

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

MILA INÉS MORENO PRAMATÁROVA

**“PERFIL NEUROPSICOLOGICO RELACIONADO CON EL
TRASPLANTE RENAL”**

Versión corregida

Ribeirão Preto, Brasil

2023

MILA INÉS MORENO PRAMATÁROVA

**“PERFIL NEUROPSICOLOGICO RELACIONADO CON EL
TRASPLANTE RENAL”**

Versión corregida

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Clínica Médica.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Elen Almeida Romão
FMRP-USP

Co-orientadora:

Prof^a. Dr^a. Maria Paula Foss
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras
de Ribeirão Preto - USP
FFCLRP - USP

Ribeirão Preto, Brasil.

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Moreno Pramatárova, Mila Inés

Perfil neuropsicológico relacionado con el trasplante renal.
Ribeirao Preto, 2023.

109 p. : il. ; 30 cm

Tesis de Doctorado apresentado ao programa de Pós-graduação em
Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo.

Orientadora: Romão, Elen Almeida.

Co-orientadora: Foss, Maria Paula.

1. Perfil. 2. Neuropsicológico. 3. Trasplante renal.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nombre: Moreno Pramatárova, Mila Inés

Título: “Perfil neuropsicológico relacionado con el trasplante renal”

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof(a). Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a): _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

A Ana-Sophie, Nicolás, Luciana y Marcela

AGRADECIMENTOS

Agradezco profundamente a la Universidad Central del Ecuador, Alma Mater ecuatoriana, que siempre ha estado presente en mi vida, la de mi familia y la de mi país, por darme una vez más la oportunidad de ampliar mis horizontes académicos, profesionales y personales. Particularmente un agradecimiento a sus máximas autoridades que viabilizaron, que conjuntamente con la Universidad de São Paulo, líder y referente académico a nivel latinoamericano y mundial, se formen muchos y variados profesionales ecuatorianos, con ciencia y con conciencia.

Al CAPES, ya que este estudio fue financiado en parte por la Coordinación de Perfeccionamiento del Personal de Educación Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamiento 001.

A mis tutoras, Elen Almeida y Maria Paula Foss, por su esmero, generosidad, dedicación, paciencia, criticidad aguda y pertinente durante todo este proceso de aprendizaje.

A mis padres, Manuel y Kalinka, que con su ejemplo, marcaron el camino que debíamos seguir, un camino de trabajo y estudio para ser gestores del cambio de las condiciones de vida de nuestra población.

Agradezco también a todos los docentes, compañeros, profesionales, amigos que me apoyaron para realizar el trabajo de investigación en sus todas sus fases.

Un agradecimiento muy especial a los transplantados renales y sus familias, quienes confiaron y vieron este proyecto como una posibilidad para comprender y mejorar sus condiciones de salud.

RESUMEN

MORENO PRAMATAROVA, M. I. **Perfil neuropsicológico relacionado con el trasplante renal**. 2022. Tesis (Doctorado) - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

El desempeño neuropsicológico (neuropsychological performance-NP) de los trasplantados renales (kidney transplant recipients-KTR), la relación con variables clínico-sociales y las repercusiones en su nivel de funcionalidad, han sido poco estudiados. En **La Etapa I** se caracterizó el desempeño neuropsicológico del trasplantado renal, su posible asociación con factores clínico-sociales y la repercusión en el desempeño funcional, aplicando el análisis cluster. La muestra estuvo compuesta por 74 trasplantados de 18-55 años, a quienes se les aplicó el NEUROPSI y la Escala de Funcionalidad, para determinar el desempeño neuropsicológico y la funcionalidad. Se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión, de frecuencia y de asociación; análisis clúster. Para todos los análisis, un $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo con un 95% CI. **Resultados:** en función de la puntuación estandarizada neuropsicológica identificamos 2 grupos. El clúster 1 tuvo mejor desempeño neuropsicológico en atención/funciones ejecutivas, memoria, total Neuropsi ($P < 0.001$). La prevalencia del déficit en el desempeño neuropsicológico fue del 12,8%, asociado con un menor nivel educativo; relación ratificada por las diferencias obtenidas con el Ancova ($P = 0.003$). El cluster 2 presentó menor nivel de tacrolimus en sangre ($P < 0.001$) y mayor limitación en funcionalidad ($P = 0.017$). Se registraron correlaciones negativas entre Total Neuropsi con: Total de limitación funcional ($r = -0.43$), Aprendizaje y Tareas ($r = -0.63$) y Demandas Generales ($r = -0.38$). **Conclusiones:** en los trasplantados el déficit cognitivo es de 12,8%. El desempeño neuropsicológico se asocia con diferentes niveles educativos, teniendo el mejor nivel educativo y el menor nivel en sangre de Tacrolimus una influencia positiva sobre el desempeño neuropsicológico de los trasplantados. El mejor desempeño neuropsicológico está asociado con mejor desempeño funcional.

En la Etapa II se describió y comparó el NP de trasplantados renales con un grupo control, su posible asociación con factores clínico-sociales y su repercusión en el nivel de funcionalidad, aplicando el análisis caso-control. La muestra estuvo conformada por 81 controles y 88 trasplantados, de 18-55 años. Se les aplicó el NEUROPSI y Escala de Funcionalidad, para determinar el desempeño neuropsicológico y funcionalidad, respectivamente. Se normalizó el NEUROPSI a partir del grupo control, determinando el punto de corte para deterioro de NP: $\mu - 1.5\sigma$. Se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión, de frecuencia, de asociación y de efecto; análisis factorial de correspondencias múltiples. **Resultados:** El Grupo KTR tiene peor NP que los controles ($P < 0.001$), con una prevalencia de deterioro neuropsicológico de 22,4%. El Grupo KTR tienen un riesgo 5 veces mayor que el Grupo Control de presentar deterioro neuropsicológico, sobresaliendo el riesgo, 9 veces mayor, en el que se encontrarían las personas con trasplante de 18 a 35 años. No se encontró asociación entre las variables clínicas de interés y deterioro neuropsicológico. El porcentaje de limitación funcional de los trasplantados con deterioro es mayor al de aquellos sin deterioro. Además, existen correlaciones negativas entre las puntuaciones del Neuropsi y el porcentaje de limitación funcional, en 8 dimensiones de la funcionalidad. **Conclusiones:** El Grupo KTR muestra peor desempeño neuropsicológico que el Grupo Control, y presenta mayor riesgo al deterioro. Existe independencia entre las variables clínicas y deterioro neuropsicológico. Aunque un análisis más preciso, sugiere que éstas presentan patrones heterogéneos de riesgo al deterioro, que combinados con edad y escolaridad, derivan en grupos específicos de vulnerabilidad. El deterioro ejerce impacto sobre el desempeño funcional. A peor desempeño cognitivo mayores limitaciones funcionales. Estos hallazgos tienen implicaciones teóricas y prácticas en la intervención, orientada a reducir la incidencia, la prevalencia y las secuelas del deterioro cognitivo en el trasplantado renal.

Palabras Clave: Trasplante Renal, disfunción cognitiva, autocuidado, Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y la Salud (CIF).

RESUMO

MORENO PRAMATÁROVA, M. I. **Perfil neuropsicológico relacionado ao transplante renal**. 2022. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O desempenho neuropsicológico (desempenho neuropsicológico-NP) de receptores de transplante renal (receptores de transplante renal-KTR), a relação com variáveis clínico-sociais e as repercussões em seu nível de funcionalidade têm sido pouco estudados. A etapa I caracterizou o desempenho neuropsicológico do transplantado renal, sua possível associação com fatores clínico-sociais e a repercussão no desempenho funcional, aplicando a análise de cluster. A amostra foi composta por 74 transplantados com idades entre 18 e 55 anos, aos quais foram aplicados o NEUROPSI e a Escala de Funcionalidade para determinar o desempenho e a funcionalidade neuropsicológica. Foram aplicadas medidas de tendência central e dispersão, frequência e associação; análise de agrupamento. Para todas as análises, um $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo com um IC de 95%. Resultados: com base no escore neuropsicológico padronizado, identificamos 2 grupos. O Cluster 1 teve melhor desempenho neuropsicológico em atenção/funções executivas, memória, Neuropsi total ($P < 0,001$). A prevalência de déficit de desempenho neuropsicológico foi de 12,8%, associada à menor escolaridade; relação ratificada pelas diferenças obtidas com o Ancova ($P = 0,003$). O Cluster 2 apresentou menor nível de tacrolimus no sangue ($P < 0,001$) e maior limitação na funcionalidade ($P = 0,017$). Correlações negativas foram registradas entre Neuropsi Total com: Limitação Funcional Total ($r = -0,43$), Aprendizagem e Tarefas ($r = -0,63$) e Demandas Gerais ($r = -0,38$). Conclusões: em transplantados o déficit cognitivo é de 12,8%. O desempenho neuropsicológico está associado a diferentes níveis educacionais, sendo que o melhor nível educacional e o menor nível sanguíneo de Tacrolimus influenciam positivamente o desempenho neuropsicológico dos transplantados. O melhor desempenho neuropsicológico está associado a um melhor desempenho funcional.

Na Fase II, descreveu-se o NP de transplantados renais e comparou-se com um grupo controle, sua possível associação com fatores clínico-sociais e seu impacto no nível de funcionalidade, aplicando-se a análise caso-controle. A amostra foi composta por 81 controles e 88 transplantados, com idade entre 18 e 55 anos. O NEUROPSI e a Escala de Funcionalidade foram aplicados para determinar o desempenho neuropsicológico e a funcionalidade, respectivamente. O NEUROPSI foi normalizado a partir do grupo controle, determinando o ponto de corte para deterioração da DN: $\mu - 1,5\sigma$. Foram aplicadas medidas de tendência central e dispersão, frequência, associação e efeito; análise fatorial de correspondência múltipla. Resultados: O Grupo KTR apresenta pior DN do que os controles ($P < 0,001$), com prevalência de deterioração neuropsicológica de 22,4%. O Grupo KTR tem um risco 5 vezes maior que o Grupo Controle de apresentar deterioração neuropsicológica, destacando-se o risco, 9 vezes maior, no qual se encontrariam transplantados entre 18 e 35 anos. Não foi encontrada associação entre as variáveis clínicas de interesse e a deterioração neuropsicológica. O percentual de limitação funcional dos transplantados com deterioração é maior do que naqueles sem deterioração. Além disso, existem correlações negativas entre os escores do Neuropsi e o percentual de limitação funcional, em 8 dimensões da funcionalidade. Conclusões: O Grupo KTR apresenta pior desempenho neuropsicológico do que o Grupo Controle, e apresenta maior risco de deterioração. Há independência entre as variáveis clínicas e a deterioração neuropsicológica. Embora uma análise mais precisa sugira que eles apresentam padrões heterogêneos de risco de deterioração, que, combinados com idade e escolaridade, levam a grupos específicos de vulnerabilidade. A deficiência tem um impacto no desempenho funcional. Quanto pior o desempenho cognitivo, maiores as limitações funcionais. Esses achados têm implicações teóricas e práticas para intervenções destinadas a reduzir a incidência, prevalência e sequelas de comprometimento cognitivo em receptores de transplante renal.

Palavras-chave: Transplante renal, disfunção cognitiva, autocuidado, Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF).

ABSTRACT

MORENO PRAMATÁROVA, M. I. **Neuropsychological profile related to kidney transplantation.** 2022. Thesis (PhD) - Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The neuropsychological performance (neuropsychological performance-NP) of kidney transplant recipients (kidney transplant recipients-KTR), the relationship with clinical-social variables and the repercussions on their level of functionality have been little studied. Stage I characterized the neuropsychological performance of the kidney transplant recipient, its possible association with clinical-social factors and the repercussion on functional performance, applying cluster analysis. The sample consisted of 74 transplant recipients aged 18-55, to whom the NEUROPSI and the Functionality Scale were applied to determine neuropsychological performance and functionality. Measures of central tendency and dispersion, frequency and association were applied; cluster analysis. For all analyses, a $P < 0.05$ was considered statistically significant with a 95% CI. Results: based on the standardized neuropsychological score, we identified 2 groups. Cluster 1 had better neuropsychological performance in attention/executive functions, memory, total Neuropsi ($P < 0.001$). The prevalence of neuropsychological performance deficit was 12.8%, associated with a lower educational level; relationship ratified by the differences obtained with the Ancova ($P = 0.003$). Cluster 2 presented a lower level of tacrolimus in the blood ($P < 0.001$) and a greater limitation in functionality ($P = 0.017$). Negative correlations were registered between Total Neuropsi with: Total functional limitation ($r = -0.43$), Learning and Tasks ($r = -0.63$) and General Demands ($r = -0.38$). Conclusions: in transplant recipients the cognitive deficit is 12.8%. Neuropsychological performance is associated with different educational levels, with the best educational level and the lowest Tacrolimus blood level having a positive influence on the neuropsychological performance of transplantados. The best neuropsychological performance is associated with better functional performance.

In Stage II, the PN of kidney transplant recipients was described and compared with a control group, its possible association with clinical-social factors and its impact on the level of functionality, applying the case-control analysis. The sample consisted of 81 controls and 88 transplant recipients, aged 18-55. The NEUROPSI and Functionality Scale were applied to determine neuropsychological performance and functionality, respectively. The NEUROPSI was normalized from the control group, determining the cut-off point for NP deterioration: $\mu - 1.5\sigma$. Measures of central tendency and dispersion, frequency, association, and effect were applied; multiple correspondence factor analysis. Results: The KTR Group has worse NP than the controls ($P < 0.001$), with a prevalence of neuropsychological deterioration of 22.4%. The KTR Group has a risk 5 times greater than the Control Group of presenting neuropsychological deterioration, standing out the risk, 9 times greater, in which people with transplants between 18 and 35 years of age would be found. No association was found between the clinical variables of interest and neuropsychological deterioration. The percentage of functional limitation of transplant recipients with deterioration is higher than that of those without deterioration. In addition, there are negative correlations between the Neuropsi scores and the percentage of functional limitation, in 8 dimensions of functionality. Conclusions: The KTR Group shows worse neuropsychological performance than the Control Group, and presents a greater risk of deterioration. There is independence between the clinical variables and neuropsychological deterioration. Although a more precise analysis suggests that they present heterogeneous patterns of deterioration risk, which, combined with age and education, lead to specific vulnerability groups. Impairment has an impact on functional performance. The worse the cognitive performance, the greater the functional limitations. These findings have theoretical and practical implications for interventions aimed at reducing the incidence, prevalence, and sequelae of cognitive impairment in kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney transplantation, cognitive dysfunction, self-care, International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1 – Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.....	23
Figura 2 – Perfil neuropsicológico. NEUROPSI.....	28
Figura 3 – Figura 3. Modelo Teórico de la CIDDM.....	32
Figura 4 – Estructura de la CIF	33
Figura 5 – Figura 5. Visión de Conjunto de la CIF	33
Figura 6 – Modelo Bio-psico-social CIF.....	37
Figura 7 – Selección de la muestra. Etapa I.....	46
Figura 8 – Representación gráfica de clústers.....	47
Figura 9 – G*Power 3.....	48
Figura 10 – Selección de la muestra. Etapa II.....	49
Figura 11 – Puntajes neuropsicológicos estandarizados. Cluster 1 y Cluster 2	52

