Digit Test (5DT) [18]; dependent variables were the *percentage of perseverative errors* in WCST, and the *shifting score* (difference between execution time in condition 4 and the mean of conditions 1 and 2) in 5DT.
- Decision-making*, i.e., the ability to select the most advantageous option among a range of available alternatives: the Iowa Gambling Task (IGT) [20]; the dependent variable was *net IGT score*, obtained by subtracting the number of disadvantageous choices (blocks K' and L') from the number of advantageous choices (M' and N') in the 100 trials of the task.
- Planning*: i.e., the ability to anticipate, rehearse, and execute complex behavioral sequences in a prospective manner: the Key Search subtest of the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) battery [21]; the dependent variable was the *profile score*, calculated by adding the raw scores of the test and applying the corrections listed in the administration manual.

Detailed information about these instruments can be obtained elsewhere [22, 7].

Clinical assessment

Patients data were gathered from hospital records (Tables 1 and 2). The following clinical measures were included: (1) parameters of biochemistry frequently altered in ESRD-HD patients; (2) the types of renal replacement therapy received previously and the durations of treatment; and (3) the total Kt/v (dialysis dose) as an indicator the adequacy of dialysis. The glomerular filtration rate was not recorded because all participating patients were in stage 5 of the disease and had a GFR below 15 mL/min /1.73 m². Body composition (% fat and body mass index-[BMI]) (Bodystat® 1500 monitoring unit) and seven blood pressure readings (3M Tensocare B100 arm blood pressure monitor) were taken during the pre-HD evaluation.

Finally, because negative emotional states can affect cognitive performance, The Spanish version [23] of the *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* was used to evaluate anxiety and depression. Given the positive association between anxiety and depression severity ($r = .61$ in our study), and in order to reduce the number of variables in the regression analysis and keep alpha inflation at minimum, anxiety and depression scores were aggregated in to a global mood score.

Procedure

Patients scheduled for HD were recruited from five hemodialysis centers in the provinces of Jaén and Granada (in Spain) and were individually evaluated in two sessions, before and after HD. All participants signed an informed consent form, which was approved by the Ethics Committee of the Jaén Hospital Complex. Evaluations were conducted in participants' homes after ensuring adequate conditions for the assessment. Participants consumed no food, caffeine, alcohol, or tobacco during the tests. The pre-HD evaluation (before the HD session) was carried out in the hours before HD treatment, i.e., around 56 h after the last HD. The post-HD evaluation (after the HD session) was performed around 20 h after HD treatment, i.e., around 48 h after the pre-HD evaluation (Table 1). The two HC evaluations were separated by a

Table 2. Clinical characteristics of the ESRD-HD group.

Variables	ESRD-HD (n = 43)	
	Mean	SD
Current months HD	42.00	61.53
Previous TX, <i>n</i> (%)	17 (39.53)	
Total months TX	42.53	81.04
Total months HD	58.88	70.25
Total months PD	4	10.46
Total months D	62.88	68.32
Total months RRT	105.42	114.56
Total Kt/v	1.69	0.41
Pre-HD hours	56.56	5.34
Post-HD hours	20.84	2.83
Diabetic patients, <i>n</i> (%)	3 (6.98)	
Hypertension patients, <i>n</i> (%)	38 (88.37)	
Etiology of ESRD-HD, <i>n</i> (%)		
Glomerulonephritis	17 (39.5)	
Interstitial	2 (4.7)	
Hereditary	10 (23.3)	
Vascular	5 (11.6)	
Systemic	2 (4.7)	
Miscellaneous	1 (2.3)	
Diabetic	1 (2.3)	
Unknown	5 (11.6)	

Note: Abbreviations and definitions: ESRD-HD: end-stage renal disease undergoing hemodialysis; current months HD: number of months under current HD treatment; Previous TX, *n*(%): total number (and percentage) of patients previously transplanted; Total months TX: total number of previous months in transplantation; Total months HD: total number of months under hemodialysis; Total months PD: total number of months under peritoneal dialysis; Total months D: total number of months under dialysis treatment (HD and/or PD); Total months RRT: total number of months under renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis, transplantation); Total Kt/v: calculated with the second-generation Daugirdas formula; Pre-HD hours: hours elapsed since most recent HD in the pre-HD evaluation; post-HD hours: hours since most recent HD in the post-HD evaluation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424.t002>

similar period of time that in ESRD-HD patients. Tests were always administered in the same order, alternating between verbal and non-verbal tests and between more and less difficult tasks. Breaks (5 to 10 m) were taken when as necessary to minimize the potential for cognitive fatigue. Fig 1 shows the sequence in which the tests were administered.

