

Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 19, núm. 1 (enero-febrero de 2018)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia; 19,1 (2018):68-79

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revisión

Alberto José Mimenza-Alvarado,¹ Sara Gloria Aguilar-Navarro,^{1,2} Juan Carlos Ramírez Sandoval,³ Francisco Javier Hernández-Contreras,⁴ Antonio Anaya-Escamilla,¹ José Alberto Ávila-Funes.^{2,5}

¹*Clínica de Cognición, Geriátrica Neurológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán," Ciudad de México, México.*

²*Servicio de Geriátria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán," Ciudad de México, México.*

³*Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán," Ciudad de México, México.*

⁴*Médico Pasante de servicio social en servicio de Geriátria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán," Ciudad de México, México.*

⁵*Centre de recherche Inserm, U1219, Bordeaux, F-33076, France.*

Palabras clave

Enfermedad Renal Crónica, Deterioro Cognitivo Vascular, Enfermedad Cerebrovascular, Envejecimiento.

Encrucijada riñón – cerebro en el deterioro cognitivo vascular

Crossroads kidney - brain in vascular cognitive impairment

Resumen

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente los adultos mayores, tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo asociado a la enfermedad renal. Este deterioro se presenta como un trastorno neurocognitivo menor (TNM) o mayor (TNMa). Estudios relacionados han demostrado que hasta el 87% de los pacientes en etapa final de la ERC tienen algún grado de deterioro cognitivo. Actualmente, ambas condiciones representan un importante problema social y económico para los sistemas de salud pública del mundo; algunos estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de deterioro cognitivo en todas las etapas de la enfermedad renal, demostrando el gran impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes.

La presencia de enfermedad cerebrovascular clínica y subclínica representa uno de los principales factores de riesgo para padecer deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad renal, aunque también han sido estudiado otros potenciales mecanismos fisiopatológicos, como el daño neuronal directo por las toxinas urémicas. El presente trabajo tiene como objetivo describir la participación del daño vascular cerebral clínico y subclínico, así como analizar los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la interacción cerebro-riñón, para comprender mejor el deterioro cognitivo en pacientes con ERC.

Abstract

Individuals with chronic kidney disease (CKD), especially older adults, are at increased risk of developing cognitive impairment associated with renal disease, may present as minor neurocognitive disorder (NMS) or as a major neurocognitive disorder (dementia). Studies have shown that up to 87% of patients in the final stage of CKD have some degree of cognitive impairment. Currently, both conditions represent a major social and economic problem for the world's public health systems. Our country is no exception, epidemiological studies have shown the existence of cognitive impairment in all stages of renal disease. The presence of this has a great impact on the quality of life of these patients.

Clinical and subclinical cerebrovascular disease are the main risk factor for cognitive impairment in patients with renal disease, although potential pathophysiological mechanisms such as direct neuronal damage by uremic toxins have also been studied. The aim of the present study is to describe the participation of clinical and subclinical cerebral vascular damage and to analyze the most important pathophysiological mechanisms in the brain-kidney interaction, to better understand the cognitive impairment in patients with CKD.

Keywords

*Chronic Kidney Disease,
Vascular Cognitive Impairment,
Cerebrovascular, Disease, Aging.*

Correspondencia:

Dra. Sara Gloria Aguilar Navarro. Servicio de Geriátría.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Vasco de Quiroga 15. CP 14000; Tlalpan, Ciudad de México, México.
Tel: +52 (55) 54 87 09 00, #5710.
Email: sgan30@hotmail.com

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una de las patologías más costosas para los sistemas de salud en México y en América Latina. De acuerdo con las cifras recientemente publicadas por la Fundación Mexicana del Riñón, existen alrededor de 140,000 pacientes con ERC, de los cuáles solo el 50% son atendidos en el Sector salud y, de estos, hasta el 50% son subrogados a hospitales privados para su atención, generando altos costos y un severo impacto económico en los servicios de salud. La tasa de crecimiento de la ERC, sin incluir las defunciones, ha sido aproximadamente del 11% anual en los últimos 10 años. En la actualidad, en nuestro país existen aproximadamente 65 mil personas en tratamiento con terapia renal sustitutiva continua (diálisis).¹⁻²