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 – Tamaño del efecto y tamaño muestral	48
Tabla 2 – Puntos de corte para marcar deterioro en Grupo KTR	50
Tabla 3 – Grupos por Edad y Años de Estudio, según Índices Neuropsicológicos	51
Tabla 4 – Puntos de corte para marcar deterioro por grupos de Edad y Años de Estudio ...	51
Tabla 5 – Características clínicas y sociodemográficas. Cluster 1 vs. Cluster 2.....	53
Tabla 6 – Uso de inmunosupresores y exámenes de laboratorio. Cluster 1 vs. Cluster 2 ...	54
Tabla 7 – Neuropsi y Test de Vocabulario. Cluster 1 vs. Cluster 2.....	55
Tabla 8 – Porcentaje de Limitación Funcional. Cluster 1 vs. Cluster 2.....	56
Tabla 9 – Características sociodemográficas. Grupo KTR vs. Grupo Control.....	57
Tabla 10 – Neuropsi. Grupo KTR vs. Grupo Control	58
Tabla 11– Prevalencia de deterioro neuropsicológico. Grupo KTR y Grupo Control	59
Tabla 12 – Neuropsi. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro.....	59
Tabla 13 – Tabla de contingencia. Riesgo de deterioro neuropsicológico.....	60
Tabla 14 – Neuropsi y Características etario-educativas. Grupo KTR vs. Grupo Control	61
Tabla 15 – Neuropsi y Características etario - educativas. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro neuropsicológico	61
Tabla 16 – Características Clínicas y Neuropsi. Grupo KTR.....	62
Tabla 17 – Tabla de contingencias. Características Clínicas y Grupo KTR con y sin deterioro neuropsicológico.....	63
Tabla 18 – Uso de inmunosupresores y Exámenes de Laboratorio. Grupo KTR con deterioro	73
Tabla 19 – . Neuropsi y Limitación Funcional. Grupo KTR.....	74
Tabla 20 – Porcentaje de Limitación Funcional. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro.....	75

LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Proporción de deterioro estimado. Grupo KTR y Grupo Control	58
Gráfico 2 – Causas de CKD. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR.....	65
Gráfico 3 – Comorbilidad en el Grupo KTR. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR.....	65
Gráfico 4 – Consumo de inmunosupresores en el Grupo KTR. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR	66
Gráfico 5 – Hipertensión como causa de CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR	67
Gráfico 6 – Hipertensión como comorbilidad y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR.....	67
Gráfico 7 – Diálisis Peritoneal durante la CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR.....	68
Gráfico 8 – Hemodiálisis durante la CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR.....	69
Gráfico 9 – Donador Fallecido y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR	69
Gráfico 10 – Donador Vivo y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR.....	70
Gráfico 11 – Análisis Factorial de Correspondencias Múltiples. Hipertensión y Diabetes, como causa de CKD, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR	70

Gráfico 12 – Análisis Factorial de Correspondencias múltiples. Hipertensión, Diabetes, Cardiopatías, Hipercolesterolemia, Hiperparatiroidismo, como comorbilidad de KT, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR..... 71

Gráfico 13 – Análisis Factorial de Correspondencias múltiples. Tacrolimus, Ciclosporina, Everolimus, Micofenolato, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR..... 72

LISTADO DE ABREVIATURAS

CIDDM	Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías
CIF	Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CVRS	Calidad de Vida relacionada con la Salud
CVLT – II	California Verbal Learning Test- second edition
CKD	Chronic kidney disease
CWIT	Color-Word Interference Test
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
DP	Diálisis peritoneal
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function Battery
ERC	Enfermedad renal crónica
FE	Función Ejecutiva
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HD	Hemodiálisis
ICF	International Classification of functioning, Disability and Health
IRCT	Insuficiencia renal crónica categoría 5
KT	Kidney transplation
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NEUROPSI	Batería neuropsicológica en Atención y Memoria
NP	Neuropsychological performance
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
RAP	Riesgo porcentual atribuible
RLADT	Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante
RRT	Renal replacement therapy
TLNS	Trail Letter Number Switchingt
TMT	Trail Making Test
RRT	Renal replacement therapy

ppmp	pacientes por millón de población
pmp	por millón de población
WMS	Weschler Memory Scale
WHODAS	World Health Organization Disability Assessment Schedule

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL.....	22
1.2. DOLENCIA RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL.....	22
1.2.1. Enfermedad renal crónica.....	22
1.2.2. Trasplante renal.....	24
1.3. NEUROPSICOLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL.....	26
1.3.1. Desempeño Neuropsicológico.....	26
1.3.2. Desempeño neuropsicológico del enfermo renal crónico y del trasplantado renal.....	28
1.4. FUNCIONALIDAD Y TRASPLANTE RENAL.....	31
1.4.1. Funcionalidad.....	31
1.4.2. Funcionalidad en el enfermo renal crónico y en el trasplantado renal	38

2. HIPÓTESIS..... 40

3. JUSTIFICACIÓN..... 41

4. OBJETIVOS

4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43

5. MATERIALES Y MÉTODOS..... 44

5.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	44
5.2. SUJETOS DE INVESTIGACIÓN	44

5.3. INSTRUMENTOS	45
5.4. MÉTODO ESPECÍFICO ETAPA I: ANÁLISIS CLÚSTER.....	46
5.4.1. Población de estudio.....	46
5.4.2. Análisis estadístico.....	46
5.5. MÉTODO ESPECÍFICO ETAPA II: ANÁLISIS CASO-CONTROL.....	48
5.5.1. Tamaño muestral	48
5.5.2. Población de estudio.....	49
5.5.3. Análisis estadístico.....	49
6. RESULTADOS ESPECÍFICOS ETAPA I: ANÁLISIS CLUSTER.....	52
6.1. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SOCIO-DEMOGRÁFICA.....	52
6.2. USO DE INMUNOSUPRESORES Y EXÁMENES DE LABORATORIO.....	54
6.3. DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y VOCABULARIO.....	55
6.4. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.....	55
6.5. FUNCIONALIDAD.....	55
7. RESULTADOS ESPECÍFICOS ETAPA II: ANÁLISIS CASO - CONTROL.....	57
7.1. CARACTERIZACIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICA.....	57
7.2. CARACTERIZACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	58
7.3. RIESGO DE DETERIORO NEUROPSICOLÓGICO ATRIBUIBLE AL TRASPLANTE RENAL.....	60
7.4. ASOCIACIÓN DE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON EL DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y SU DETERIORO	61
7.5. DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y FUNCIONALIDAD.....	74

8. DISCUSIÓN.....	76
8.1 – ETAPA I.....	76
8.2 – ETAPA II.....	85
9. CONCLUSIONES.....	97
REFERENCIAS	98

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

En los pacientes con CKD, las disfunciones en el sistema nervioso representan la mayor causa de inhabilidad, presentando fallas a nivel cognitivo (1,2) y deterioro en su calidad de vida (3), con un incremento en el tiempo y recursos dedicados a su cuidado, hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas (4). El trasplante renal (Kidney transplantation - KT) ha mostrado ser un tratamiento eficaz para estos pacientes promoviendo un aumento en su calidad y expectativa de vida (5). Aunque el desempeño neuropsicológico, la etiología y su fisiopatología han sido escasamente estudiados (6), podrían afectar al éxito del trasplante renal, probablemente por las dificultades en el manejo de los procedimientos necesarios para el seguimiento clínico. Además, los cambios neuropsicológicos, aun siendo leves o moderados, pueden influir en la actividad y la participación social después del KT, que para la mayoría de los adultos implica volver a trabajar, estudiar, relacionarse independientemente (7,8). A medida que el KT comienza a funcionar, surgen los efectos beneficiosos (9), pero también se ven efectos, derivados de procesos infecciosos y del uso de inmunosupresores, que posiblemente comprometen la cognición (10).

Hay escaso consenso entre los estudios que investigaron el desempeño neuropsicológico de los trasplantados renales, probablemente debido a la complejidad del fenómeno de estudio, dificultad para formar una muestra representativa, heterogeneidad en metodologías e instrumentos de evaluación. Algunos estudios han mostrado que después del KT hay déficits neuropsicológicos y menor desempeño neuropsicológico en algunos dominios, en comparación con un grupo control (11,12); datos discrepantes con los de otras investigaciones (13,14).

1.2. DOLENCIA RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL

1.2.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La CKD se define como anomalías de la estructura o función renal, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud (14,15); suele estar asociada frecuentemente al síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión arterial y glomerulopatías (16), además del envejecimiento y las enfermedades cardiovasculares (17). Los criterios diagnósticos de CKD incluyen los siguientes marcadores de daño renal: eGFR < 60 ml/min/1,73 m²,

albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen, trasplante renal (17).

La clasificación de la CKD provee una guía para la gestión del paciente nefrópata, incluyendo una estratificación del riesgo y sus complicaciones. La Organización Internacional para el Mejoramiento de los Desenlaces de la ERC (Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO) (14), provee una estadificación de acuerdo con la causa de la enfermedad, el filtrado glomerular y albuminuria (Figura 1). La manifestación más grave de la CKD es la insuficiencia renal en categoría G5 (IRCT) subsidiaria de terapia de remplazo renal mediante diálisis o trasplante.

Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto. KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Fuente: NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDIGO (2012) (23).

A nivel mundial, en el 2017, se registraron 697.5 millones de casos de CKD en todos los estadios G1 a G5, identificándose prevalencia global del 9.1% (18).

En Latinoamérica las prevalencias e incidencias de la CKD son heterogéneas. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante (RLADT) en el año 2018 señala que la incidencia promedio en Latinoamérica es de 154 pacientes por millón de población (ppmp), siendo Puerto Rico (419 ppmp), Jalisco (344 ppmp), Honduras (233 ppmp) y El Salvador (217 ppmp) los que tienen mayor incidencia. La prevalencia promedio de la región es de 805 ppmp; Puerto Rico (2.129 ppmp), Chile (1.541 ppmp), Jalisco (1.405ppmp) y Uruguay (1.153 ppmp) son los países con las mayores tasas de prevalencia (19).

El Ecuador es un país situado en América del Sur, con una superficie de 256.370 Km², con una población proyectada para 2022 de 17.989.912. De los registros nacionales de diálisis y trasplantes, y siendo en nuestro país el registro de hemodiálisis y diálisis peritoneal voluntario y del KT, se estima que la tasa de prevalencia de enfermos renales crónicos en RRT es de 1.074 ppmp, en su mayoría población mestiza (89,1%). La incidencia es de 206 ppmp, cuya edad promedio es de 55,6 años con una SD de 15,12. Las causas principales de la CKD son la hipertensión arterial (37,74%) y la diabetes (32,7%) (20).

Es importante resaltar que por cada paciente en RRT podría haber 100 personas aproximadamente con CKD de menor gravedad. También es importante señalar que la CKD es la cuarta causa de mortalidad general y la quinta de mortalidad prematura en el Ecuador; además la mortalidad por CKD es del 6 % - 7 %, la mayoría de los CKD están en las etapas G3a - G3b, y el 1,44% de años vividos con discapacidad son producidos por la CKD (17,21). La TRR se puede completar mediante hemodiálisis (HM), diálisis peritoneal (DP) o trasplante renal (KT), siendo el tiempo promedio de permanencia en los programas de diálisis en el Ecuador de 4 años aproximadamente, mayoritariamente en HD (94,1%), registrándose una tasa de mortalidad de 14,4%; del 85,86% que están vivos y el 58% son varones (20).

A Mayo de 2022, se registran un total de 19.372 pacientes en TRR atendidos en todo el Sistema Nacional de Salud del Ecuador y registrados en el Registro Nacional de Diálisis y Trasplante, prevalencia que viene incrementándose de manera continua en las últimas décadas en nuestro país también, generando sobrecarga estructural y financiera al Estado e imponiéndole retos en la cobertura, eficacia, eficiencia en la atención a los pacientes con CKD, pues el Ministerio de Salud Pública cubre el 51,84% de la TRR, la Seguridad Social el 46,33% y el sector privado el 0,08%, generándose así un gasto de 287.559.600 usd. al año (20).

1.2.2. Trasplante Renal

Desde 1954, cuando se realizó el primer trasplante renal exitoso y duradero en gemelos monocigóticos en el "Peter Bent Brigham Hospital", hasta la actualidad, se han venido perfeccionándose las técnicas inmunosupresoras, implementándose el trasplante de riñones cadavéricos y el incremento de donantes vivos, la compatibilidad receptor - donante como requisitos previos al trasplante, el homotrasplante y sobre todo el advenimiento de los inmunosupresores en los años 80's, lo cual redujo el rechazo al tejido notablemente y mejoró la supervivencia del injerto (22).

A nivel Latinoamericano la tasa promedio de trasplante renal (KT) es de 21 por millón de población (pmp), siendo Jalisco (79 pmp), Uruguay (43 pmp), Argentina (30 pmp) y Brasil (28 pmp) los que tienen las más altas tasas de trasplante renal. El Ecuador tiene una tasa de trasplante renal de 15 pmp, alcanzando los pacientes en lista de espera una tasa de 3 pmp, mientras que Brasil (22 pmp), Uruguay (22 pmp), Costa Rica (19 pmp) y Argentina (18 pmp) tienen las tasas de pacientes en lista de espera más elevadas de la región. Las tasas de trasplante renal latinoamericanas están muy por debajo de países como España, por ejemplo, que tiene una de las más altas del mundo (47 pmp) y representa el doble de la tasa de trasplante renal promedio latinoamericana (19).

En el Ecuador, el acceso y cobertura a los trasplantes de órganos se ha venido incrementando progresivamente gracias a las políticas de salud inclusivas implementadas desde la década pasada, en estrecha colaboración entre la Red de Salud Pública y la Red de Salud Complementaria. Desde el año 2007 al 2014 se realizaron 461 trasplantes renales con donantes cadavéricos y 217 con donantes vivos; desde el año 2015 a junio del 2022, se realizaron 1052 trasplantes renales con donantes cadavéricos y 63 trasplantes renales con donantes vivos a nivel nacional, con cobertura a los CKD en las etapas de pre-trasplante, trasplante y pos-trasplante (23).

Actualmente el trasplante renal es la terapia de elección para la insuficiencia renal crónica terminal, genera mejores resultados al compararlo con los resultados de la diálisis, en cuanto a supervivencia del paciente y calidad de vida. El reto presente consiste en determinar los factores asociados a la supervivencia del injerto, reducir la morbilidad relacionada con el uso de inmunosupresores, en aras de incrementar la vida del trasplante (22).

1.3. NEUROPSICOLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL

1.3.1. Desempeño Neuropsicológico

La neuropsicología es una rama de las neurociencias que estudia las relaciones entre el cerebro y la conducta, en personas sanas o que han sufrido algún tipo de daño cerebral.

La neuropsicología, a través de la observación clínica y uso de instrumentos de medición estandarizados, define y cuantifica los cambios cognoscitivos y conductuales relacionados con la maduración y el desarrollo y condiciones de salud específicas (24).

Por tanto, la neuropsicología y la evaluación del desempeño neuropsicológico, en condiciones normales y patológicas, es de interés para todos los profesionales de la salud, siendo esencial para el diagnóstico y manejo clínico y conductual, oportuno y pertinente, de la persona.