Statistical analyses

Multivariate analysis of variance (MANOVA) was used to analyze between-group differences during the first assessment (i.e., pre-HD). Age, years of education, mood and systolic blood pressure (to control for the higher levels in ESRD; see Table 1) were included as covariates. Differences between pre- and post-HD evaluations were analyzed by 2×2 repeated-measures ANOVA, with Group as the between-subject factor and the two evaluations as the repeated measure factor. A significant effect of the Group $\times$ Pre-Post interaction, associated with a greater post-HD increase in the ESRD-HD group, would indicate a positive effect of HD on performance. Adjusted square theta (η_p^2) and Cohen's *d* were used as effect size indicators.

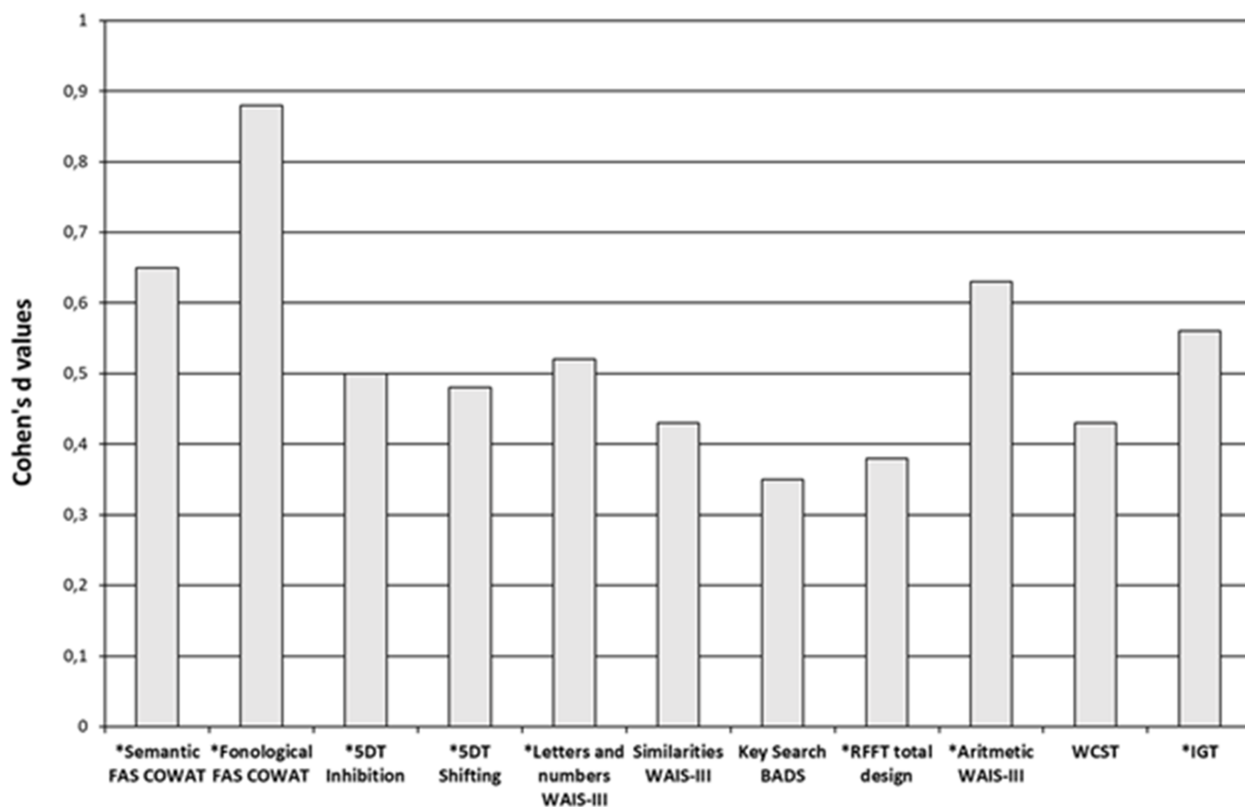


Fig 1. Cohen's d values for group comparison of the dependent variables (the order of the tests in the figure follows their administration sequence).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424.g001>

Associations between performance and medical factors in the ESRD-HD group were computed in two steps. First, at an exploratory level, Pearson correlations were calculated; and second, hierarchical multiple regression analyses were performed using two blocks of data: (1) socio-demographic (age, years of education) and mood (simultaneously entered); and (2) clinical factors (stepwise method). We estimated the adjusted R^2 of the predicted change in performance associated with each block.