La ERC se define como las anormalidades en la estructura y función del riñón, y que se presentan por un lapso mayor a 3 meses, generando implicaciones para la salud. Se clasifica en base a la causa, y se corrobora con la tasa de filtrado glomerular (TFGe) ($< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), la cantidad de albuminuria presente, el sedimento urinario, los estudios de imagen y/o alteraciones en

el equilibrio ácido-base y de electrolitos. La ERC se divide en 5 etapas de acuerdo a la TFGe; la etapa 1 es aquella en la cual existe evidencia de daño renal, pero la TFGe es normal o alta, hasta la etapa 5 en la cual existe insuficiencia renal con necesidad de sustitución de la función y/o trasplante renal.³ (Tabla 1).

De manera fisiológica, la función renal disminuye con la edad y de manera directa también la tasa de filtración glomerular, sin embargo, a pesar de este decremento, el riñón tiene la capacidad de mantener la homeostasis en las personas adultas mayores sanas. En promedio, el flujo renal disminuye cerca del 10% por década, siendo alrededor de los 30 años cuando la tasa de filtración glomerular comienza a disminuir de manera persistente a razón de 1 ml/min/año , mientras que entre los 70-100 años, la disminución suele ser de 1.5 ml/min/año . Asociada al envejecimiento, existe una pérdida de masa muscular, por lo cual la producción de creatinina (dependiente del tejido muscular) se encuentra reducida; a pesar de ello, los niveles séricos de creatinina permanecen dentro de rangos normales debido a la disminución concomitante en la tasa de filtrado glomerular.⁴⁻⁵ Esta disminución de la filtración glomerular se acompaña de manera independiente al gasto cardíaco, a la disminución de la masa renal y al aumento de la resistencia

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica según la tasa de filtrado glomerular.

Grado	Descripción	TFGe (ml/min/1.73 m ²)
Grado 1	Daño renal con TFGe normal o alta	≥ 90
Grado 2	TFGe levemente disminuida	60 – 89
Grado 3 a	TFGe disminuida leve a moderadamente	45 – 59
Grado 3 b	TFGe disminuida moderada a severamente	30 – 44
Grado 4	TFGe disminuida severamente	15 – 29
Grado 5	Falla renal	≤ 15 o diálisis

Para estadificar el riesgo, KDIGO propone agregar la cantidad de albuminuria/creatinuria detectada en una muestra urinaria: A1 ($< 30 \text{ mg/g}$), A2 ($30\text{-}300 \text{ mg/g}$) o A3 (albuminuria $> 300 \text{ mg/g}$).

de las arteriolas aferentes y eferentes. Se piensa que estos cambios disminuyen la capacidad de respuesta al incremento o disminución de líquidos y electrolitos ante un estímulo externo. Por otro lado, métodos diagnósticos como la resonancia magnética funcional muestran disminución de la capacidad de modulación de la oxigenación de la médula renal por el envejecimiento, por lo que existe susceptibilidad para la falla renal aguda de origen isquémico. En síntesis, todos estos cambios comentados son observados en un riñón relativamente sano y son atribuibles al paso del tiempo.⁶⁻⁷

Relación entre enfermedad renal crónica y deterioro cognitivo

Se ha demostrado una asociación directa entre la presencia de enfermedad renal y deterioro cognitivo, ya que existe evidencia de afectación de las funciones ejecutivas (aquellas habilidades cognitivas que dirigen nuestra conducta, actividad cognitiva y emocional) al inicio de la ERC, avanzando a un deterioro cognitivo de forma global, conforme la enfermedad renal lo hace.⁸ Estudios epidemiológicos han demostrado que la función cognitiva declina considerablemente en los pacientes con un TFGe menor a 45 ml/min/1.73 m².⁹ Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la TFGe y la demencia, como el del Cardiovascular Health Study, el cual mostró una asociación entre los niveles elevados de creatinina sérica (marcador indirecto de TFGe) en ERC moderada y un incremento del 37% en el riesgo de demencia (HR 1.37, 95% IC (1.06 - 1.78)).¹⁰