Las escalas breves, las baterías neuropsicológicas y los tests específicos son los instrumentos de medición normalizados y estandarizados, que evalúan el nivel de activación y alerta, funciones receptivo-expresivas, funciones de procesamiento y funciones ejecutivas, expresadas en dominios cognoscitivos específicos (24):

- Orientación temporal y espacial;
- Atención, concentración y velocidad de procesamiento;
- Habilidades visoespaciales y viso constructivales;
- Praxias, coordinación y velocidad manual;
- Memoria;
- Lenguaje y Comunicación;
- Funciones Ejecutivas.

Son múltiples las aplicaciones en el área clínica, educativa, criminológica, gerontológica, infantil, entre otras, de la evaluación neuropsicológica; mas sus objetivos fundamentales son los siguientes:

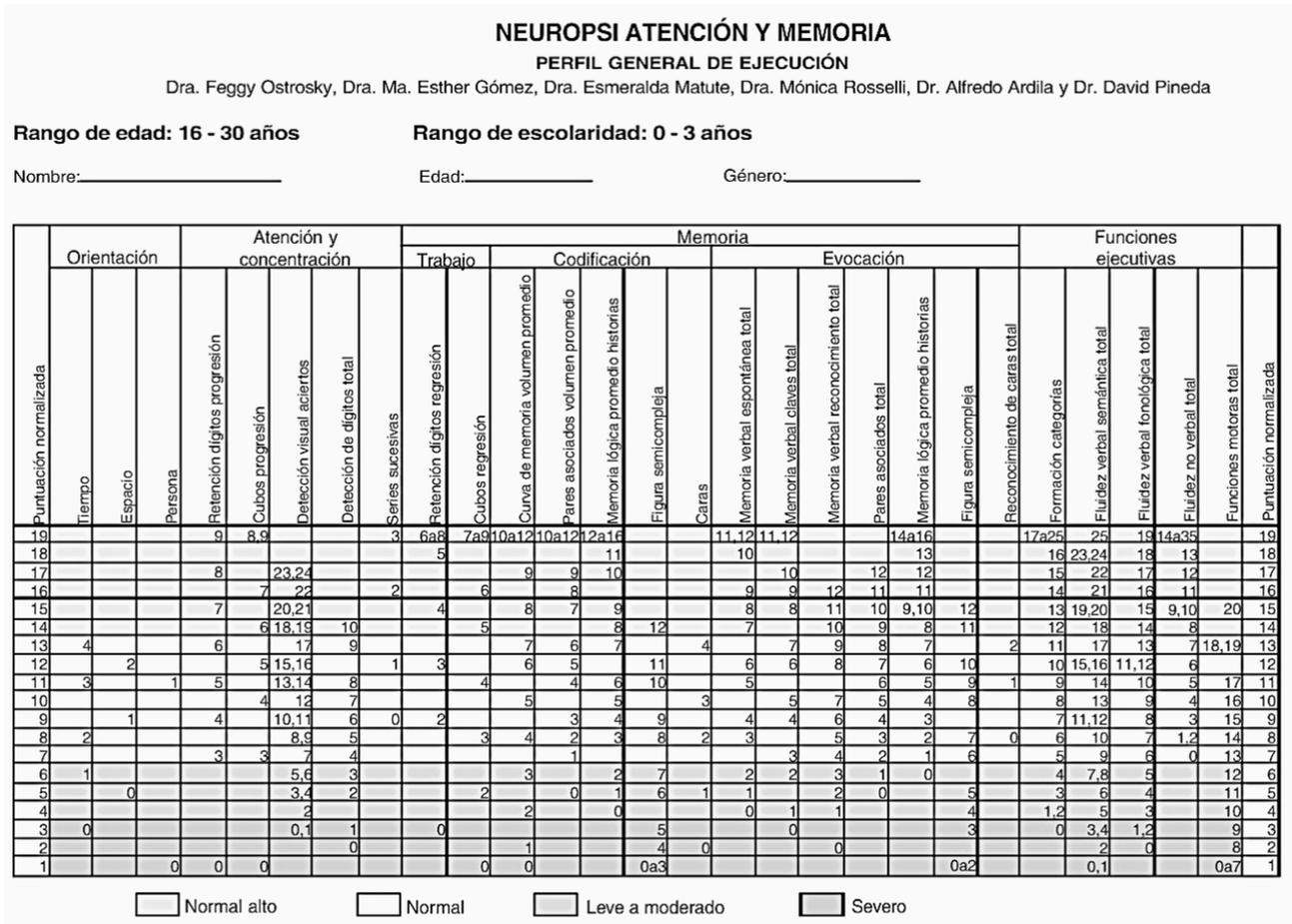
- Identificar, describir y cuantificar los cambios cognitivos y conductuales;
- Definir perfiles clínicos que caracterizan a diferentes tipos de patologías que cursan con deterioro neuropsicológico;
- Sugerir posibles patologías subyacentes al deterioro cognitivo;
- Determinar las secuelas sociales, laborales, educativas, legales, familiares y personales;

- Coordinar procesos de prevención primaria: reducción de la incidencia del deterioro cognitivo;
- Organizar acciones de prevención secundaria: reduciendo la prevalencia del deterioro cognitivo;
- Implementar acciones de prevención terciaria: reduciendo las secuelas del deterioro cognitivo, por medio de la rehabilitación;
- Determinar la eficacia del programa implementado.

Para determinar el perfil neuropsicológico de los trasplantados renales, aplicamos la Batería NEUROPSI Atención y Memoria (25,26), porque es un instrumento en español, cuyos datos normativos se obtuvieron en una población de 952 hispanohablante mexicana sana de 6 – 85 años de edad, y que sirven de referencia para realizar investigaciones médicas, psicológicas, neurológicas o educativas, con poblaciones que tienen variadas condiciones de salud, a fin de identificar aquellos casos que cursan con alteraciones neuropsicológicas sutiles, moderadas o graves. Las puntuaciones directas de las 27 subpruebas se convierten a puntuaciones normalizadas con una media de 10 y una SD de 3, obteniéndose un perfil neuropsicológico ajustado por edad (9 grupos etarios) y escolaridad (3 niveles de escolaridad), como el perfil del ejemplo de la Figura 2, y con 3 índices neuropsicológicos independientes:

- a) Subtotal Atención y Funciones Ejecutivas;
- b) Subtotal Memoria;
- c) Total Atención y Memoria.

Figura 2. Perfil neuropsicológico. NEUROPSI



Fuente: NEUROPSI Atención y Memoria (2003).(26).

El NEUROPSI no ha sido estandarizado en el Ecuador, y no se ha aplicado para evaluar el perfil neuropsicológico de los enfermos renales crónicos ni de los trasplantados.

1.3.2. Desempeño neuropsicológico del enfermo renal crónico y del trasplantado renal.

Los riñones intervienen en funciones metabólicas fundamentales y funcionan como catabolizadores de proteínas de bajo peso molecular, además de cumplir con actividades homeostático-endocrinas y depuración eficiente. Así, las alteraciones cognitivas concomitantes con la CKD suelen presentarse desde las primeras etapas. En la etapa pre-diálisis generalmente estas alteraciones no son evaluadas ni diagnosticadas o pasan desapercibidas; las alteraciones cognitivas en la etapa de diálisis han sido las más estudiadas, y actualmente se está poniendo énfasis en el estudio del perfil cognitivo de los trasplantados. Los cambios cognitivos en la insuficiencia renal están relacionados generalmente con daño vascular conducente a deterioro cognitivo. El exceso de toxicidad en el cuerpo, toxinas urémicas, alteraciones bioquímicas

bloquearían las transmisiones neurales y alterarían el funcionamiento de la membrana axonal. La baja resistencia vascular del cerebro lo hace susceptible a enfermedades vasculares cerebrales, evidenciando muchos estudios de neuroimagen la presencia de lesiones cerebrales subclínicas: hiperintensidades de la sustancia blanca, infartos lacunares silenciosos, microhemorragias y atrofia cerebral (27).

El envejecimiento y la comorbilidad, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y el estado de hipercoagulabilidad son otros factores de riesgo de daño cognitivo, que asociados a daño vascular, problemas psicosociales, anemia, pobre nutrición, baja adherencia terapéutica y estilo de vida poco saludable, modularían la intensidad del cambio cognitivo. Se ha estimado el deterioro cognitivo en pacientes portadores de enfermedad renal crónica, estableciéndose en general una prevalencia de déficit cognitivos y ejecutivos en pacientes con enfermedad renal en etapas terminales entre 50% - 80%. (27).

Murray et al. (28) señala que hay una relación graduada entre el eGFR y la función cognitiva, observándose que en la etapa 3b de la CKD el riesgo de deterioro cognitivo se duplica (odds ratio 2,43) en comparación con eGFR más altos. También Murray et al. (29) estableció que de los 374 CKD investigados por él y su equipo, el 13,9% presentó deterioro leve, el 36,1% deterioro moderado, el 37,3% deterioro grave y el 12,7% no evidenció deterioro cognitivo.

En otra investigación, Griva et al. (30) encontró que el 67,6 % de los 145 CKD investigados presentaban deterioro cognitivo, hallando además una relación entre una amplia gama de deterioro cognitivo, incluyendo el deterioro leve, con la mortalidad del paciente con CKD.

En Estados Unidos de Norteamérica, investigaciones adicionales estimaron el desempeño cognitivo de 383 sujetos en hemodiálisis (31), encontrando una prevalencia de deterioro cognitivo global del 16% y de la función ejecutiva del 29%. En Latinoamérica, utilizando el NEUROPSI, al comparar 120 pacientes con CKD ambulatorios y controles sanos, se determinó que el 23% de los pacientes con pacientes con CKD presentaban deterioro cognitivo. El desempeño cognitivo de los pacientes con CKD en etapa 5 era significativamente menor que el de los pacientes con CKD en etapa 3 y 4; además no encontraron diferencias en el desempeño cognitivo entre los pacientes con CKD en etapa 3 y 4 y el Grupo Control (32).

En esta misma línea se halló que el deterioro cognitivo es 3 veces más frecuente en pacientes con CKD que sus pares etarios en la población general; además los pacientes con CKD mayores de 55 años tienen hasta 70% más deterioro cognitivo, de moderado a grave, que sus pares etarios en la población general (33).

Un reciente estudio de revisión, que analizó 42 investigaciones con 3522 participantes con CKD, sintetiza y concluye que la población con CKD tiene mayor deterioro cognitivo con comparación con la población general, sobre todo en los dominios de orientación, atención, memoria y función ejecutiva (34). Además se evidencia que la heterogeneidad en las prevalencias de deterioro cognitivo identificadas en los pacientes con CKD podrían sesgar y dificultar la comparación de datos entre los diferentes estudios que han investigado la función cognitiva en este grupo. Esto se explicaría en parte por la inexistencia de una prueba neuropsicológica estándar para evaluar el deterioro cognitivo en los pacientes con CKD, siendo las pruebas más utilizadas para evaluar el desempeño neuropsicológico el Trail Making Test (TMT A y B), California Auditory Verbal Learning Test (CAVLT), Dígitos de la Weschler Memory Scale (WMS), Mini Mental State Examination (MMSE), NEUROPSI Atención y Memoria, la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), prueba de Boston, la Figura compleja de Rey-Osterrieth, entre otras, lo cual sugiere la necesidad de protocolizar la evaluación de la función cognitiva en este grupo.

El trasplante de riñón se ha mostrado como la principal alternativa para el tratamiento de la CKD en etapa terminal, aunque la evaluación del desempeño neuropsicológico después del trasplante no es una práctica protocolizada en la atención clínica, a pesar de los perjuicios en la cotidianeidad señalados por este grupo poblacional y las interferencias en su desempeño académico, laboral, personal y social (9). Así, la evaluación y comparación de los efectos de la hemodiálisis y el trasplante renal sobre la función cognitiva se ha hecho relacionando 3 grupos poblacionales (11):

- a) pacientes con CKD antes y después del trasplante;
- b) pacientes con CKD vs. pacientes con KT;
- c) pacientes con KT vs. grupo control y datos normativos.

Se ha encontrado que en los resultados del perfil neuropsicológico de los trasplantados hay discrepancias entre los diversos estudios. Lo mismo sucede con las prevalencias del deterioro cognitivo en los trasplantados, cuyos valores oscilan entre 7,2% (23), 10% (46), 15,6% (6) y 58% (22).

La complejidad del fenómeno de estudio, la dificultad para formar muestras representativas de KTR, la heterogeneidad en las metodologías e instrumentos dificultan el consenso en los resultados; y es justamente esta necesidad la que motiva el presente estudio, pues los cambios

neuropsicológicos, aunque sean sutiles, pueden influir en la supervivencia del órgano trasplantado (35), siendo fundamental detectarlos y precisarlos desde etapas tempranas de la insuficiencia renal.

1.4. FUNCIONALIDAD Y TRASPLANTE RENAL

1.4.1. Funcionalidad.

Consideramos fundamental abordar el tema de la discapacidad en los enfermos renales crónicos y en los trasplantados renales, por las repercusiones que tiene sobre la funcionalidad de la persona la enfermedad renal crónica.

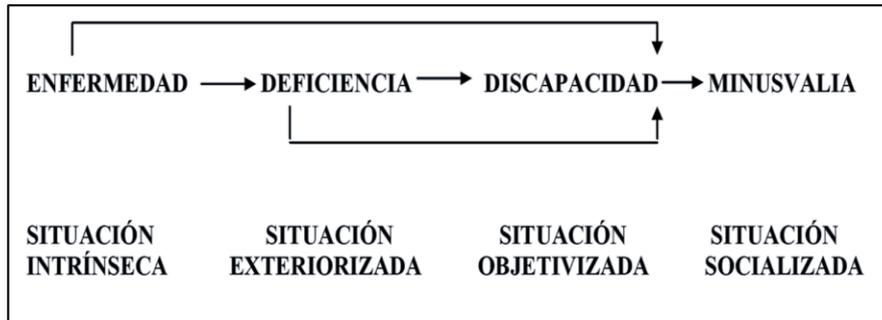
El problema de la discapacidad, su concepción, denominación y atención, ha ido cambiando conforme el desarrollo histórico de la humanidad, acorde con la evolución de la ciencia y la tecnología. Este proceso ha permitido el conocimiento objetivo de los fenómenos de la naturaleza, de la sociedad y del hombre mismo. La falta de conocimientos e instrumentos determinó que inicialmente el pensamiento mágico explique muchos fenómenos, entre éstos las deficiencias y las discapacidades. Actualmente, con el vertiginoso avance de la ciencia y la técnica, se están identificando y contextualizando las causas y las consecuencias de la discapacidad.

Son múltiples los orígenes de las deficiencias y variadas la frecuencia y las consecuencias de la discapacidad. La relación con las características socio - económicas y la concepción que cada sociedad tiene para lograr el bienestar de sus miembros, son de capital importancia para entender el fenómeno de la discapacidad, su prevalencia, incidencia y su relación con otras patologías.