Results

Group differences in executive performance

The MANOVA showed a main significant effect of Group ($F(11, 69) = 2.79$, $p = 0.005$, $\eta_p^2 = 0.308$). Effects of the covariates of years of education ($F(11, 69) = 8.06$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.562$) and age ($F(11, 69) = 4.87$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.437$) were also significant. Table 3 displays between-group values. Lower scores were obtained in the ESRD-HD group than in the HCs in two of the three fluency indexes (semantic FAS, phonological FAS), the two working memory indexes (Letters and Numbers and Arithmetic), the inhibitory control index (5DT inhibition), one of the two cognitive flexibility indexes (5DT shifting), and the decision-making index (IGT). Group differences were marginally significant for reasoning (Similarities). No group difference was observed in planning (Key Search). Size effects (Cohen's d) ranged between 0.38 (figural fluency) and 0.88 (verbal fluency) (see Fig 1).

Table 3. Means ($\pm$ SD), median, and 25th and 75th percentiles of neuropsychological variables for the two groups in the pre-HD evaluation.

Dominion	Dep. Variables	Group	Mean $\pm$ SD	Median [25–75 percentiles]	F (1,79)	p	η_p^2
Fluency	Semantic FAS COWAT	ESRD-HD	30.19 $\pm$ 7.65	28 [25–35]	10.51	0.002	0.117
		HC	35.12 $\pm$ 7.64	34 [30–40.25]			
	Phonological FAS COWAT	ESRD-HD	27.74 $\pm$ 12.80	25 [19–34]	22.01	<0.001	0.218
		HC	37.93 $\pm$ 10.26	40 [28–46.25]			
	RFFT total design	ESRD-HD	68.26 $\pm$ 19.66	68 [50–85]	2.76	0.100	0.034
		HC	75.69 $\pm$ 19.25	75.50 [67.25–90.25]			
Working memory	Letters and Numbers WAIS-III	ESRD-HD	7.91 $\pm$ 3.02	8 [6–10]	6.46	0.013	0.076
		HC	9.45 $\pm$ 2.84	9 [7.75–11]			
	Arithmetic WAIS-III	ESRD-HD	10.70 $\pm$ 3.16	10 [8–13]	10.18	0.002	0.114
		HC	12.83 $\pm$ 3.61	13 [10–15.25]			
Reasoning	Similarities WAIS-III	ESRD-HD	15.21 $\pm$ 5.29	16 [13–19]	3.89	0.052	0.047
		HC	17.48 $\pm$ 5.22	17 [13.75–22.25]			
Inhibition	5DT Inhibition	ESRD-HD	18.17 $\pm$ 7.32	17 [13–23]	7.33	0.008	0.085
		HC	14.89 $\pm$ 5.68	15 [11.37–18.12]			
Cognitive flexibility	5DT Shifting	ESRD-HD	38.73 $\pm$ 16.61	36 [25–52.50]	6.87	0.011	0.080
		HC	31.30 $\pm$ 14.16	29 [22.50–36.25]			
	WCST	ESRD-HD	20.95 $\pm$ 13.71	19 [11–27]	3.64	0.06	0.044
		HC	15.86 $\pm$ 9.31	13 [9–22]			
Decision-making	IGT	ESRD-HD	-1.12 $\pm$ 7.49	-2 [-6–4]	4.85	0.030	0.058
		HC	5.79 $\pm$ 15.67	4.50 [-6.50–14]			
Planning	Key search BADS	ESRD-HD	1.63 $\pm$ 1.79	1 [0–4]	1.95	0.166	0.024
		HC	2.21 $\pm$ 1.47	2 [1–4]			

Note: Results of group comparisons after controlling for age, years of education, mood and blood pressure are also included. ESRD-HD: end-stage renal disease undergoing hemodialysis; HC: healthy control.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424.t003>

Effect of dialysis

In these analyses, the Group factor (global execution during both evaluations) was significant for fluency (semantic FAS: $p = 0.01$, $\eta_p^2 = 0.084$; phonological FAS: $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.15$), cognitive flexibility (5DT: $p = 0.04$, $\eta_p^2 = 0.052$), and working memory (Letters and numbers: $p = 0.01$, $\eta_p^2 = 0.09$, Arithmetic: $p = 0.03$, $\eta_p^2 = 0.053$). Group differences were marginally significant for reasoning (Similarities: $p = 0.06$, $\eta_p^2 = 0.042$), fluency (RFFT total design: $p = 0.07$, $\eta_p^2 = 0.04$), and cognitive flexibility (WCST: $p = 0.06$, $\eta_p^2 = 0.042$). In all cases, the execution was worse in the ESRD-HD *versus* HC group.