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo son: cambios degenerativos crónicos en el sistema nervioso central, alteraciones en la anatomía microscópica de la regulación vascular cerebral y vías hormonales bidireccionales entre el cerebro y el riñón. Estos mecanismos fisiopatológicos del deterioro cognitivo en la ERC parecen compartir un patrón muy similar a un proceso acelerado de Deterioro Cognitivo Vascular.¹¹⁻¹² La presente revisión tiene como objetivo describir la relación

entre el daño vascular cerebral (clínico y subclínico) y los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la interacción cerebro-riñón, para comprender mejor el deterioro cognitivo en pacientes con ERC.

Relación entre la Enfermedad Cerebrovascular y ERC

Los pacientes con ERC tienen 5 veces más riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular (EVC) clínica y subclínica, ya que suelen tener mayor cantidad y severidad de síntomas neurológicos, peores desenlaces clínicos adversos, con mayor discapacidad funcional y muerte en comparación con aquellos pacientes sin ERC. La presentación de la EVC en el paciente con ERC suele ser de tipo isquémico (lesión de sustancia blanca, infarto cerebral, infarto lacunar, infarto cerebral silente) y/o hemorrágico (microhemorragias) (Figura 1).

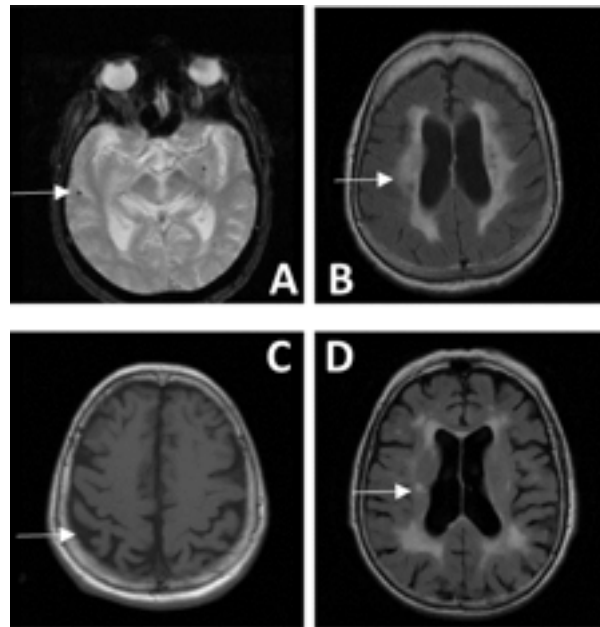
El cerebro y los riñones son los órganos con mayor capacidad de autorregulación vascular del organismo. Esta capacidad vascular permite mantener un nivel constante de flujo sanguíneo en respuesta a cambios en la presión de perfusión tisular; esta autorregulación se logra a través de una adecuada función microvascular. Tanto el riñón como el cerebro están expuestos a volúmenes elevados de flujo sanguíneo, a través del ciclo cardiaco, por lo que son más susceptibles al daño microvascular.¹³

El daño vascular cerebral lo podemos dividir e enfermedad de pequeño vaso, lesiones de sustancia blanca, e infarto cerebral.

Enfermedad de pequeño vaso

El daño microvascular o enfermedad de pequeño vaso se refiere a todo daño patológico que afecte a vasos pequeños (arterias, arteriolas capilares y vénulas) y que es causa de isquemia y hemorragia cerebral.¹⁴ Recientemente, se ha establecido una nomenclatura, con la finalidad de estandarizar la terminología de enfermedad de pequeño vaso, incorporando los siguientes tipos: infarto lacunar (infarto subcortical pequeño), hiperintensidades, espacios perivasculares y microhemorragias.¹⁵ La enfermedad de pequeño vaso afecta al cerebro

Figura 1. Enfermedad Cerebro vascular asociada a ERC en IRM cerebral. A) Secuencia T2 eco gradiente: microhemorragia (microbleed) cortical temporal derecho, B) secuencia T2 flair hiperintensidad periventricular de sustancia blanca, C) secuencia T1 con aumento de surcos y adelgazamiento de giros, D) T2 flair infarto silente.