Desde los años 70's, nuevos paradigmas en la denominación, atención, rehabilitación e integración de las personas con discapacidad empiezan a plantearse. Luego de muchos estudios y discusiones a nivel internacional, la OMS en 1980 dio origen a un instrumento técnico: la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM) (93), complemento de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE 10). La CIDDM tuvo como objetivo clasificar a las consecuencias de las enfermedades, traumatismos y otros trastornos en el cuerpo, en las capacidades y en el rol social de la persona, teniendo profundas repercusiones a nivel asistencial, político, legal, investigativo, social, laboral,

educativo y personal de las personas con discapacidad en el mundo y en el Ecuador en particular. El modelo teórico de la CIDDM se presenta en la Figura 3.

Figura 3. Modelo Teórico de la CIDDM



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías. Manual de clasificación de las consecuencias de la enfermedad – CIDDM (1983). (93).

La CIDDM no estuvo exenta de críticas, sobre todo las relacionadas a una relación causal lineal entre sus componentes; no poner de manifiesto la retroalimentación consecuente de las intervenciones apropiadas y del entorno, desde la minusvalía y la discapacidad hacia la deficiencia. Consecuentemente se inició la revisión de la CIDDM, que estuvo orientada fundamentalmente a aclarar la función de los factores ambientales y su interrelación con las 3 categorías y sobre todo con las minusvalías. En el 2001, como producto de la iniciativa de la OMS, surge la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) (7), que amplía el concepto de salud más allá del modelo médico de enfermedad sustentado por la CIE y sus consecuencias, expuesto por la CIDDM.

La CIF clasifica rasgos esenciales que definen el estado de salud y funcionamiento de una persona, definiendo a la discapacidad como producto de interacción multidireccional entre la alteración de las funciones y/o estructuras del cuerpo, las actividades que realiza en su vida cotidiana, participación social y los factores contextuales (8). Está dividida en 2 partes (Figura 4):

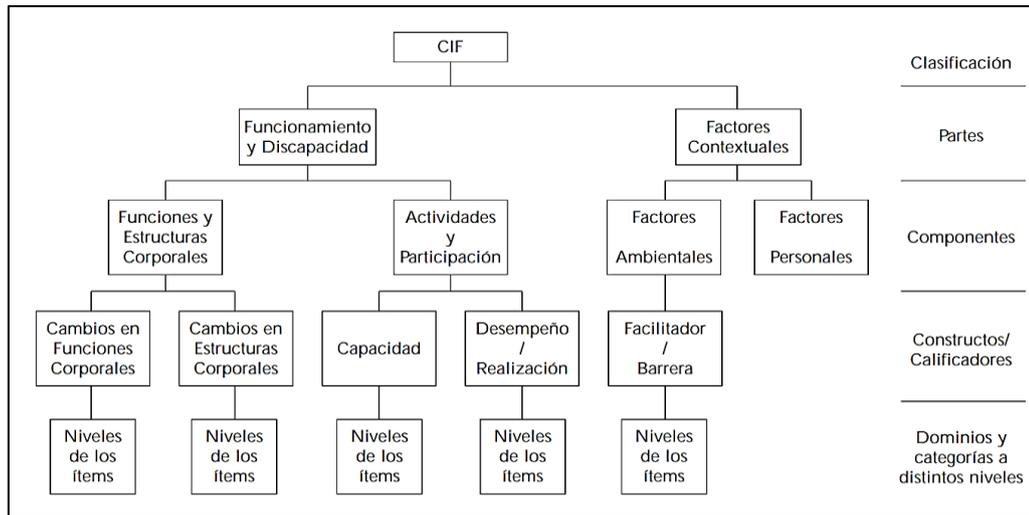
Parte I: Funcionamiento y Discapacidad

- a) Funciones y Estructuras Corporales;
- b) Actividades y Participación.

Parte II: Factores Contextuales

- c) Factores Ambientales;
- d) Factores Personales.

Figura 4. Estructura de la CIF



Fuente: WHO. International Classification of functioning, Disability and Health–ICF.WHO (2001). (7).

Ya que la CIF permite comprender y estudiar el funcionamiento asociado a un estado de salud y establece una terminología común para describirlo, los componentes de la salud pueden ser expresados en términos positivos como negativos (Figura 5). Consecuentemente toda alteración se expresa en una forma de funcionamiento asociada al estado de salud a nivel corporal, individual y social.

Figura 5. Visión de Conjunto de la CIF

	Parte 1: Funcionamiento y Discapacidad		Parte 2: Factores Contextuales	
Componentes	Funciones y Estructuras Corporales	Actividades y Participación	Factores Ambientales	Factores Personales
Dominios	Funciones corporales. Estructuras Corporales.	Áreas vitales (tareas, acciones).	Influencias externas sobre el funcionamiento y la discapacidad.	Influencias internas sobre el funcionamiento y la discapacidad.
Constructos	Cambios en las funciones corporales (fisiológicos). Cambios en las estructuras del cuerpo (anatómicos).	Capacidad. Realización de tareas en un entorno uniforme. Desempeño/realización Realización de tareas en el entorno real.	El efecto facilitador o de barrera de las características del mundo físico, social y actitudinal.	El efecto de los atributos de la persona.
Aspectos positivos	Integridad funcional, estructural. Funcionamiento	Actividad. Participación	Facilitadores.	No aplicable.
Aspectos negativos	Deficiencia. Discapacidad	Limitación a la actividad. Restricción en la participación.	Barreras/obstáculos.	No aplicable.

Fuente: WHO. International Classification of functioning, Disability and Health–ICF.WHO (2001).(7).

La CIF conceptualiza y ejemplifica los diferentes componentes de la siguiente manera:

a) Deficiencia

Es la anormalidad o pérdida de una estructura corporal o de una función fisiológica. Las funciones fisiológicas incluyen las funciones mentales. Con “anormalidad” se hace referencia, estrictamente a una desviación significativa respecto a la norma estadística establecida.

Ejemplos de deficiencia son: pérdida de la visión, de la audición, ausencia o deformidad de tronco o extremidades, deformidad de algún órgano interno, retraso mental, etc. En la CIF, las deficiencias están clasificadas en dos dominios:

- Funciones Corporales: son las funciones fisiológicas de los sistemas corporales, incluyendo las funciones psicológicas: pensamiento, memoria, inteligencia, etc;
- Estructuras Corporales: son las partes anatómicas del cuerpo tales como los órganos, las extremidades y sus componentes. Las deficiencias deben ser detectadas por otros, o por la persona, por medios de observación directa o por inferencia indirectas. Esto expresa la exteriorización de ciertas condiciones de salud, representando una desviación de alguna “norma” en el plano biomédico del cuerpo y sus funciones; pudiendo ser temporales o permanentes, regresivas o estáticas, intermitentes o continuas.

La deficiencia es parte de una condición de salud, pero no necesariamente indica que la enfermedad está presente o que el individuo debe ser considerado como enfermo. Por ejemplo, la pérdida de una pierna es una deficiencia, pero no un desorden o una enfermedad. Los factores ambientales interactúan con las funciones corporales, como la interacción entre la calidad del aire y la respiración, la luz y la visión, los sonidos y la audición, los estímulos distractores y la propia atención, por lo que son tomados en cuenta en la CIF.

b) Discapacidad

Es un término genérico que incluye déficits, limitaciones en la actividad y restricciones en la participación. Indica los aspectos negativos de la interacción entre un individuo y sus factores contextuales. La discapacidad, entonces, es toda limitación en la actividad y restricción en la participación, que se origina en una deficiencia y que afecta a una persona en forma permanente para desenvolverse en su vida cotidiana dentro de su entorno físico y social. Entonces, algunas personas, ya sea de nacimiento o porque las adquieren durante su vida, por accidente o enfermedad, tienen limitaciones determinantes y permanentes, originadas en una deficiencia, que sí afectan en su desenvolvimiento y vida diaria: en este caso hablamos de personas con discapacidad

La discapacidad está definida como el resultado de una compleja relación entre la condición de salud de una persona y sus factores personales, y los factores contextuales en que vive esa persona. A causa de esta relación, los distintos ambientes pueden tener efectos distintos en un individuo con una condición de salud. Un entorno con barreras restringirá el desempeño del individuo; mientras que otros entornos que sean más facilitadores pueden incrementarlo.

La sociedad puede dificultar el desempeño de un individuo tanto porque cree barreras (por ejemplo: edificios inaccesibles) o porque no proporcione elementos facilitadores (por ejemplo: baja disponibilidad de dispositivos de ayuda, escasa cobertura de servicios públicos). Ejemplos de discapacidad son no poder hablar debido a una malformación en los órganos de la fonación, no bailar o realizar manualidades debido a una amputación, o no retener conceptos y aprendizajes complejos debido al retardo mental.

c) Limitación en la actividad y participación

La limitación en la actividad se refiere a las dificultades que presenta una persona para realizar actividades cotidianas, acorde a su edad y sexo. Una limitación de la actividad incluye una desviación en la cantidad o calidad, en la realización de esa actividad y es originada por una deficiencia, y se refiere a la naturaleza y extensión del funcionamiento personal para:

- Aprender y aplicar el conocimiento: mirar, escuchar, copiar, repetir, aprender a leer, a escribir, a calcular, resolver problemas simples y complejos, etc;
- Realizar tareas y demandas generales: preparar y organizar el tiempo para realizar tareas sencillas, implementar rutinas, manejo de responsabilidades, de estrés, etc;
- Comunicarse: comunicación y recepción de mensajes verbales y no verbales, iniciar, mantener y finalizar una conversación, etc;
- Movilizarse: ponerse y/o permanecer de pie, inclinarse, ponerse de rodillas, mover, transportar y utilizar objetos, andar, correr, saltar, moverse de un lugar a otro, usar medios de transporte, entre otros.

La limitación en la actividad abarca todas las formas en las que hacer la actividad puede estar afectada: hacerla con dolor, incomfort, realizarla muy lenta o rápidamente o en el tiempo y lugar incorrecto, hacerla de modo diferente y no de la manera esperada.

La restricción en la participación se refiere a los problemas que un individuo puede experimentar para involucrarse en situaciones vitales, acorde a su sexo, edad y entorno cultural. También se origina en una deficiencia e incluye una restricción permanente para:

- Establecer interacciones interpersonales: mostrar respeto, aprecio, tolerancia en las relaciones interpersonales, interactuar conforme las reglas sociales, relacionarse con extraños, subordinados, pares o familiares, entre otros;
- Participar en las áreas principales de la vida: educación, trabajo y vida económica.
- Participar en la vida comunitaria, social y cívica: formar parte de asociaciones formales e informales, participar de actividades recreativas, participar en la vida cívica de la comunidad y política, entre otros.

La participación en situaciones vitales puede estar restringida en su naturaleza, duración y calidad, lo que representa una situación de desventaja social para la persona con deficiencia y limitaciones de la actividad. La restricción en la participación es producto de la interacción entre las deficiencias, la actividad y los factores del contexto y, como se observa, es una categoría social. De aquí se desprende que ambientes sociales distintos pueden tener un impacto diferente en la misma persona con deficiencia o discapacidad, ocasionándole variadas restricciones de su participación. De ahí que, una persona puede estar en desventaja en un grupo o localidad del país y no estar en desventaja en otro grupo, localidad o país, pudiendo resultar directamente del ambiente social, aun cuando la persona no tenga una deficiencia o limitación en la actividad.

d) Factores Contextuales:

Son los factores que constituyen el ambiente concreto dentro del cual se desarrolla la vida del individuo, siendo el trasfondo sobre el que se clasifican los estados de salud de la CIF.

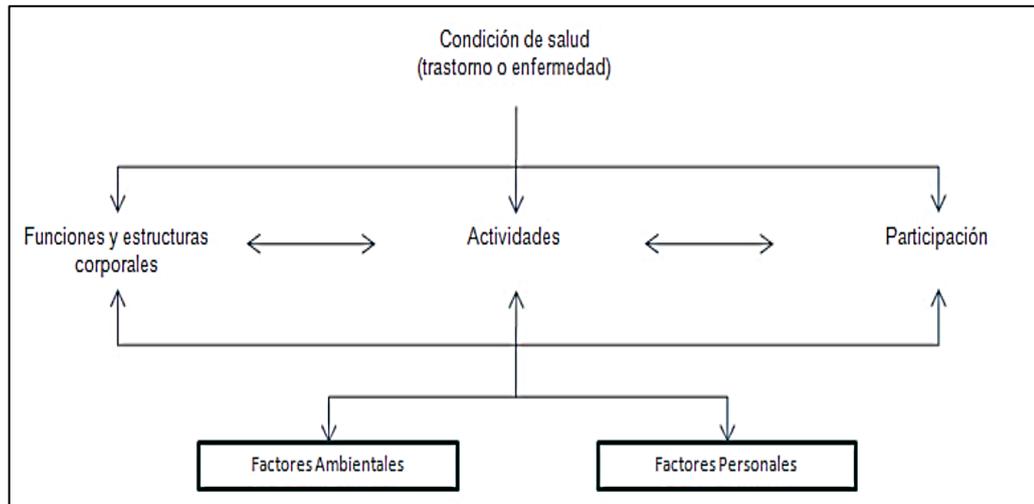
Los factores contextuales tienen dos componentes:

- Factores ambientales: se refieren a los aspectos del mundo extrínseco que forma el contexto del individuo, y como tal afecta a la persona. Incluyen el mundo físico, personas que lo habitan y con quienes se interactúa, las actitudes y valores, los sistemas sociales, políticos y legales;
- Factores Personales: se refiere a las características del individuo, como son la edad, sexo, nivel cultural, experiencias vitales, estilos de crianza, entre otras; estos factores

actualmente no están clasificados en la CIF, mas pueden ser valorados por los mismos usuarios.

Así, la interacción entre estos conceptos de la CIF se expresa en la Figura 6.

Figura 6. Modelo Bio-psico-social CIF



Fuente: WHO. International Classification of functioning, Disability and Health–ICF.WHO (2001). (7).

Así pues, la CIF tiene aplicaciones en el área estadística, política, clínica, educativa, siendo una herramienta estadística que permite recoger información bio-psico-social de una población y obtener prevalencias, incidencias relacionadas con la discapacidad y la salud.

También es un instrumento de investigación que permite valorar la calidad de vida y los factores ambientales de una población específica. Es muy útil como instrumento clínico, al facilitar la perfilación funcional y de necesidades de una población específica, y el consecuente diseño y evaluación de protocolos de atención rehabilitación.

En el área política es fundamental para la creación de políticas públicas, sistemas de subvenciones, compensaciones, asignación de recursos, calificación de la discapacidad (7).

En el Ecuador, específicamente contamos con el Manual de Calificación de la Discapacidad (37), que está fundamentado en la CIF y fue oficializado en el año 2018.

Por tanto, consideramos a la CIF como un instrumento válido para caracterizar funcionalmente a los trasplantados en nuestro estudio, relacionando así las funciones y estructuras corporales con las actividades/participación, y sus posibles limitaciones.

1.4.2. Funcionalidad en el enfermo renal crónico y en el trasplantado renal.

La CKD, como toda enfermedad crónica, y la terapia de remplazo renal, generan impacto sobre la vida del paciente, en concreto sobre su nivel de funcionamiento físico, psíquico o intelectual, limitando su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria como movilizarse, aprender, trabajar, realizar actividades en el hogar y en la comunidad, entre otras, que restringen o impiden el cumplimiento de su rol en el entorno escolar, laboral, social, familiar (36,38,39).