Performance improved between the pre- and post-HD assessments in both groups. Specifically, performance increases were seen in fluency, working memory, reasoning, inhibitory control, cognitive flexibility, and planning indexes in both groups (Table 4). The Group $\times$ Pre-Post-HD interaction was significant for the inhibition index 5DT ($F(1,83) = 6.59$, $p = 0.01$, $\eta_p^2 = 0.074$) and the working memory index of Arithmetic ($F(1,83) = 5.43$, $p = 0.02$, $\eta_p^2 = 0.061$). Analysis of these interactions showed that patients improved their inhibition performance in 5DT ($F(1,42) = 25.32$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.376$), and working memory performance in Arithmetic ($F(1,42) = 16.24$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.279$); meanwhile, HCs showed no significant change in either 5DT inhibition ($F(1,41) = 2.17$, $p = 0.148$, $\eta_p^2 = 0.050$) or Arithmetic ($F(1,41) = 3.73$, $p = 0.060$, $\eta_p^2 = 0.083$).

Table 4. Means ($\pm$ SD) of the pre- and post- cognitive evaluations and statistics for the main repeated measures factor.

Domain	Dep. Variables	Group	Mean $\pm$ SD Pre-	Mean $\pm$ SD Post	F (1,83)	p	η^2_p
Fluency	Semantic FAS COWAT	ESRD-HD	30.19 $\pm$ 7.65	33.51 $\pm$ 9.17	24.48	<0.001	0.228
		HC	35.12 $\pm$ 7.64	37.31 $\pm$ 6.21			
	Phonologic FAS COWAT	ESRD-HD	27.74 $\pm$ 12.80	31.98 $\pm$ 12.46	28.99	<0.001	0.259
		HC	37.93 $\pm$ 10.26	40.29 $\pm$ 10.39			
	RFFT total design	ESRD-HD	68.26 $\pm$ 19.66	80.65 $\pm$ 25.60	114.48	<0.001	0.580
		HC	75.69 $\pm$ 19.25	89.83 $\pm$ 22.75			
Working memory	Letters and Numbers WAIS-III	ESRD-HD	7.91 $\pm$ 3.02	8.30 $\pm$ 2.83	8.81	0.01	0.096
		HC	9.45 $\pm$ 2.84	10.26 $\pm$ 3.17			
	Arithmetic WAIS-III	ESRD-HD	10.70 $\pm$ 3.16	12.16 $\pm$ 3.66	19.47	<0.001	0.190
		HC	12.83 $\pm$ 3.615	13.29 $\pm$ 4.06			
Reasoning	Similarities WAIS-III	ESRD-HD	15.21 $\pm$ 5.29	15.98 $\pm$ 4.82	4.01	0.04	0.046
		HC	17.48 $\pm$ 5.22	17.81 $\pm$ 5.19			
Inhibition	5DT interference	ESRD-HD	18.17 $\pm$ 7.32	14.14 $\pm$ 6.36	21.41	<0.001	0.205
		HC	14.89 $\pm$ 5.68	13.74 $\pm$ 4.91			
Cognitive flexibility	5DT shifting	ESRD-HD	38.73 $\pm$ 16.61	27.19 $\pm$ 14.46	91.51	<0.001	0.524
		HC	31.30 $\pm$ 14.16	22.50 $\pm$ 10.01			
	WCST	ESRD-HD	20.95 $\pm$ 13.71	15.83 $\pm$ 12.01	23.08	<0.001	0.220
		HC	15.86 $\pm$ 9.31	11.79 $\pm$ 8.55			
Planning	Key search BADS	ESRD-HD	1.63 $\pm$ 1.79	1.81 $\pm$ 1.68	4.81	0.03	0.055
		HC	2.21 $\pm$ 1.47	2.36 $\pm$ 1.48			

Note: ESRD-HD: End-stage renal disease undergoing hemodialysis; HC: healthy control. Only variables that showed significant changes were displayed.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203424.t004>

Associations between neuropsychological performance and clinical parameters in ESRD-HD

Exploratory correlation analyses. *Total number of months previously transplanted* was positively associated with decision-making (IGT: $r = 0.36$, $p = 0.02$); *BMI* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.34$, $p = 0.02$); *dry weight* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.44$, $p = 0.01$); *hemoglobin* was positively associated with fluency (RFFT total design: $r = 0.22$, $p = 0.042$); *albumin* was positively associated with working memory (Letters and Numbers: $r = 0.32$, $p = 0.035$); *ferritin* was positively associated with lower inhibition (5DT: $r = 0.32$, $p = 0.03$); *calcium* was positively associated with working memory (Letters and Numbers: $r = 0.32$, $p = 0.03$); *phosphorus* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.35$, $p = 0.02$); *sodium* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.43$, $p = 0.01$) and decision-making (IGT: $r = 0.31$, $p = 0.05$); *urea* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.38$, $p = 0.01$), and reasoning (Similarities: $r = 0.42$, $p = 0.01$); and *creatinine* was positively associated with working memory (Arithmetic: $r = 0.31$, $p = 0.04$).