y al riñón, ya que ambos comparten factores de riesgo vascular (diabetes, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión arterial). En el riñón, la enfermedad de pequeño vaso se manifiesta con alteración en la filtración glomerular, mientras que en el cerebro se manifiesta con alteraciones en la memoria, conducta y ánimo.¹⁶⁻¹⁷

Desde el punto de vista fisiológico, el riñón y el cerebro comparten susceptibilidad al daño vascular, ya que el vaso regulación de la microvasculatura de los dos órganos son similares desde el punto de vista anatómico y funcional.¹⁸

Los espacios perivasculares, un marcador de enfermedad de pequeño vaso, se asocia a proteinuria y deterioro en la tasa de filtración glomerular. Xiao *et al.*, demostraron en un ensayo clínico de 413 pacientes con infarto lacunar, la asociación entre los espacios perivasculares y la enfermedad renal crónica, ya que demostró que la presencia de proteinuria y el deterioro en la tasa de filtración glomerular se asoció con mayor severidad de los espacios perivasculares.¹⁹

En la enfermedad de pequeño vaso, además de los factores de riesgo vascular que precipitan el daño, existen cambios en distintos elementos observados en pacientes con ERC como son, los niveles intracelulares bajos de folatos y tiamina,²⁰ metabolismo aberrante de óxido nítrico, incremento de los radicales libres y estrés oxidativo, que producen inflamación y muerte celular prematura. Todos estos factores, incrementan la susceptibilidad a infartos cerebrales, enfermedad de pequeño vaso y a lesiones de sustancia blanca (LSB), a través de daño directo al cerebro, incrementando el riesgo de deterioro cognitivo.²¹

Lesiones de sustancia blanca

La incidencia y severidad de las lesiones de sustancia blanca aumentan con la edad.²² Martínez-Vea *et al.*, realizaron estudios de Resonancia Magnética (RM) cerebral a un grupo de pacientes menores de 60 años no diabéticos con enfermedad renal y los compararon con un grupo control, evidenciando que las LSB son más frecuentes en los sujetos con ERC (33% vs 6%).²³

De forma inicial, las LSB son asintomáticas, pero con la progresión de las mismas suelen producir síntomas inespecíficos desde un TNM hasta un TNMa, depresión, psicosis, caídas y alteraciones en la marcha. Además, su presencia aumenta el riesgo de producir un infarto cerebral sintomático.²⁴ Estas LSB (también llamadas hiperintensidades de sustancia blanca), reciben su nombre debido a que son áreas brillantes, de intensidad de señal alta, visualizadas por imagen de resonancia magnética (IRM) en las secuencia de inversión-recuperación con atenuación de líquido (T2 Flair), y corresponden a desmielinización isquémica, áreas de gliosis, y ocasionalmente a infartos silenciosos.²⁵ Estas lesiones se relacionan de manera directa con la reducción en la tasa de filtración glomerular (15-60 mL/min/1.73m²), ya que diversos ensayos clínicos han demostrado la asociación entre esta y el aumento en el volumen de lesión de la sustancia blanca.^{26,27} Las lesiones de presentación puntiforme y confluentes se caracterizan por ser tejido isquémico con alteraciones perivasculares con pérdida de fibras mielinizadas, y marcada arteriolosclerosis; los capuchones y el halo periventricular hiperintenso son áreas de desmielinización asociadas a gliosis subependimaria (con pérdida de la línea ependimaria).²⁸

Infarto cerebral

El infarto cerebral es el daño neurológico agudo que resulta de trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica y se asocia a disfunción renal y a deterioro cognitivo. En algún tiempo el infarto cerebral y la ERC fueron temas separados, sin embargo, actualmente existe evidencia de la interacción de estas dos patologías y el posterior desarrollo de deterioro cognitivo. Un metanálisis, que evaluó el riesgo de infarto cerebral en relación al nivel de albúmina y que incluyó 12 estudios con 46,638 pacientes (1,479 con diagnóstico de infarto cerebral), evidenció una asociación independiente de la dosis entre la microalbuminuria y la aparición de infarto cerebral (es decir, a mayor albuminuria mayor riesgo de infarto cerebral) (RR 2.65, 95% CI 2.25-3.14).²⁹