Alineados con los conceptos de la CIF, el grupo poblacional con CKD tendría una disminución del funcionamiento a nivel del cuerpo (funcionamiento/estructura), de la persona (actividades) o de la sociedad (participación), que podría derivar en un nivel de dependencia funcional, es decir en la necesidad de apoyo de terceros para realizar las actividades de la vida diaria (38).

Por tanto, la capacidad funcional es un componente fundamental de la salud a ser considerado en los pacientes crónicos, como son los pacientes con CKD. La valoración de esta capacidad funcional permitiría identificar las necesidades de servicio y el nivel de cuidado, ajustar tratamientos e intervenciones y medir sus resultados, obtener beneficios de ley por discapacidad, establecer acciones para la integración laboral, social, familiar (40).

Hay varios instrumentos para evaluar estado de salud y el funcionamiento. Muchos de ellos se han utilizado para caracterizar las limitaciones en la actividad/participación como la dependencia funcional de los CKD, tales como el WHODAS 2.0 (Cuestionario de evaluación de la discapacidad que cubre todos los dominios de la CIF); LHS (Escala de discapacidad de Londres, basada también en el marco conceptual de la CIF (40), entre otros.

En esta investigación, para valorar el desempeño funcional de los trasplantados, utilizamos el Manual de Calificación de la Discapacidad (37), instrumento oficial y validado en Ecuador para valorar la discapacidad específicamente. Específicamente aplicamos el componente de Valoración de Actividades y Participación (VAP), que es una escala de funcionalidad basada en la CIF, organizada en 6 grupos etarios y que evalúa 9 dominios:

- Aprendizaje y aplicación del conocimiento;
- Tareas y demandas generales;
- Comunicación;
- Movilidad;
- Autocuidado;
- Vida doméstica;

- Interacciones y relaciones interpersonales;
- Áreas principales de la vida;
- Vida comunitaria, social y cívica.

Además cuantifica los niveles de limitación funcional en 5 categorías (37):

- Ninguna limitación: 0 - 4%;
- Limitación Leve: 5% - 24%;
- Limitación Moderada: 25% - 49%;
- Limitación Grave: 50% - 74%;
- Limitación muy grave: 75% - 100%.

En la literatura, no hemos encontrado investigaciones que evalúen la funcionalidad en los trasplantados renales fundamentados en la CIF. Tampoco estudios que relacionen el desempeño cognitivo y su deterioro con el nivel de funcionalidad en los pacientes con CKD. Más bien, se ha estudiado la calidad de vida, asociando variables clínico-sociales con calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con CKD y trasplantados renales.

2. HIPÓTESIS

El desempeño neuropsicológico de personas con trasplante renal es diferente al desempeño neuropsicológico de un Grupo Control, está asociado a factores clínico-sociales y repercute en el nivel de funcionalidad.

3. JUSTIFICACIÓN

La CKD es una patología importante a nivel mundial, regional y nacional, pues la magnitud de su impacto se refleja en su alta prevalencia y tasas de mortalidad, altos costos del tratamiento, la carga de discapacidad y la afectación biopsicosocial que genera (16).

En el Ecuador, el sistema de salud encargado de atender a las personas con insuficiencia renal enfrenta grandes problemas, como son la referencia tardía, ausencia de programas de identificación precoz en personas con factores de riesgo de CKD, falta de médicos especialistas, opciones terapéuticas limitadas y ausencia de protocolos normativos enfocados en los pacientes con enfermedad renal (16).

Además de las repercusiones sociales, laborales, familiares, psicológicas de la CKD y el trasplante renal, el deterioro neuropsicológico identificado en los trasplantados renales puede afectar el nivel de funcionalidad e independencia, que, sumado a los problemas de nuestro sistema de salud, incrementa su situación de vulnerabilidad.

Por lo tanto, en el área clínica, existe el desafío y la necesidad de evaluar el deterioro neuropsicológico en pacientes con CKD que fueron sometidos a trasplante renal, con el fin de diseñar intervenciones de prevención, atención y rehabilitación neuropsicológica a nivel público, familiar e individual.

El presente estudio es original y aportará datos que cualifiquen y cuantifiquen el perfil neuropsicológico de trasplantado renal y su relación con:

- Las características clínicas y sus implicaciones en la vida cotidiana: compromiso de los procesos mentales básicos como la concentración, la atención y la memoria, que interfiere en la adecuada interpretación de los eventos, toma de decisiones, inhibición de impulsos, adherencia al tratamiento, actividades de la vida diaria;
- Las variables clínicas y sociodemográficas: edad, nivel educativo, tiempo diálisis, tiempo de CKD, enfermedades concurrentes, medicación inmunosupresora.
- La identificación del riesgo de tener deterioro cognitivo concomitante al trasplante renal.

También, al fundamentar la incorporación de la evaluación e intervención neuropsicológica en los trasplantados, esta investigación será útil para:

- Describir los perfiles conductuales y cognitivos asociados a condiciones de salud específicas (CKD, trasplante renal, enfermedades concomitantes);

- Identificar los factores clínicos y sociales que son factibles de intervención, que permita diseñar intervenciones terapéuticas primarias, secundarias y terciarias pertinentes y oportunas;
- Fundamental el diseño de protocolos de intervención neuropsicológicos y clínicos, que potencien la reinserción social, educativa y laboral del trasplantado renal, y el mejor desempeño de sus actividades diarias.

4. OBJETIVOS

4.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuál es el desempeño neuropsicológico de los trasplantados renales ?
- ¿Es diferente el desempeño neuropsicológico de los trasplantados renales y un Grupo Control?
- ¿Cuál es el riesgo de deterioro neuropsicológico atribuible al trasplante renal?
- ¿Cuál es la asociación entre el desempeño neuropsicológico de los trasplantados renales y su deterioro con los factores clínico-sociales?
- ¿Cuál es el impacto del desempeño neuropsicológico y su deterioro en el nivel de funcionalidad de los trasplantados renales?

4.2. OBJETIVOS GENERALES

Objetivo General 1: Caracterizar el desempeño neuropsicológico de un grupo de trasplantados renales, su posible asociación con factores clínico-sociales y la repercusión en el desempeño funcional.

Objetivo General 2: Describir y comparar el desempeño neuropsicológico de un grupo de trasplantados renales y un Grupo Control, su posible asociación con factores clínico-sociales y la repercusión en el nivel de funcionalidad.

4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar neuropsicológica, clínica, funcional y socio-demográficamente a un grupo de trasplantados renales e identificar las diferencias intragrupalas, aplicando el análisis clúster.
2. Contrastar el desempeño neuropsicológico en atención, memoria, funciones ejecutivas de un grupo de trasplantados renales con un grupo control, usando el análisis caso-control.
3. Determinar el riesgo de deterioro neuropsicológico atribuible al trasplante renal.
4. Identificar los posibles factores sociodemográficos y clínicos asociados al desempeño neuropsicológico y su deterioro.
5. Establecer el impacto del desempeño neuropsicológico, con y sin deterioro, en el nivel de funcionalidad.

5. MATERIALES Y MÉTODO

5.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Este es un estudio observacional, de corte transversal.

Para cumplir con los objetivos, organizamos metodológica y estadísticamente la investigación en 2 etapas:

- Etapa I: Análisis Clúster;
- Etapa II: Análisis Caso-Control.

5.2. SUJETOS DE INVESTIGACIÓN:

Se conformaron 2 grupos de investigación:

- Grupo KTR: sujetos con ≥ 6 meses de trasplante renal exitoso, atendidos en el sistema de salud ecuatoriano;
- Grupo Control: sujetos sanos sin trasplante renal. El emparejamiento homogéneo de los controles y los trasplantados renales fue hecho por: edad, sexo y nivel de escolaridad.

Las medidas tomadas para controlar el sesgo en la selección de la muestra y en las variables de confusión fueron:

- Selección de los trasplantados por conveniencia, hasta completar la muestra calculada estadísticamente;
- Selección del grupo control a través del pareamiento homogéneo, a razón de 1:1; eligiendo aleatoriamente a un familiar o amigo cercano de los trasplantados (en los casos en que fue posible), completando así una muestra del grupo control lo más homogénea posible a la muestra clínica.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres entre 18 a 55 años, con ≥ 6 meses de trasplante renal exitoso;
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Sedación farmacológica excesiva;
- Presencia de sintomatología psicótica y retraso mental;

- Problemas sensoriales/motores que impidan completar las evaluaciones neuropsicológicas;
- Trastornos neurológicos diagnosticados;
- Historial de infecciones agudas, al menos 3 meses antes de la evaluación;
- Trastornos psiquiátricos mayores o historial de abuso de alcohol o drogas;
- Historial de accidente cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico.

Contamos con el aval ético del Subcomité de Investigación en Seres Humanos (SIESH) de la Universidad Central del Ecuador y el consentimiento informado de los encuestados.

5.3. INSTRUMENTOS

En una entrevista, personal e individualmente, realizada después de la cita médica de especialidad, con una duración de 2 horas aproximadamente se evaluó:

- a) Desempeño neuropsicológico:
 - NEUROPSI Atención y Memoria (25,26): evalúa atención (selectiva, sostenida y control atencional), orientación y memoria (memoria a corto y largo plazo). Arroja 2 subtotaes: Atención y Funciones Ejecutivas y Memoria y un Total en Atención y Memoria. Las puntuaciones naturales se convierten a puntuaciones normalizadas con una media de 10 y una desviación estándar de 3;
 - Test de Vocabulario Abreviado de Boston (90): evalúa la capacidad de recuperación de palabras y consta de 15 ítems. Las puntuaciones naturales tienen una equivalencia percentilar.

- b) Ansiedad y Depresión: Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS (91,92), tiene 14 reactivos y un punto de corte de 7.

- c) Funcionalidad: Escala de Funcionalidad (37): basado en la International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) (7,8); evalúa 9 dominios: Aprendizaje y aplicación del conocimiento; Tareas y demandas generales; Comunicación; Movilidad; Autocuidado; Vida doméstica; Interacciones y relaciones interpersonales; Áreas principales de la vida; Vida comunitaria, social y cívica. Arroja un porcentaje y nivel de limitación en funcionalidad (37): ninguna: 0 - 4%; leve: 5% - 24%; moderada: 25% - 49%; grave: 50% - 74%; muy grave: 75% - 100%.

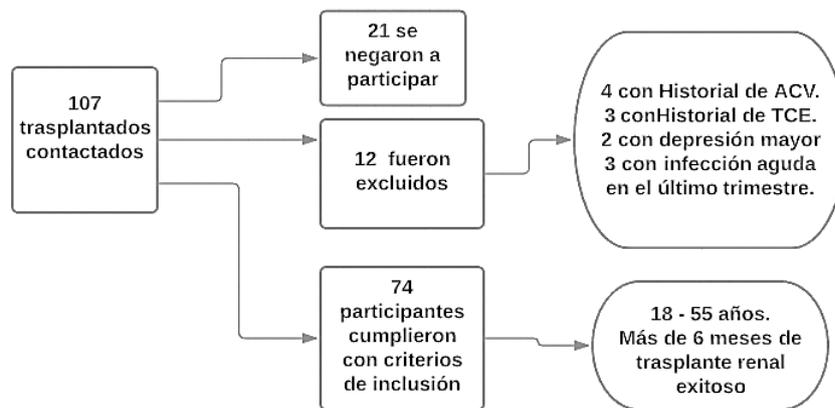
Las covariables, como datos personales, clínicos y sociodemográficos fueron recabados en una entrevista personal e individual. También se recogieron datos de los prontuarios de los trasplantados.

5.4. MÉTODO ESPECÍFICO ETAPA I: ANÁLISIS CLÚSTER

5.4.1. Población de estudio.

La Etapa Cluster es una fase de acercamiento, conocimiento y diseño metodológico y estadístico, para el estudio de las características de los trasplantados. Así, iniciamos este estudio investigando a 74 trasplantados renales, aunque la muestra total calculada, fue de 70 trasplantados para el Grupo Clínico, y 70 controles sanos, para el Grupo Control. Conformamos la muestra en esta Etapa a partir de 107 trasplantados contactados, que se atienden en el sistema de salud ecuatoriano, y seleccionados en función de la coherencia con los criterios de inclusión y exclusión. (Figura 7).

Figura 7 – Selección de la muestra. Etapa I

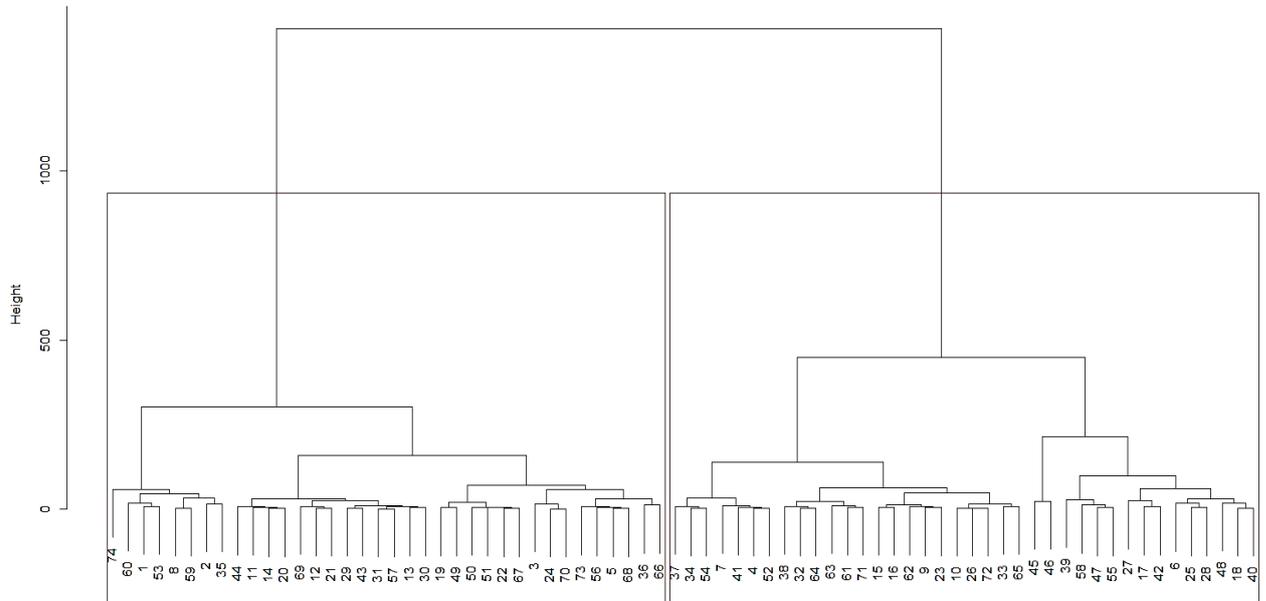


Fuente: Elaborado por el autor

5.4.2. Análisis Estadístico

- a) Clasificación de clústers, partiendo de los puntajes estandarizados de los 3 índices neuropsicológicos. Se aplicó la distancia euclídea y el método de aglomeración de Ward, encontrándose 2 clústers (C1=36 y C2=38). (Figura 8).