Multiple regression analyses to predict executive functioning. The following significant regression models were obtained after controlling for the effects of socio-demographic variables and mood: *Sodium* was positively associated with (1) semantic FAS ($\beta = 0.26$, $r^2 = 0.06$, $t = 2.04$, $p = 0.05$) and (2) Arithmetic ($\beta = 0.48$, $r^2 = 0.22$, $t = 4.19$, $p < 0.001$). In the latter case, *dry weight* was included in a second model with and showed positive associations ($\beta = 0.48$, $t = 4.57$, $p < 0.001$ for sodium and $\beta = 0.31$, $t = 2.88$, $p = 0.01$ for dry weight; $r^2 = 0.09$). *Calcium* was positively associated with Letters and numbers ($\beta = 0.37$, $r^2 = 0.14$, $t = 3.37$, $p = 0.01$); *BMI* was included in a second model and showed negative associations ($\beta = 0.34$, $t = 3.23$, $p = 0.01$

for calcium and $\beta = -0.25$, $t = -2.25$, $p = 0.03$ for BMI; $r^2 = 0.05$), and hematocrit was included in a third model and showed positive associations ($\beta = 0.29$, $t = 2.87$, $p = 0.01$ for calcium, $\beta = -0.30$, $t = -2.82$, $p = 0.01$ for BMI, and $\beta = 0.24$, $t = 2.28$, $p = 0.03$ for hematocrit; $r^2 = 0.05$). *Urea* was positively associated with Similarities ($\beta = 0.30$, $r^2 = 0.09$, $t = 2.41$, $p = 0.02$) and *ferritin* was positively associated with lower inhibition in 5DT ($\beta = 0.27$, $r^2 = 0.07$, $t = 2.13$, $p = 0.04$).

Discussion

This study explored EFs in ESRD-HD patients by using a comprehensive test battery covering the domains of updating (fluency, working memory, and reasoning), inhibitory control, cognitive flexibility, planning and decision-making. Patients performed worse than HCs in terms of fluency, working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and decision-making. These results are in line with previous reports. Regarding verbal fluency, Harciarek et al. [24] found a reduced rate of word production of in phonological fluency tasks, while Post et al. [25], also using the COWAT, reported worse performance in phonological and semantic verbal fluency. Regarding working memory, Anwar et al. [8] and Costa et al. [13] observed lower performance by ESRD-HD patients relative to HCs. Previous studies [3, 25] also found impaired inhibitory control in ESRD-HD patients. With respect to cognitive flexibility, Anwar et al. [8] and Post et al. [25] noted impairment in ESRD-HD patients on the Trail Making Test B. Concerning reasoning, Pereira et al. [26] reported significant impairments in non-verbal fluency reasoning by ESRD-HD patients, but they did not include a control group (results were compared with normative data); in addition, their assessments were conducted during HD sessions, and thus may have been affected by the associated distractions/interferences. It should be taken into account that while non-verbal fluency reasoning was evaluated in their study, we investigated verbal fluency reasoning. This report is the first of reduced decision-making performance (IGT) in ESRD-HD patients, but we found no differences with HCs in terms of planning strategies, as measured by the BADS test, thus confirming the findings of Schneider, Malecki, et al. [4].

The second objective of our study was to establish the acute effects of HD. Both of our groups showed improvement in several EF indexes between the first and second assessments, attributable to learning processes (experience and familiarization gained in the first round of the tests). Regarding group differences in pre-post evaluations, ESRD-HD patients showed a greater post-HD improvement in inhibition (5DT) and working memory (Arithmetic) in comparison to HCs. The study hypothesis was therefore not completely fulfilled, as no differential global improvement was observed after HD in the ESRD group. These results are in partial agreement with the findings of Schneider et al. [4], who reported no changes in post-HD performance in verbal fluency, working memory, or planning behavior, but described improvements in cognitive change and logical activity planning.

The third objective was to analyze associations between EF performance and clinical and biochemical variables [27]. Decision-making performance (IGT) was positively associated with the total number of months previously transplanted. More improved cognitive performance in transplanted patients than in ESRD-HD patients has been reported in memory indexes [28], psychomotor speed, visual planning, learned material recall, abstract thinking [29], processing speed, attention, short-term memory, convergent thinking, and EFs [30]. In a prospective study of ESRD-HD patients undergoing transplantation, Gupta et al. [31] found significant post-transplant improvements in memory and EF scores at 3 months, simultaneous with improvements in the integrity of brain white matter in areas associated with memory and EFs. These data suggest that cognition and brain structural abnormalities observed in

ESRD-HD patients are at least partially reversible and are to some degree dependent on the renal replacement therapy modality administered.