Se han intentado establecer puntos de corte para determinar el riesgo de infarto cerebral en relación con la TFGe, demostrándose que el riesgo aumenta cuando la TFGe es menor de 60 ml/min/1.73 m², y

una albuminuria mayor a 30 mg/ g. Por otra parte, por cada 10 ml/min/1.73 m² de disminución en la TFGe aumenta el riesgo de infarto cerebral en un 7% (válido para valores de TFGe menores a 90 ml/min/1.73 m²).²⁹

El mejor ejemplo de la interacción bidireccional cerebro-riñón, está en la relación entre la ERC y el infarto cerebral silente (ICS). El ICS es una lesión que se identifica en estudios de imagen cerebral (Tomografía Axial Computarizada ó Resonancia Magnética) en personas sin historia clínica de ataque isquémico transitorio, ni infarto cerebral, y que generalmente no presentan datos clínicos de afectación neurológica. Estas lesiones vasculares, a pesar de lo que su nombre sugiere, no son benignas, por lo que algunos autores proponen reemplazar el término silente por "encubierto".³⁰ El infarto cerebral silente, es un factor predictor independiente de agravamiento de la función renal en pacientes con ERC (HR, 2.16; IC 95%, 1.01-4.64, p =0.04).³¹ Además se asocia a riesgo de deterioro cognitivo, demencia,³² infarto cerebral,³³ y muerte.³⁴

Deterioro cognitivo en todas las etapas de ERC

Deterioro cognitivo hace referencia a un decremento en uno o más dominios cognitivos, como el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas, la atención, la cognición social, el juicio, entre otras. Los déficits deben demostrar un descenso en el nivel previo de funcionamiento y ser lo suficientemente graves como para interferir con la función diaria y la independencia, son estas características, las que nos permiten diferenciar el trastorno neurocognitivo menor (TNM [aquel en el que hay evidencia de una disminución modesta de la función cognitiva en uno o más dominios cognitivos pero que no afecta las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria]) del trastorno neurocognitivo mayor (TNMa [en el que hay evidencia de una declinación cognitiva significativa y que además interfiere con la independencia para las actividades de la vida diaria]).³⁵

El 70% de los pacientes en etapa final de la ERC tienen deterioro cognitivo,³⁶ sin embargo, en cualquier etapa de la ERC puede presentarse

algún grado de deterioro cognitivo.³⁷ En pacientes con ERC y deterioro cognitivo la mortalidad se incrementa, aumentan los episodios de hospitalización, disminuye el apego al tratamiento y aumenta la discapacidad.³⁸ El estudio The Third National Health and Nutrition Examination Survey demostró en 4,849 pacientes un peor desempeño en aprendizaje (OR 2.4, 95% CI 1.3-5.6), y en la atención visuo espacial (OR 2.7, 95% CI 1.0-7.4) en asociación a ERC moderada (TFGe de 30 a 59 ml/min/1.73 m²).³⁹ El estudio de cohorte Chronic Renal Insufficiency Cohort demostró en 3,591 pacientes, mayor incidencia de alteraciones cognitivas en aquellos con un peor estado de la función renal (OR 1.5, 95% CI 1.1 - 2.1).⁴⁰ El Health, Aging, and Body Composition Study demostró en una muestra de 3,034 ancianos, que la función cognitiva basal fue peor en los pacientes con TFGe más baja.⁴¹ El estudio German Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in the Community of Ebersberg también demostró en una muestra de 3,697 participantes (con seguimiento a 2 años), una incidencia de deterioro cognitivo de 5.8% en pacientes con función normal, 9.9% en pacientes con ERC leve y 21.5% en ERC moderada a severa.⁴²