Figura 8. Representación gráfica de clústers



Fuente: Elaborado por el autor.

- b) Caracterización de los clústers en función de las variables clínico-demográficas, neuropsicológicas y el desempeño funcional, a través del cómputo de medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia.
- c) Contraste entre clústers de variables clínico-demográficas, neuropsicológicas y de funcionalidad, calculando las medidas de asociación (prueba t de Student, coeficiente de Pearson, X^2 , Ancova).

Para todos los análisis, un $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo con un 95% CI. El análisis estadístico fue realizado con el software libre Rv.4.1.3.

5.5. MÉTODO ESPECÍFICO ETAPA II: ANÁLISIS CASO – CONTROL

5.5.1. Tamaño Muestral

Para calcular el tamaño muestral en la Etapa II, tomamos como referencia a Gelb et al. (12), que comparó un grupo de 42 KTR y 49 controles y aplicó tests de evaluación de memoria verbal y función ejecutiva (Tabla 1), encontrando diferencias en:

- California Verbal Learning Test- second edition (CVLT-II)
- Items de *Delis-Kaplan Executive Function* (D-KEFS Battery):
Trail Letter Number Switchingt (TLNS).
Color-Word Interference Test (CWIT).

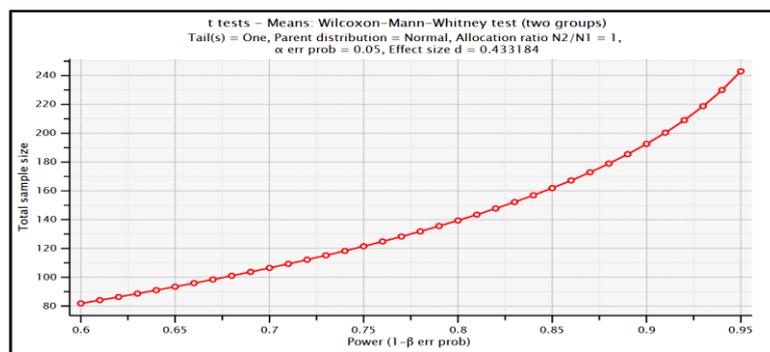
Tabla 1. Tamaño del efecto y tamaño muestral.

Test Neuropsicológico	Tamaño del efecto	Control	KTR	Muestra calculada para el estudio
CVLT-II	$d = -0,74$	$50 \pm 9,43$	$43 \pm 9,5$	50
TLNS	$d = -0,44$	$81,4 \pm 32$	$96,9 \pm 39,2$	140
CWIT	$d = -0,56$	$53,1 \pm 13$	$60,3 \pm 14,2$	96

Fuente: Gelb et al. (2008). (12).

Utilizando las diferencias entre los grupos encontrados por Gelb y el programa G*Power versión 3.1.9.2, comparamos las medias con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. Observamos que entre los 3 dominios estudiados por Gelb, el TLNS presentó el valor más crítico (la menor diferencia entre los grupos), por lo que fue escogido para calcular el tamaño del efecto en nuestro estudio; A partir de este valor ($d = -0,44$), obtuvimos el tamaño del efecto $d = 0,433$ y determinamos que el tamaño muestral de nuestro estudio debería ser de 70 personas en cada grupo. (Figura 9).

Figura 9. G*Power 3



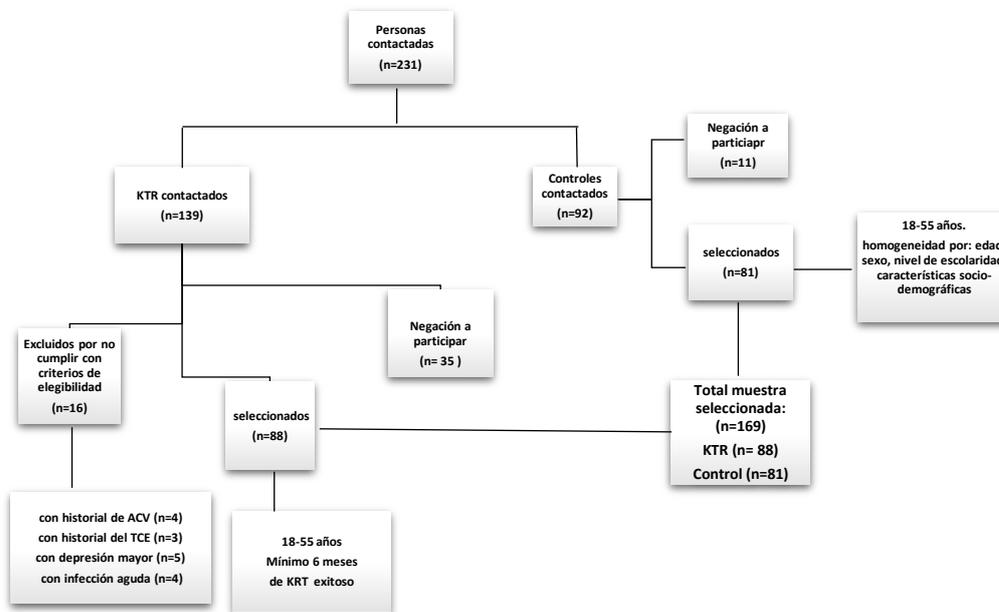
Fuente: Faul et al. (2007) (41).

5.5.2. Población de estudio.

En esta etapa conformamos 2 grupos:

- Grupo Clínico: al grupo de los 74 trasplantados investigados en la Etapa I, añadimos 14 trasplantados nuevos, dando un total de 88 trasplantados renales, que se atienden en el sistema de salud ecuatoriano, seleccionados en función de la coherencia con los criterios de inclusión y exclusión.
- Grupo Control: 81 controles sanos sin ningún trasplante, escogidos en función de su homogeneidad en edad, sexo, nivel de escolaridad y características sociodemográficas con los trasplantados. (Figura 10).

Figura 10. Selección de la muestra. Etapa II



Fuente: elaborado por el autor.

5.5.3. Análisis Estadístico

- Clasificación. Partimos de la categorización de 2 grupos: Grupo KTR y Grupo Control.

Considerando que no tenemos una normalización del Neuropsi en el Ecuador para cuantificar el nivel de deterioro cognitivo en la población general, y consecuentemente poder clasificar a los trasplantados renales con y sin deterioro, aplicamos las siguientes estrategias:

- Establecimos el punto de corte para determinar el deterioro en los 3 índices neuropsicológicos del grupo control. A partir de estos resultados, obtuvimos el puntaje en cada prueba que se puede considerar normal, aplicándolo después en la identificación del deterioro del Grupo KTR.

Primero identificamos el k , número de desviaciones estándar, que debe considerarse como óptimo para marcar el punto de corte: $\mu - k\sigma$. Para ello, establecimos el umbral óptimo de sensibilidad y especificidad dado por la curva ROC, mismo que fue estimado no paramétricamente. Consecuentemente determinamos el punto de corte para identificar el deterioro en: $\mu - 1.5\sigma$. (Tabla 2).

Tabla 2. Puntos de corte para marcar deterioro en Grupo KTR

Neuropsi	Punto de Corte
Puntuación Directa	$\mu - 1.5\sigma$
Subtotal Atención y FE	77.9
Subtotal Memoria	106.2
Total Neuropsi	189.3

Los datos son presentados como número. Abreviaciones: μ , media; σ , desviación estándar. Fuente: elaborado por el autor.

- Determinamos los grupos de contraste. Establecimos los grupos con y sin deterioro, estimando la distribución de los índices neuropsicológicos de manera no paramétrica. Además, alineándonos con las normas establecidas en el Neuropsi, ajustamos el punto de corte para marcar el deterioro en función de la influencia de la edad y nivel educativo.

Para construir los grupos por edad y nivel educativo, evaluamos la distribución de los datos, y la correlación de las variables *edad* y *años de estudio* con los 3 índices neuropsicológicos. Construimos los grupos usando la técnica de la acumulación de la raíz cuadrada de la frecuencia de datos.

Los datos agrupados según edad y años de estudio fueron sometidos a pruebas de bondad de ajuste probabilísticas (LogNormal, Weibull) y al criterio Acaike (AIC). En ambos grupos confirmamos la distribución normal de estos datos y estimamos, por máxima verosimilitud, los parámetros de la distribución normal de los grupos etarios y educativos. (Tabla 3).

Tabla 3. Grupos por Edad y Años de Estudio, según Índices Neuropsicológicos

Grupo	Puntos de corte		Índices Neuropsicológicos		
	Edad	Años de estudio	Subtotal Atención y FE	Subtotal Memoria	Total Neuropsi
Control	18 – 31	3 -12	100.8 ±11.9	163.5 ± 26.3	264.2 ± 33.6
		13 - 20	108.3 ± 7.8	174.4 ± 18.9	282.6 ± 21.3
	32 – 55	3 - 12	92.5 ± 12.9	137.4 ± 23.5	229.9 ± 32.4
		13 - 20	106.3 ± 7.8	160.9 ± 27.2	267.2 ± 31.9
KTR	18 – 31	3 - 12	87.9 ± 11.1	148.5 ± 22.7	236.4 ± 30.3
		13 - 20	98.5 ± 10.2	154.4 ± 16.5	252.8 ± 22.6
	32 – 55	3 - 12	76.9 ± 10.9	111.6 ± 22.8	188.5 ± 30.7
		13 - 20	94.5 ± 13.0	138.9 ± 18.6	233.4 ± 26.4

Los datos son presentados como media ± SD o número. Abreviaciones: KTR, trasplantado renal; FE, función ejecutiva. Fuente: elaborado por el autor.

Finalmente establecimos los puntos de corte para marcar el deterioro por grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Puntos de corte para marcar deterioro por grupos de Edad y Años de Estudio

Edad	Años de estudio	Subtotal	Subtotal	Total
		Atención y FE $\mu - 1.5\sigma$	Memoria $\mu - 1.5\sigma$	Neuropsi $\mu - 1.5\sigma$
18 – 31	3 - 12	82.9	124.1	213.8
	13 - 20	96.5	146.0	250.7
32 – 55	3 - 12	73.1	102.2	181.3
	13 - 20	94.7	120.2	219.3

Los datos son presentados como número. Abreviaciones: μ , media; σ , desviación estándar; FE, función ejecutiva. Fuente: elaborado por el autor.

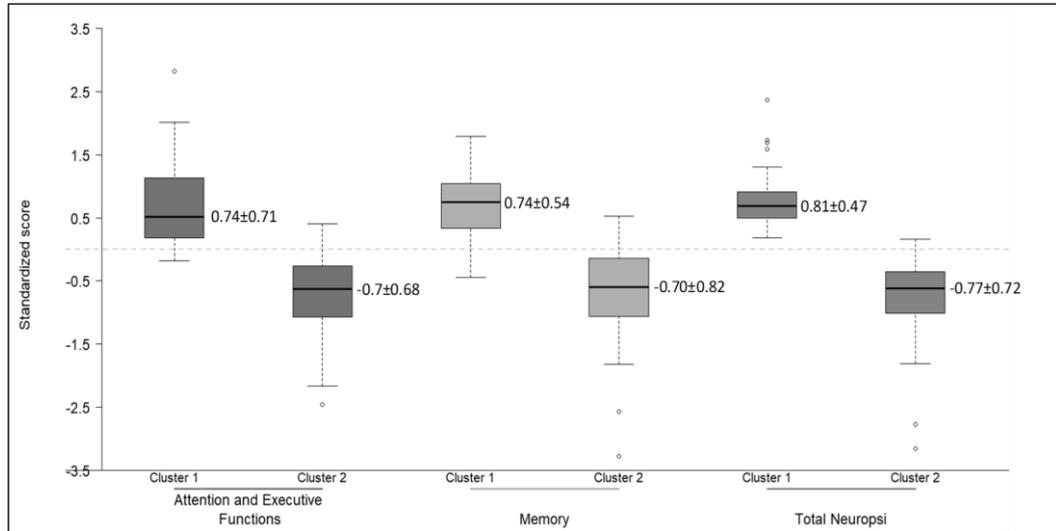
- b) Caracterización del Grupo KTR, con y sin deterioro, y del grupo control en función de variables clínico-demográficas, neuropsicológicas y desempeño funcional, a través del cómputo de medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia.
- c) Contraste de variables clínico-demográficas, neuropsicológicas y de funcionalidad entre el Grupo KTR con y KTR sin deterioro vs. Grupo Control, calculando las medidas de asociación (prueba *t* de Student, coeficiente de Pearson, X^2). Para determinar la interrelación de las variables clínicas en la determinación del deterioro neuropsicológico, se empleó el Análisis Factorial de correspondencia múltiples.

Así mismo, para todos los análisis, un $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo con un 95% CI. El análisis estadístico fue realizado con el software libre Rv.4.1.3.

6. RESULTADOS ESPECÍFICOS ETAPA I: ANÁLISIS CLÚSTER

Los 2 clústers fueron significativamente diferentes entre sí en las 3 variables neuropsicológicas: Subtotal Atención y Funciones ejecutivas, Subtotal Memoria, Total Neuropsi (Figura11).

Figura 11. Puntajes neuropsicológicos estandarizados. Cluster 1 y Cluster 2



Los datos se presentan como media \pm SD. Fuente: elaborado por el autor.

La distribución de las puntuaciones en los cuartiles señala que las medias de los 3 índices neuropsicológicos del C2 están debajo del promedio estandarizado, y en el 25% están debajo de $-1SD$. Comparándose los clústers, la prevalencia del déficit en el desempeño neuropsicológico de los 74 trasplantados es de 12,8%.

6.1. CARACTERIZACIÓN CLÍNICO - SOCIODEMOGRÁFICA

No encontramos diferencias entre clústers en cuanto a trabajo, ingresos económicos ni región. Residen en el área urbana el 91,9% de los investigados y el 8,1% en áreas rurales, y tienen un solo trasplante renal el 97% de los trasplantados investigados.

El 45,3% de los trasplantados del C1 y 54,7% del C2 son laboralmente activos. Las actividades laborales declaradas se concentran mayoritariamente en actividades de servicios y apoyo administrativo (39,6%), porcentaje seguido por aquellos que realizan funciones de mantenimiento y limpieza (13,2%) y quienes trabajan en actividades manufactureras (11,3%). La Tabla 5 muestra los datos clínicos y demográficos.