With respect to body composition parameters, BMI and dry weight showed a positive association with working memory (Arithmetic). Radić et al. [32] observed superior cognitive performance in working memory, visual orientation, and convergent thinking in individuals with $BMI \geq 23$, while lower intradialysis weight was found to predict poorer performance in attention tests [13]. Giang et al. [33] proposed that poorer cognitive function in underweight ESRD-HD patients may in part be explained by their high incidence of malnutrition and, therefore, greater susceptibility to dialysis-related toxicity. Hence, a higher BMI may be associated with superior EF functioning in these patients.

With regard to the relationships between biochemical variables and EF indexes, we highlight the association of nutritional status and inflammatory markers with working memory, inhibition, reasoning, and decision-making. Albumin was positively associated with working memory (Letters and numbers), confirming previous findings [32] on the relationship between nutritional status and cognitive performance in ESRD-HD. Albumin, with normal values ranging between 4 and 4.5 g/dL (mean of our ESRD-HD group = 3.96 g/dL) is a nutritional marker and predictor of morbidity and mortality in this population [34]. Higher albumin levels indicate better nutrition and may therefore predict superior neuropsychological status. Calcium and phosphorus levels were also positively associated with working memory indexes (Letters and number for calcium, Arithmetic for phosphorus). Higher calcium levels have previously been related to improved perception, visual memory, and visual-constructive abilities [14]. Ferritin was positively associated with the inhibition index (5DT, where higher score means worse execution). ESRD-HD is associated with a chronic inflammatory status [35] characterized by iron deficiency, with normal-high serum ferritin levels [36]. Normal ferritin levels range between 30 and 300, whereas the mean level was 399 in the present patients. This elevated value may indicate the presence of inflammation, which can impair performance in the inhibition test. Sodium was positively associated with decision-making (IGT) and working memory (Arithmetic). An association between hyponatremia and cognitive impairment has previously been reported in ERT-HD patients [13, 37] and those with cardiovascular disease [38]. Reduced sodium levels were found to predict poor results in inhibition tests [13], corroborating the effects of hyponatremia on EFs.

Urea was positively associated with working memory indexes (Arithmetic) and reasoning (Similarities) in this study. An association between increased urea and EF improvement was also reported by Griva et al. [14] in ESRD patients. In an investigation of the effects of HD frequency on cognitive performance, Kurella Tamura et al. [39] found that higher HD frequency did not improve EFs, suggesting that residual uremia is not the main factor responsible for neuropsychological impairment in these patients. However, the negative effect of uremic status on cognitive performance is well documented [1, 40, 41]. In conclusion, the contribution of urea to executive functioning in ESRD-HD patients remains unclear, and is likely mediated by other biochemical-clinical variables and nutritional status.

Other biochemical markers commonly related to neuropsychological performance are hematocrit and hemoglobin. In this investigation, hematocrit was associated with working memory (Letters and numbers), in line with previous findings [42]. Hemoglobin, which has previously been related to neuropsychological performance in ESRD-HD [3, 8], was associated with figural fluency (RFFT total design) in our study. No association was observed between Kt/v value and performance. Likewise, Giang et al. [33] found no evidence of an association between low Kt/v levels and poorer memory or EF execution in ESRD-HD patients.

A major strength of the present study was the exhaustive evaluation of EF components, which have generally been analyzed in only a partial manner in previous investigations. Several

authors have focused on the evaluation of executive indexes such as working memory, verbal fluency, cognitive flexibility, or inhibitory control [3, 8, 13], but there has been little research on behavioral planning [4] or decision-making, among other domains. Adequate decision-making by ESRD patients may be crucial in the choice of renal replacement therapy, and in terms of feeding, taking medication, performing daily life activities, or attending dialysis sessions, all of which significantly influence quality of life and survival. We also analyzed the effect of HD treatment on cognitive performance, and the possible influence of variables related to ESRD and HD. The few previous investigations that compared performance before and after HD had certain limitations, including a lower educational level of patients than of HCs [4]. Finally, the effects of age, schooling, mood and blood pressure on performance were controlled for in the present study.