Etegn et al., realizaron una revisión sistemática de la literatura, para demostrar la asociación entre deterioro cognitivo y enfermedad renal, encontrando en 54,779 pacientes, que aquellos que cursan con ERC tiene un riesgo estadísticamente significativo de desarrollar deterioro cognitivo (OR 1.65, 95% CI 1.32-2.05; $p < 0.001$). Esta revisión sistemática, además, demostró que aunque la mayoría de los estudios transversales y longitudinales apoyan la asociación entre el deterioro cognitivo en pacientes con ERC, algunos no muestran esta asociación, posiblemente por la diferencia en las pruebas utilizados para el diagnóstico cognitivo.⁴³

Causas del deterioro cognitivo en pacientes con ERC

Existen varios factores que explican la mayor prevalencia de deterioro cognitivo entre los pacientes con ERC. Estos pueden dividirse

en factores de riesgos tradicionales y no tradicionales.⁴⁴ Los factores tradicionales son: mayor frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo,⁴⁵ además de cardiopatía isquémica⁴⁶ y fibrilación auricular.⁴⁷ De los factores vasculares no tradicionales destacan: hiperhomocisteinemia,⁴⁸ estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial, sin olvidar que la ERC por sí misma es un factor de riesgo independiente para deterioro cognitivo. (Figura 2)

Los pacientes con ERC suelen tener niveles elevados de homocisteína (>15 mcmol/L), la cual tiene un efecto tóxico en las células endoteliales, en el músculo liso vascular, plaquetas, coagulación, y factores fibrinolíticos. Todos estos factores se relacionan con aterosclerosis acelerada, estado protrombótico e inflamación endotelial. La homocisteína además, tiene un efecto tóxico neuronal directo, al activar el sitio de unión del glutamato en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).⁴⁹ Aunque no se ha podido demostrar que la disminución de la homocisteína en pacientes receptores de trasplante renal con hiperhomocisteinemia, se asocie a mejor desempeño cognitivo global, sí se ha encontrado una asociación positiva en la suplementación con ácido fólico, ya que produce un mejor desempeño de las funciones ejecutivas.⁵⁰

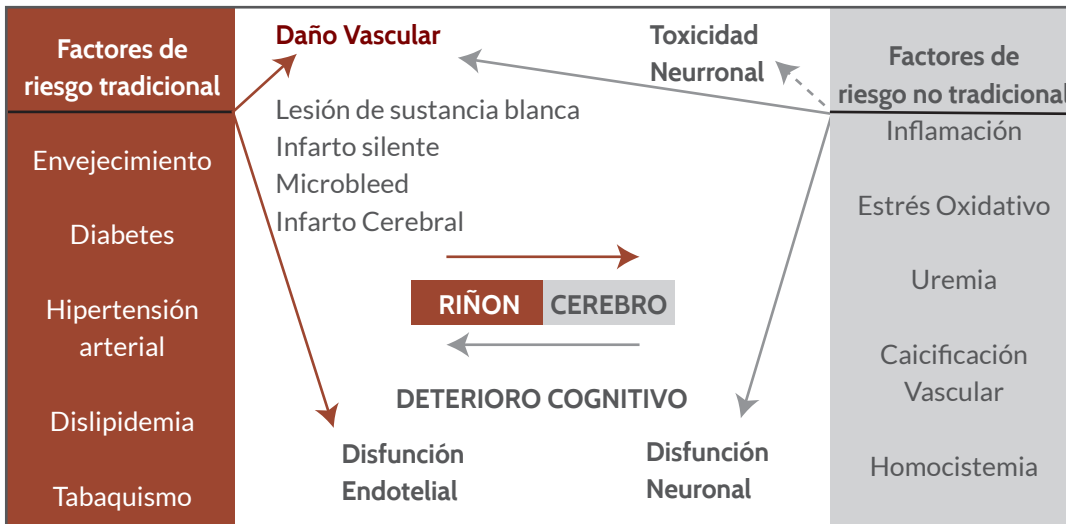
Por otro parte, la uremia, genera estrés oxidativo, disfunción endotelial, y calcificación vascular, induciendo cambios neurotóxicos y vasculares que contribuyen al deterioro cognitivo. Estos cambios surgen de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de radicales libres, que desnaturalizan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, iniciando el daño tisular caracterizado por apoptosis y necrosis, llevando a disfunción y muerte neuronal.⁵⁰ Así mismo, la acumulación de toxinas urémicas genera disfunción endotelial y calcificación de las paredes vasculares, disminuyendo la relajación y la integridad vascular.⁵¹