Tabla 5. Características clínicas y sociodemográficas. Cluster 1 vs. Cluster 2

	Clúster 1 (n = 36)	Clúster 2 (n = 38)	Clúster 1 vs. Clúster 2 Diferencias (95% CI)	P
Edad, años	39.5 ± 10.8	41.8 ± 8.7	-2.317 (-6.889 to 2.255)	0.32
Masculino	19 (47.5%)	21 (52.5%)	(-29.4 to 19.4)	0.82
Nivel educativo				
Básica completa	0 (0%)	11 (100%)	-100 (-100 to -90.9)	< 0.001
Básica incompleta	1 (12.5%)	7 (87.5%)	-75 (-100 to -30.1)	0.01
Bachillerato completo	10 (50%)	10 (50%)	0.0 (-31.0 to 31.0)	1.00
Bachillerato incompleto	0 (0%)	2 (100%)	-100 (-100 to -50)	0.32
Técnica completa	6 (85.7%)	1 (14.3%)	71.4 (20.5 to 100)	0.03
Universitaria completa	7 (63.6%)	4 (36.4%)	-2.7 (-22.0 to 76.6)	0.39
Universitaria incompleta	10 (76.9%)	3 (23.1%)	53.8 (13.8 to 93.9)	0.02
Posgrado completo	2(100%)	0(0%)	100 (50.0 to 100)	0.32
Años de estudio	14.1 ± 2.5	10.4 ± 3.5	3.74 (2.33 to 5.16)	< 0.001
Enfermedad renal primaria				
Hipertensión arterial	13 (34.3%)	25 (65.8%)	-31.6 (-55.5 to -7.6)	0.01
Glomerulonefritis	11 (68.8%)	5 (31.3%)	37.5 (-0.9 to 75.9)	0.08
Causas urológicas	3 (75%)	1 (25%)	50 (-35 to 100)	0.48
Enfermedad renal poliquística	1(50%)	1 (50%)	0.0 (-98 to 98)	1.00
Diabetes miellitus	1 (100%)	0 (0%)	100 (0.00 to 100)	1.00
Otras	4 (80%)	1 (20%)	60 (-9.6 to 100)	0.21
Se ignora	10 (55.6%)	8 (44.4%)	11.1 (-26.9 to 49.1)	0.74
RRT				
Hemodialisis	31 (47%)	35 (53%)	-6.1 (-24.6 to 12.5)	0.60
Diálisis peritoneal	12 (57.1%)	9 (42.9%)	14.3 (-20.4 to 49.0)	0.54
Tiempo Total tratamiento/mes	59.2 ± 43.3	55.6 ± 45.4	3.6 (-17.1 to 24.4)	0.73
Tiempo KT/mes	66.7 ± 46.7	70.1 ± 61.1	-2.4 (-27.6 to 22.7)	0.86
Donador				
Fallecido	26 (44.8%)	32 (55.2%)	-10.3 (-30.2 to 9.5)	0.35
Comorbilidades				
Diabetes miellitus	1 (25%)	3 (75%)	-50 (-100 to 35.0)	0.48
Hipertensión arterial	14 (51.9%)	13 (48.1%)	3.7 (-26.7 to 34.1)	1.00
Otras	22 (57.9%)	16 (42.1%)	15.8 (-9 to 40.6)	0.25

Los datos de presentan como media ± SD o número(porcentaje). Se utilizaron las pruebas *t* de Student y X^2 . Abreviaciones: RRT, renal replacement therapy. Fuente: elaborado por el autor.

6.2. USO DE INMUNOSUPRESORES Y EXÁMENES DE LABORATORIO

Los datos sobre el uso, tiempo de ingestión de medicamentos y exámenes de laboratorio se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Uso de inmunosupresores y exámenes de laboratorio. Cluster 1 vs. Cluster 2

	Cluster 1 (n = 36)	Cluster 2 (n = 38)	Cluster 1 vs. Cluster 2 Dif. (95% IC)	P
Usa inmunosupresores				
Tacrolimus	19 (52.8%)	23 (35.7%)	(-33.0 to 17.5)	0.66
Ciclosporina	9 (25%)	6 (15.8%)	(-11.8 to 30.2)	0.49
Micofenolato	29 (80.6%)	6 (78.9%)	(-18.3 to 21.5)	1.00
Prednisona	31 (86.1%)	29 (76.3%)	(-10.5 to 30.1)	0.44
Everolimus	14 (38.9%)	15 (39.5%)	(-23.4 to 22.3)	1.00
Tiempo de ingestión/mes				
Tacrolimus	40.4 ± 33.8	46.8 ± 55.3	-6.5 (-34.6 to 21.7)	0.64
Ciclosporina	87.9 ± 47.3	130 ± 107.2	-42.1 (-15 to 70.3)	0.39
Micofenolato	63.0 ± 44.0	59.0 ± 39.4	4.0 (-17.8 to 25.8)	0.73
Prednisona	79.3 ± 63.7	51.7 ± 52.5	27.6 (-2.5 to 57.7)	0.07
Everolimus	92.3 ± 50.3	65.0 ± 41.2	27.3 (-8.5 to 63.2)	0.13
Nivel sanguíneo				
Tacrolimus ng/mL	7.9 ± 2.0	6.4 ± 1.2	1.5 (0.4 to 2.6)	< 0.001
Ciclosporina ng/mL	250.3 ± 79.8	266.7 ± 33.3	-16.4 (-81.8 to 49)	0.59
Everolimus ng/mL	5.8 ± 1.8	6.3 ± 2.0	-0.5 (-1.9 to 0.9)	0.47
Creatinina sérica ng/mL	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.0 (-0.2 to 2)	0.81
Hemoglobina gms/dl	14.2 ± 4.4	13.6 ± 2.2	0.7 (-1.0 to 2.3)	0.43
Albumina ng/mL	5.3 ± 1.1	5.1 ± 1.0	0.2 (-0.3 to 0.7)	0.37
Nivel de perfusión ml/min./1.73m ²	46.7 ± 37.8	57.2 ± 27.6	-10.5 (-33.5 to 12.5)	0.36

Los datos son presentados como media ± SD o número (porcentaje). Se usaron las pruebas *t* de Student y χ^2 .
Fuente: elaborado por el autor.

6.3. DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y VOCABULARIO

El desempeño neuropsicológico y de vocabulario se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Neuropsi y Test de Vocabulario. Cluster 1 vs. Cluster 2

	Cluster 1 (n = 36)	Cluster 2 (n = 38)	Cluster 1 vs. Cluster 2 Dif. (95% IC)	<i>P</i>
Neuropsi				
Puntuación normalizada				
Subtotal Atención y FE	0.74 ± 0.71	-0.70 ± 0.68	1.44 (1.12 to 1.76)	< 0.001
Subtotal Memoria	0.74 ± 0.54	-0.70 ± 0.82	1.44 (1.12 to 1.76)	< 0.001
Total Neuropsi	0.81 ± 0.47	-0.77 ± 0.72	1.58 (1.29 to 1.86)	< 0.001
Neuropsi				
Puntuación directa				
Subtotal Atención y FE	95.6 ± 9.6	76.0 ± 9.3	19.6 (15.2 to 24.7)	< 0.001
Subtotal Memoria	146.3 ± 13.2	111.0 ± 20.1	35.3 (27.4 to 43.1)	< 0.001
Total Neuropsi	241.9 ± 16.5	187.1 ± 25.1	54.8 (45.0 to 64.7)	< 0.001
Test de Vocabulario	13.0 ± 1.4	11.5 ± 1.9	1.5 (0.7 to 2.2)	< 0.001

Los datos son presentados como media ± SD o número (porcentaje). Se utilizaron las pruebas *t* de Student
Fuente: elaborado por el autor.

Identificamos diferencias en el desempeño neuropsicológico, relacionadas con diferentes niveles educativos de los clústers, confirmadas por el Ancova ($P < 0.003$).

6.4. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

En las variables de ansiedad ($P=0.19$) y depresión ($P=0.19$) ni en total HADS ($P=1.74$) encontramos diferencias entre clústers.

6.5. FUNCIONALIDAD

Identificamos diferencias entre clústers en estas dimensiones de funcionalidad: Aprendizaje; Tareas y Demandas Generales; Total de Limitación Funcional.

El número de dimensiones con limitación funcional y el porcentaje de gravedad de limitación, es mayor en el C2 (Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de Limitación Funcional. Cluster 1 vs. Cluster 2

LIMITACIÓN FUNCIONAL (%)	Clúster 1 (n = 36)	Clúster 2 (n = 38)	Clúster 1 vs. Clúster 2 Dif. (95% IC)	P
Aprendizaje y aplicación del conocimiento	20.2 ± 18.2	44.2 ± 19.5	-24.0 (-32.8 to -15.3)	< 0.001
Tareas y Demandas Generales	24.6 ± 23.6	42.5 ± 29.1	-17.9 (-30.1 to -5.7)	0.01
Comunicación	9.9 ± 14.9	16.7 ± 17.5	-6.8 (-14.4 to 0.7)	0.07
Movilidad	42.2 ± 27.7	41.2 ± 23.2	1.0 (-10.9 to 12.9)	0.87
Autocuidado	7.0 ± 12.3	8.5 ± 14.9	-1.4 (-7.8 to 4.9)	0.66
Vida doméstica	36.5 ± 32.1	40.0 ± 32.9	-3.5 (-18.5 to 11.6)	0.65
Interacciones personales	15.1 ± 16.8	22.4 ± 24.1	-7.3 (-16.9 to 2.3)	0.12
Áreas principales de la vida	38.1 ± 29.5	46.6 ± 25.3	-8.5 (-21.3 to 4.3)	0.19
Vida comunitaria, social y cívica	25.0 ± 24.1	36.3 ± 28.6	-11.3 (-23.6 to 0.9)	0.07
Total de Limitación Funcional	24.5 ± 14.4	33.3 ± 16.6	-8.8 (-16 to -1.6)	0.02

Los datos son presentados como media de porcentual ± SD o número (porcentaje). Se utilizaron las pruebas *t* de Student. Limitación en funcionalidad (37): ninguna: 0 - 4%; leve: 5% - 24%; moderada: 25% - 49%; grave: 50% - 74%; muy grave: 75% - 100%. Fuente: elaborado por el autor.

El impacto del desempeño neuropsicológico sobre la limitación funcional ($p < 0,05$) se evidencia en las correlaciones negativas entre el Total Neuropsi con limitación en: Aprendizaje y aplicación del conocimiento ($r = -0.63$), Tareas y Demandas Generales ($r = -0.4$) y Total en Funcionalidad ($r = -0.43$).

7. RESULTADOS ESPECÍFICOS ETAPA II: ANÁLISIS CASO-CONTROL

7.1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

En esta etapa hemos descrito y contrastado las características demográficas y educativas del Grupo KTR y Grupo control, encontrando homogeneidad entre ambos en cuanto a edad, sexo, nivel educativo, trabajo e ingresos económicos, lo que los hace estadísticamente comparables. (Tabla 9).

En ambos grupos, las actividades laborales declaradas por los investigados son variadas, abarcando desde el sector de la agricultura hasta los servicios jurídicos y de contabilidad; concentrándose sobre todo en actividades de servicios y apoyo administrativo.

Encontramos diferencias intergrupales en relación con las actividades laborales: los controles se dedican al comercio propio y a la comercialización de productos significativamente más que los trasplantados ($P=0.001$). A su vez, los trasplantados se dedican en mayor número que los controles a actividades relacionadas con la publicidad, diseño gráfico/eventos ($P=0.034$), y a actividades de docencia y capacitación ($P=0.034$).

Los investigados de ambos grupos, residen mayoritariamente en el sector urbano de la costa ecuatoriana, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a región y sector.

Tabla 9. Características sociodemográficas. Grupo KTR vs. Grupo Control

	Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)	Grupo KTR vs. Grupo Control Dif. (95 % IC)	P
Edad, años	39.9 ± 10	39 ± 11.7	-0.913 (-4.231 to 2.405)	0.588
18 – 31	20 (45.5%)	24 (54.5%)	9.1 (-14 to 32.2)	0.522
32 – 55	68 (54.4%)	57 (45.6%)	-8.8 (-21.9 to 4.3)	0.206
Sexo				
Femenino	39 (44.3%)	49 (55.7%)	11.4 (-4.5 to 27.2)	0.175
Masculino	49 (60.6%)	32 (39.5%)	-21.0 (-37.3 to -4.7)	0.012
Nivel Educativo				
Años de estudio	12.6 ± 3.6	11.9 ± 3.3	-0.619 (-1.668 to 70.431)	0.246
0 - 3 años	1 (1.13%)	0 (0%)	-11.1 (-36.8 to 14.6)	1
4 - 9 años	20 (22.72%)	16 (44.4%)	-1.5 (-14.3 to 11.3)	0.48
10- 22 años	67 (76.13%)	65 (49.2%)	-4.1 (-15.4 to 7.1)	0.90
Trabaja	58 (50%)	58 (50%)	0.0 (-12.9 to 12.99)	1.00
Ingresos económicos	541.2 ± 618.6	413.4 ± 380.9	-127.8 (-282.6 to 27.1)	0.10

Los datos se presentan como media ± SD o como número(porcentaje). Abreviaciones: KTR, trasplantado renal. Se usaron las pruebas *t* de Student y X^2 . Fuente: elaborado por el autor.

7.2. CARACTERIZACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La puntuación directa y estandarizada de los 3 índices neuropsicológicos de ambos grupos se presenta en la Tabla 10. Se observan diferencias significativas en el desempeño neuropsicológico entre los trasplantados y los controles.

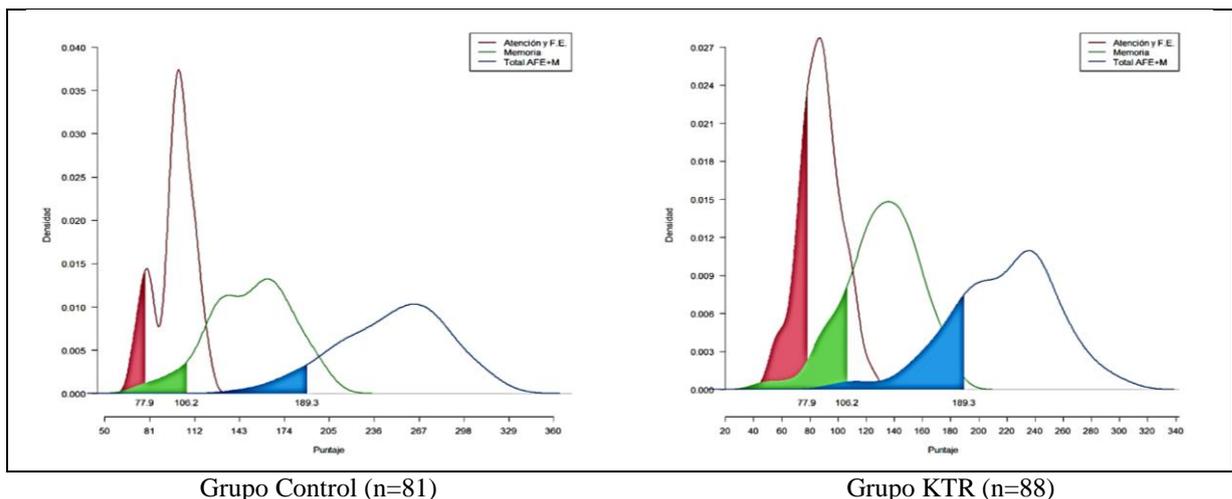
Tabla 10. Neuropsi. Grupo KTR vs. Grupo Control

	Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)	KTR vs Control Dif. (95 % IC)	P
Neuropsi				
Puntuación directa				
Subtotal Atención y FE	87.32 ± 14.53	98.25 ± 13.09	-10.929 (-15.123 to -6.735)	0.00
Subtotal Memoria	130.96 ± 26.17	150.54 ± 27.82	-19.582 (-27.804 to -11.360)	0.00
Total Neuropsi	218.28 ± 37.33	248.79 ± 37.32	-30.511 (-41.859 to -19.163)	0.00
Neuropsi				
Puntuación estandarizada				
Subtotal Atención y FE	-0.83 ± 1.11	0.00 ± 1.00	-0.835 (-1.155 to -0.515)	0.00
Subtotal Memoria	-0.70 ± 0.94	0.00 ± 1.00	-0.704 (-0.999 to -0.408)	0.00
Total Neuropsi	-0.82 ± 1.00	0.00 ± 1.00	-0.817 (-1.122 to -0.513)	0.00

Los datos se presentan como media ± SD o como número (porcentaje). Abreviaturas: KTR, trasplantado renal. Se utilizaron las pruebas *t* de Student. Fuente: elaborado por el autor.