In summary, the results of this study reveal a lower global EF performance by ESRD-HD patients than by matched HCs participants in terms of fluency, working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and decision-making. No differences were observed in planning. Comparisons of performance before and after HD showed no global improvement, with only partial gains for inhibition (5DT) and working memory (Arithmetic). With respect to the influence of clinical factors, we highlight the improved performance by patients with a history of transplantation. Many of the associations detected underscore the importance of good nutritional status for achieving good executive functioning.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Antonio Liébana Cañada, Dr. Miguel Ángel García Pérez, Dr. María José Torres Sánchez, Dr. Francisca Hermosilla Sánchez, Dr. Pedro L. Quirós Ganga, Dr. Antonio S. Moreno Salazar, Nephrology Department from Jaen Hospital Complex (Jaén, Spain), B-Braun Avitum Andalucía Hemodialysis Center (Úbeda, Jaén, Spain), Nefrolinares Hemodialysis Center (Linares, Jaén, Spain), Santa Catalina Hemodialysis Center (Jaén, Spain), and Nevada Hemodialysis Center (Granada, Spain) for their important support with respect to the recruitment of ESRD patients.

Author Contributions

Conceptualization: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, José Manuel Gil-Cunquero, María José Fernández-Serrano.

Data curation: María del Mar Sánchez-Fernández.

Formal analysis: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Funding acquisition: María José Fernández-Serrano.

Investigation: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Methodology: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, José Manuel Gil-Cunquero, María José Fernández-Serrano.

Project administration: Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Resources: Gustavo A. Reyes del Paso, José Manuel Gil-Cunquero, María José Fernández-Serrano.

Software: Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Supervision: Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Validation: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, María José Fernández-Serrano.

Visualization: María del Mar Sánchez-Fernández.

Writing – original draft: María del Mar Sánchez-Fernández, Gustavo A. Reyes del Paso, José Manuel Gil-Cunquero, María José Fernández-Serrano.

Writing – review & editing: Gustavo A. Reyes del Paso, José Manuel Gil-Cunquero, María José Fernández-Serrano.

References

1. Koushik NS, McArthur SF, Baird AD. Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic renal failure. *Neuropsychol Rev.* 2010; 20(1): 33–51. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9110-5> PMID: 19705282
2. Schneider SM, Kielstein JT, Braverman J, Novak M. Cognitive function in patients with chronic kidney disease challenges in neuropsychological assessments. *Semin Nephrol.* 2015; 35(4): 304–310. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.06.002> PMID: 26355249
3. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006 Jul 25; 67(2):216–223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40> PMID: 16864811
4. Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M, Mohr P, et al. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Sep; 30(9):1551–1559. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv213> PMID: 26071228
5. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol.* 2008 Feb 12; 18(3): R110–114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014> PMID: 18269902
6. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press; 2004.
7. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Mar; 190(4):517–530.
8. Anwar W, Ezzat H, Mohab A. Comparative study of impact of hemodialysis and renal transplantation on cognitive functions in ESRD patients. *Nefrologia.* 2015 Nov-Dec; 35(6):5 67–71.
9. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Curković KD. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *Neth J Med.* 2010 Apr; 68(4):153–157. PMID: 20421655
10. Darcet F, Gardier AM, Gaillard R, David DJ, Guilloux JP. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translation review in animal models of the disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016; 9(1): 9. <https://doi.org/10.3390/ph9010009> PMID: 26901205
11. Hoffmann A, Ettinger U, Reyes Del Paso GA, Duschek S. Executive function and cardiac autonomic regulation in depressive disorders. *Brain Cogn.* 2017 Nov; 118:108–117. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.08.003> PMID: 28826051
12. Perales Montilla CM, Duschek S, Reyes Del Paso GA. Quality of life related to health chronic kidney disease: Predictive importance of mood and somatic symptoms. *Nefrologia.* 2016 May-Jun; 36(3):275–282. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.12.002> PMID: 27068350
13. Costa AS, Tiffin-Richards FE, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. Clinical predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep; 64(3):434–442. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.012> PMID: 24679895
14. Griva K, Newman SP, Harrison MJ, Hankins M, Davenport A, Hansraj S, et al. Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychol.* 2003 Nov; 22(6):570–578. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.570> PMID: 14640853
15. Benton AL, Hamsher KS. *Multilingual Aphasia Examination (Revised edition).* Iowa City, JC: Department of Neurology, University of Iowa Hospitals; 1978.
16. Ruff RM. *Ruff Figural Fluency Test: Professional Manual.* Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 1996.
17. Wechsler D. *Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III. Manual de Aplicación y Corrección.* [Wechsler Adult Intelligence Scale. Application and Correction Manual]. Madrid: TEA Ediciones; 1997.
18. Sedó M. *Test de los Cinco Dígitos: Five Digit Test.* Madrid: TEA Ediciones; 2005.