Otros factores de riesgo no vasculares que contribuyen al deterioro cognitivo en pacientes con ERC son: la anemia,⁵² los niveles elevados de hormona paratiroidea,⁵³ alteraciones en el

sueño⁵⁴ (que además generan somnolencia diurna y decremento en la calidad de vida), depresión y aislamiento social (que impide un adecuado estímulo social y cognitivo).⁵⁵ Así mismo, los factores de riesgo relacionados al procedimiento de hemodiálisis que pueden estar asociados al deterioro cognitivo son: hipotensión intradiálisis, cambios osmolares, micro embolismo crónico durante el procedimiento o edema cerebral subclínico.⁵⁶

Figura 2. Diagrama de los potenciales mecanismos causantes del deterioro cognitivo en la ERC.

El deterioro cognitivo en pacientes con ERC es el resultado tanto de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y los no tradicionales. Ambos que producen alteraciones en la vasculatura cerebral de pequeño (lesión de sustancia blanca, microhemorragias) y gran vaso, así como disfunción endotelial. Los factores “no tradicionales”, producen disfunción y toxicidad neuronal, así como también daño al vaso sanguíneo e inclusive, daño endotelial. Todo esto, demuestra la clara relación entre la función vascular cerebral y renal y su contribución al deterioro cognitivo.



Conclusiones

El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes en cualquier etapa de la ERC. El vínculo fisiopatológico entre el daño cerebral y renal, es complejo, se manifiesta a través de enfermedad de pequeño vaso, infartos cerebrales, micro y macro hemorragias, infartos cerebrales silentes, hiperintensidades de sustancia blanca, estrés oxidativo, disfunción endotelial y calcificaciones de la pared vascular.

Considerando que este daño está presente, inclusive en etapas tempranas de la ERC, es conveniente evaluar la función cognitiva de forma temprana en estos pacientes, para detectar alteraciones en la ejecución de tareas, velocidad de pensamiento, atención y en la memoria, para la detección temprana de los problemas cognitivos e intervención para retrasar la progresión del problema. Por la frecuencia de daño vascular sintomático y silente, es conveniente el uso de estudios de neuroimagen como la TAC o la IRM cerebral. A pesar de la evidencia clínica de la interacción en la ERC y el Deterioro Cognitivo, son necesarios más estudios clínicos que nos permitan identificar mejor como los factores de riesgo vascular cambian conforme progresa la enfermedad renal, y de qué manera la TFGe y la albuminuria, solas o combinadas modifican el riesgo a demencia.

El envejecimiento poblacional aumentará el número de adultos mayores con ERC, por lo que será necesario estudiar la función cognitiva de manera sistematizada, organizada y estructurada, en la evaluación inicial, permitiendo que estos enfermos puedan beneficiarse de una atención integral en etapas incipientes del deterioro cognitivo y de esta manera establecer recomendaciones en relación al tratamiento preventivo del deterioro cognitivo asociado a la ERC.

Conflicto de intereses

Se aclara que no existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores, para este informe científico.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaran ninguna fuente de financiamiento para este informe científico.