19. Grant DA, Berg EA. Wisconsin Card Sorting Test. Los Angeles, CA: Psychological Services; 1993.
20. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001; 39(4):376–389. PMID: [11164876](#)
21. Wilson BA, Alderman N, Burguess PW, Emslie H, Evans JJ. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Flemnpton, Bury St Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company; 1996.
22. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Río-Valle J, Verdejo-García A. Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol*. 2010 Sep; 24(9):1317–1332. <https://doi.org/10.1177/0269881109349841> PMID: [20007413](#)
23. Caro I, Ibáñez E. La escala hospitalaria de ansiedad y depresión [Hospital Anxiety and Depression Scale]. *Boletín de Psicología*; 1992; 36: 43–69.
24. Harciarek M, Williamson JB, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Słizień A, Rutkowski B. Risk factors for selective cognitive decline in dialyzed patients with end-stage renal disease: evidence from verbal fluency analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012 Jan; 18(1):162–167. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001445> PMID: [22088797](#)
25. Post JB, Morin KG, Sano M, Jegede AB, Langhoff E, Spungen AM, et al. Increased presence of cognitive impairment in hemodialysis patients in the absence of neurological events. *Am J Nephrol*. 2012; 35(2):120–126. <https://doi.org/10.1159/000334871> PMID: [22212437](#)
26. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Chandra P, Bluestein R, Griffith J, et al. Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodial Int*. 2007 Jul; 11(3):309–314. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00185.x> PMID: [17576295](#)
27. Pi HC, Xu YF, Xu R, Yang ZK, Qu Z, Chen YQ, et al. Cognitive impairment and structural neuroimaging abnormalities among patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(6):986–996. <https://doi.org/10.1159/000452603> PMID: [27988515](#)
28. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation-a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Nov; 21(11):3275–3282. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl385> PMID: [16861731](#)
29. Harciarek M, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Słizień A, Rutkowski B. Cognitive performance before and after kidney transplantation: a prospective controlled study of adequately dialyzed patients with end-stage renal disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Sep; 15(5):684–694. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990221> PMID: [19570307](#)
30. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Čurković K, Šain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2011; 34(5):399–406. <https://doi.org/10.1159/000330849> PMID: [21934300](#)
31. Gupta A, Lepping RJ, Yu AS, Perea RD, Honea RA, Johnson DK, et al. Cognitive Function and White Matter Changes Associated with Renal Transplantation. *Am J Nephrol*. 2016; 43(1):50–57. <https://doi.org/10.1159/000444334> PMID: [26894920](#)
32. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovacic V, Curković KD, Sain M. Cognitive-psychomotor functions and nutritional status in maintenance hemodialysis patients: are they related? *Ther Apher Dial*. 2011 Dec; 15(6):532–539. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00995.x> PMID: [22107689](#)
33. Giang LM, Weiner DE, Agganis BT, Scott T, Sorensen EP, Tighiouart H, et al. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol*. 2011; 33(1):33–38. <https://doi.org/10.1159/000322611> PMID: [21150193](#)
34. Huarte-Loza E, Barril-Cuadrado G, Cebollada-Muro J, Cerezo-Morales S, Coronel-Díaz F, Doñate-Cubells T, et al. Nutrición en pacientes en diálisis. Consenso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. [Nutrition in dialysis patients. Consensus of the Spanish Society of Dialysis and Transplantation]. *Diálisis y Trasplante*, 2006; 27(4): 138–161.
35. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Dec; 8(5):369–382. PMID: [20025585](#)
36. Cortese S, Angriman M. Attention-deficit/hyperactivity disorder, iron deficiency, and obesity: is there a link? *Postgrad Med*. 2014 Jul; 126(4):155–170. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.07.2793> PMID: [25141253](#)
37. Shavit L, Mikeladze I, Torem C, Slotki I. Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2014 Nov; 82(5):313–319. <https://doi.org/10.5414/CN108335> PMID: [25161116](#)
38. Alababtain M, Brenner MJ, Nicklas JM, Hummel SL, McCormick MP, Pawlowski JL, et al. Hyponatremia, cognitive function, and mobility in an outpatient heart failure population. *Med Sci Monit*. 2016 Dec 18; 22: 4978–4985. <https://doi.org/10.12659/MSM.898538> PMID: [27988787](#)

39. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J, et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb; 61(2):228–237. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.009> PMID: 23149295
40. Gelb S, Shapiro RJ, Hill A, Thornton WL. Cognitive outcome following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar; 23(3):1032–1038. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm659> PMID: 18065801
41. Thornton WL, Shapiro RJ, Deria S, Gelb S, Hill A. Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 Mar; 13(2):344–353. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070361> PMID: 17286891
42. Lee SY, Lee HJ, Kim YK, Kim SH, Kim L, Lee MS et al. Neurocognitive function and quality of life in relation to hematocrit levels in chronic hemodialysis patients. *J Psychosom Res.* 2004 Jul; 57(1):5–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00528-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00528-2) PMID: 15256289