Referencias

1. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*. 2010; 31(1):7-11.
2. Fundrenal.org.mx. (2016). Fundación Mexicana del Riñón A.C. [online] Available at: <http://www.fundrenal.org.mx/erc.html> [Accessed 27 Nov. 2016].
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl*. 2013; 3: 1-150.
4. Yee J. Geriatric CKD: Value-Based Nephrology. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Jan;23(1):1-5.
5. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 0: 1-9.
6. Davies, D.F, Shock N.W., Age changes in glomerular filtration rate, effective renalplasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*, 1950.29 (5)496-507.
7. Wiggins J., Patel S R., *Changes in Kidney Function In: Geriatric Medicine and Gerontology*, 6th ed, Hazzard WR, Halter JB, Ouslander Joseph G. et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2009. p.1011.
8. Zammit, A., Katz, M., Bitzer, M. and Lipton, R. (2016). Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(4), pp.357-366.
9. Yaffe, K. et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 338-345 (2010).
10. Seliger, S. L. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 1904- 1911 (2004).
11. Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M. Aging and chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Mar; 69(3):315-22.
12. Murray, A. M. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 15, 123-132 (2008).
13. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med*. 2013 Aug; 29(3):555-64.
14. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul; 9(7):689-701.
15. Wardlaw J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 822-38.
16. Seliger, S. L. & Longstreth, W. T. Jr. Lessons about brain vascular disease from another pulsating organ, the kidney. *Stroke*. 39, 5-6 (2008).
17. Shima, H. et al. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney Blood Press. Res.* 34, 430-438 (2011).
18. Xiao L. et al. Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2015;46:2081-2086
19. Toyoda K. Cerebral Small Vessel Disease and Chronic Kidney Disease. *Journal of Stroke*. 2015;17(1):31-37
20. Bukhari, F. J. et al. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol. Dial. Transplant*. 26, 2137-2144 (2011).
21. Hojs Fabjan T, Hojs R. Stroke and renal dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2014 Jan; 25(1):18-24.
22. Awad I, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. Postmortem pathological findings. *Stroke*. 1986; 17: 1090-1097.
23. Martinez-Vea, A. et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 47, 241-225 (2006).
24. Mortamais M, Artero S, Ritchie K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Dec; 25(6):686-98.
25. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38.
26. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, Yoshita M, Paik MC, Kranwinkel G, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*. 2007;38:3121-3126.

27. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39:55-61.
28. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43: 1683-1689.
29. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30(5):464-9.
30. Kobayashi, M. et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis*. 56, 468-476 (2010).
31. Yang T, Zhang L, Xiang M, Luo W, Huang J, Li M, Xiong X, Wang H. Cognitive impairment and gray matter volume abnormalities in silent cerebral infarction. *Neuroreport*. 2015 Oct 21;26(15):890-5.
32. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, Skoog I: Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke*. 2004, 35:1816-1820.
33. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, Oguro H, Takahashi K: Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006, 15:57-63.
34. Conde SA, Fernandes N, Santos FR et al. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2010; 32: 242-248.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington 2013.
36. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ: Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 30: 41-49, 1997
37. Kurella, M. & Yaffe, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int*. 79, 14-22 (2011).
38. Griva K, Stygall J, Hankins M, et al. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(4):693-703.
39. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2007;18: 2205-13.
40. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:248-56.
41. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: 2127-33.
42. Etgen T, Sander D, Chonchol M, Briesenick C, Poppert H, Förstl H, et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24: 3144-50.
43. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2012;35(5):474-82.
44. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2008; 21: 29-37
45. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 1415-1422.
46. Gorelick PB, Brody J, Cohen D, Freels S, Levy P, Dollear W, Forman H, Harris Y: Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *ArchNeurol*. 50:714-720, 1993.
47. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A: Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 28:316-321, 1997.
48. Lipton, S. A. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 5923-5928 (1997).
49. Perna, A. F. et al. Hyperhomocysteinaemia in uraemia--a red flag in a disrupted circuit. *Semin. Dial*. 22, 351-356 (2009).
50. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*. 2014; 44: 184-193
51. Jennifer Madeo and Chris Elsayad. The Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2013, 3:2.

52. Stivelman JC: Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant*. 15(Suppl. 3):29–35, 2000.
53. Gilli P, De Bastiani P: Cognitive function and regular dialysis treatment. *Clin Nephrol*. 19:188–192, 1983.
54. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM: Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 18:126–132, 2003.
55. Finkelstein FO, Finkelstein SH: Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 15:1911–1913, 2000
56. Miwa, K. *et al*. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology*. 82, 1051–1057 (2014).



Revista Mexicana de Neurociencia, 2018; 19(1): 68-79
www.revmexneuroci.com

Diseño por:



**Design
Cortex**
designcortex.mx