Establecido el punto de corte óptimo para identificar deterioro neuropsicológico en: 1,5 SD inferior a los valores normativos, y estimada la distribución de datos de los 3 índices neuropsicológicos de manera no paramétrica, presentamos las proporciones de deterioro en el grupo control y su imputación al grupo KTR en el Gráfico 1.

Gráfico 1. Proporción de deterioro estimado. Grupo KTR y Grupo Control



Abreviaciones: KTR, trasplantado renal. Fuente: elaborado por el autor.

En la Tabla 11, se presentan las prevalencias del Grupo KTR y grupo control con deterioro neuropsicológico.

Tabla 11. Prevalencia de deterioro neuropsicológico.
Grupo KTR y Grupo Control

Neuropsi	Grupo KTR (n = 88)	Grupo Control (n = 81)
Subtotal Atención y FE	26.3 %	10.99%
Subtotal Memoria	17.9 %	7.32%
Total Neuropsi	22.4 %	8.1%

Los datos son presentados como porcentaje.
Abreviaciones: KTR, trasplantado renal;
FE, función ejecutiva. Fuente: elaborado por el autor.

En la Tabla 12 se exponen las puntuaciones directas y estandarizadas de los trasplantados con y sin deterioro neuropsicológico, evidenciándose diferencias significativas en los 3 índices neuropsicológicos entre ambos grupos.

Tabla 12. Neuropsi. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro neuropsicológico

	Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR sin deterioro	KTR con deterioro vs. KTR sin deterioro	P
	Total Neuropsi (n= 28)	Total Neuropsi (n= 60)	Dif. (95 % IC)	
Neuropsi				
Puntuación directa				
Subtotal Atención y FE	79.65 ± 12.34	92.88 ± 13.51	-13.234 (-18.752 to -7.715)	0.00
Subtotal Memoria	99.52 ± 23.02	139.62 ± 19.58	-40.096 (-51.99 to -28.20)	0.00
Total Neuropsi	189.15 ± 37.32	231.87 ± 28.77	-42.716 (-58.795 to -26.637)	0.00
Neuropsi				
Puntuación estandarizada				
Subtotal Atención y FE	-1.42 ± 0.94	-0.41 ± 1.03	-1.011(-1.433 to -0.589)	0.00
Subtotal Memoria	-1.83 ± 0.83	-0.39 ± 0.70	-1.441(-1.869 to -1.014)	0.00
Total Neuropsi	-1.60 ± 1.00	-0.45 ± 0.77	-1.144(-1.575 to -0.714)	0.00

Los datos se presentan como media ± SD o como número. Se utilizaron las pruebas *t* de Student.
Fuente: elaborado por el autor.

7.3. RIESGO DE DETERIORO NEUROPSICOLÓGICO ATRIBUIBLE AL TRASPLANTE RENAL

Para valorar el riesgo de deterioro neuropsicológico atribuible al trasplante renal, calculamos el OR (odds ratio) y el RAP (riesgo porcentual atribuible) (Tabla 13). Se evidencia mayor riesgo de que los trasplantados renales presenten deterioro neuropsicológico, en comparación con los controles, que podría ser atribuido al trasplante renal.

El grupo con mayor riesgo de deterioro está conformado por los trasplantados renales de 18-31 años de edad.

Tabla 13. Tabla de contingencia. Riesgo de deterioro neuropsicológico

Total (n=169)	Grupo	Con deterioro neuropsicológico	Sin deterioro neuropsicológico	OR	RAP
88	KTR	28 (16.6%)	60 (35.5%)	4.9	79.59%
81	Control	7 (4.14%)	74 (43.8%)		
Edad, años					
18 - 31	KTR	9 (20.5%)	11 (25%)	9	88.8%
	Control	2 (4.5%)	22 (50%)		
32 - 55	KTR	19 (15.2%)	49 (39.2%)	4.03	75.18%
	Control	5 (4%)	52 (41.6%)		
Años de estudio					
3 - 12	KTR	15 (15%)	29 (29%)	5.27	81%
	Control	5 (5%)	51 (51%)		
13 - 20	KTR	13 (19%)	31 (45%)	4.8	79.16%
	Control	2 (3%)	23 (33%)		

Los datos se presentan como número (porcentaje). Abreviaciones OR, odds ratio; RAP, riesgo porcentual atribuible; KTR, trasplantado renal. Fuente: elaborado por el autor.

7.4. ASOCIACIÓN DE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS CON EL DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO NORMAL Y CON DETERIORO

Comenzamos analizando la asociación entre la edad y el nivel educativo con el desempeño neuropsicológico del Grupo KTR y Grupo Control (Tabla 14). Se observan puntajes significativamente diferentes en las 3 dimensiones del Neuropsi de los trasplantados en comparación con los puntajes de los controles, en todos los rangos de edad y años de estudio.

Tabla 14. Neuropsi y Características etario-educativas. Grupo KTR vs. Grupo Control

Neuropsi	Edad, años						Años de estudio					
	18-31		P	32-55		P	3-12		P	13- 20		P
	Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)		Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)		Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)		Grupo KTR (n=88)	Grupo Control (n=81)	
Conteo	20 (45.5%)	24 (29.6%)	0.522	68 (54.4%)	57 (70.37%)	0.20	44(50%)	56(69.1%)	0.12	44(50%)	25(30.8%)	0.00
Subtotal Atención/FE	93.7 ± 11.6	104.5 ± 10.6	0.003	85,4 ± 14,8	95,6 ± 13,2	0.00	79,1 ± 11,7	94,2 ± 13,0	0.00	95,5 ± 12,4	107,2 ± 7,7	0.00
Subtotal Memoria	151.7 ± 19.2	168.9 ± 23.0	0.010	124,9 ± 24,9	142,8 ± 26,1	0.00	119,2 ± 27,1	143,0 ± 26,2	0.00	142,7 ± 19,2	167,4 ± 24,1	0.00
Total Neuropsi	245.4 ± 26.9	273.4 ± 29.1	0.002	210,3 ± 36,3	238,4 ± 35,7	0.00	198,3 ± 36,0	237,3 ± 35,3	0.00	238,2 ± 26,6	274,6 ± 27,9	0.00

Los datos se presentan como como número (porcentaje) o media ± SD. Abreviaciones: KTR, trasplantado renal; FE, función ejecutiva. Fuente: elaborado por el autor.

Continuamos analizando la relación entre edad, educación y desempeño neuropsicológico en los trasplantados con y sin deterioro (Tabla 15). Son significativas las diferencias en el desempeño neuropsicológico entre los trasplantados con y sin deterioro neuropsicológico, en todos los rangos de edad y escolaridad.

Tabla 15. Neuropsi y Características etario - educativas. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro neuropsicológico

Neuropsi	Edad, años						Años de estudio					
	18-31		P	32-55		P	3-12		P	13- 20		P
	Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR sin deterioro		Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR sin deterioro		Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR sin deterioro		Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR Sin deterioro	
Conteo	9 (45%)	11 (55%)	0.752	19 (27.9%)	49 (72.1%)	0.00	15 (34.1%)	29 (65.9%)	0.00	13 (29.5%)	31 (70.5%)	0.00
Subtotal Atención/FE	84,5 ± 8,8	99,8 ± 9,1	0.002	78,3 ± 13,0	90,7 ± 14,0	0.00	66,7 ± 8,1	84,4 ± 8,7	0.00	86,7 ± 7,6	106,1 ± 7,7	0.00
Subtotal Memoria	129,2 ± 9,6	157,4 ± 16,7	0.002	91,6 ± 18,5	134,3 ± 17,2	0.00	87,2 ± 18,	129,8 ± 20,2	0.00	116,5 ± 17,1	148,6 ± 14,2	0.00
Total Neuropsi	226,1 ± 18,4	261,2 ± 22,3	0.001	171,6 ± 30,5	225,3 ± 25,9	0.00	166,4 ± 29,3	214,8 ± 27,1	0.00	215,4 ± 27,2	247,8 ± 20,	0.00

Los datos se presentan como como número (porcentaje) o media ± SD. Se utilizaron las pruebas *t* de Student. Fuente: elaborado por el autor.

Un segundo aspecto que valoramos fue la relación entre las características clínicas de los trasplantados asociadas con su desempeño neuropsicológico (Tabla 16).

Observamos que los trasplantados con hipertensión como causa de CKD tienen puntajes inferiores en el Neuropsi, en comparación con los trasplantados afectados por otras causas de CKD.

Similar tendencia muestra el Grupo KTR que ha recibido su trasplante de donador fallecido y los que consumen Tacrolimus.

Tabla 16. Características Clínicas y Neuropsi. Grupo KTR

	Grupo KTR (n=88)	Subtotal Atención/FE	Subtotal Memoria	Total Neuropsi
Causas de CKD				
Hipertensión arterial	43 (48.9%)	94.5 ± 21.9	114.3 ± 29.8	208.8 ± 51.7
Glomerulopatías	18 (20.5%)	91.8 ± 9.6	138.6 ± 16.8	230.4 ± 20.9
Causas urológicas	6 (6.8%)	96.5 ± 10	140.9 ± 17.7	237.4 ± 18.0
Dolencia poliquística	2 (2.3%)	84.2 ± 13.5	125.8 ± 24.0	210.0 ± 34.7
Diabetes miellitus	3 (3.4%)	92.7 ± 4.7	158.2 ± 4.3	250.8 ± 6.8
Otros	6 (6.8%)	95.5 ± 13	133.9 ± 18.9	229.4 ± 27.8
Se ignora	23 (26.1%)	88.8 ± 18	134.3 ± 33.0	222.4 ± 48.4
Participación en Diálisis				
Hemodiálisis	80 (90.9%)	87.1 ± 14.8	130.9 ± 26.4	218.0 ± 37.9
Diálisis peritoneal	25 (28.4%)	90.1 ± 12.1	130.3 ± 21.5	220.4 ± 28.0
Tipo de donador				
Fallecido	72 (81.8%)	86.0 ± 13.7	128.5 ± 25.9	214.50 ± 35.9
Vivo	16 (18.2%)	93.12 ± 17.09	142.14 ± 24.9	235.27 ± 39.7
Comorbilidades				
Diabetes miellitus	6 (6.8%)	81.5 ± 15.4	129.3 ± 33.5	210.8 ± 47.8
Hipertensión arterial	32 (36.4%)	87.7 ± 15.2	131.1 ± 25.5	218.8 ± 36.7
Enfermedad inmunológica	11 (12.5%)	83.2 ± 13.3	128.0 ± 22.6	211.2 ± 33.2
Hipo/hipertiroidismo	10 (11.4%)	94.4 ± 14.1	133.9 ± 23.4	228.3 ± 33.6
Ninguna	21 (23.9%)	90.4 ± 14.6	143.7 ± 24.6	234.1 ± 35.7
Uso de inmunosupresores				
Tacrolimus	49 (55.68%)	86.6 ± 15.6	127.7 ± 26.8	214.4 ± 40.0
Ciclosporina	16 (18.18%)	89.1 ± 14.6	139.8 ± 21	228.9 ± 30.4
Micofenolato	66 (75%)	87.3 ± 13.5	129.1 ± 26	216.7 ± 35.8
Prednisona	67 (76.1%)	87.6 ± 15.0	131.3 ± 25.6	219.0 ± 37.7
Everolimus	37 (42.04%)	87.4 ± 15.9	132.2 ± 30.7	219.6 ± 43.5

Los datos se presentan como media ± SD o como número (porcentaje). Abreviaciones: KTR, trasplantado renal; FE, función ejecutiva; CKD, enfermedad renal crónica. Fuente: elaborado por el autor.

Para valorar el riesgo de deterioro neuropsicológico relacionado con las características clínicas de los trasplantados renales, calculamos el odds ratio (OR) (Tabla 17), evidenciándose la independencia entre estas variables clínicas y el deterioro neuropsicológico.

Tabla 17. Tabla de contingencias. Características Clínicas y Grupo KTR con y sin deterioro neuropsicológico

Total (n=88)	Características Clínicas	Grupo KTR con deterioro	Grupo KTR sin deterioro	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup.	P
Causas de CKD							
Hipertensión							
43	Con	13 (14.8%)	30 (34.1%)	0.867	0.35	2.13	0.755
45	Sin	15 (17%)	30 (34.1%)				
Glomerulopatías							
18	Con	5(5.7%)	13(14.7%)	0.786	0.25	2.47	0.680
70	Sin	23(26.1%)	47(53.4%)				
Causas Urológicas							
6	Con	2(2.3%)	4 (4.5%)	0.867	0.35	2.13	0.755
82	Sin	26(29.5%)	56 (63.6%)				
Dolencia Poliquística							
2	Con	1(1.1%)	1 (1.1%)	2.185	0.13	36.26	0.577
86	Sin	27(30.6%)	59 (67%)				
Diabetes Miellitus							
3	Con	1 (1.1%)	2 (2.3%)	1.074	0.09	12.37	0.954
85	Sin	27 (30.6%)	58 (65.9%)				
Participación en Díalisis							
Peritoneal							
25	Sí	9 (10.2%)	14 (15.9%)	1.303	0.49	3.46	0.596
63	No	19 (21.6%)	46 (52.3%)				
Hemodiálisis							
80	Sí	25 (28.4%)	55 (62.5%)	0.758	0.17	3.42	0.717
8	No	3 (3.4%)	5 (5.7%)				
Tipo de Donador							
Fallecido							
72	Sí	23 (26.1%)	49 (55.7%)	1.033	0.32	3.32	0.957
16	No	5 (5.7%)	11(12.5%)				
Vivo							
16	Sí	5 (5.7%)	11 (12.5%)	0.968	0.30	3.11	0.957
72	No	23 (26.1%)	49 (55.7%)				
Comorbilidades							
Hipertensión							
32	Sí	10 (11.4%)	22 (25%)	0.960	0.38	2.44	0.931
56	No	18 (20.45%)	38 (43.2%)				
Hiperparatiroidismo							
4	Sí	1 (1.1%)	3 (3.4%)	0.704	0.07	7.08	0.764
84	No	27 (30.7%)	57 (64.8%)				
Hipo/Hipertiroidismo							
10	Sí	3 (3.4%)	7 (7.9%)	0.909	0.22	3.81	0.896
78	No	25 (28.4%)	53(60.2%)				
Trastornos Hepáticos							
7	Sí	1 (1.1%)	6 (6.8%)	0.333	0.04	2.91	0.299
81	No	27 (30.6%)	54 (61.4%)				
Diabetes Miellitus							
6	Sí	4 (4.5%)	2 (2.3%)	4.833	0.83	28.17	0.058

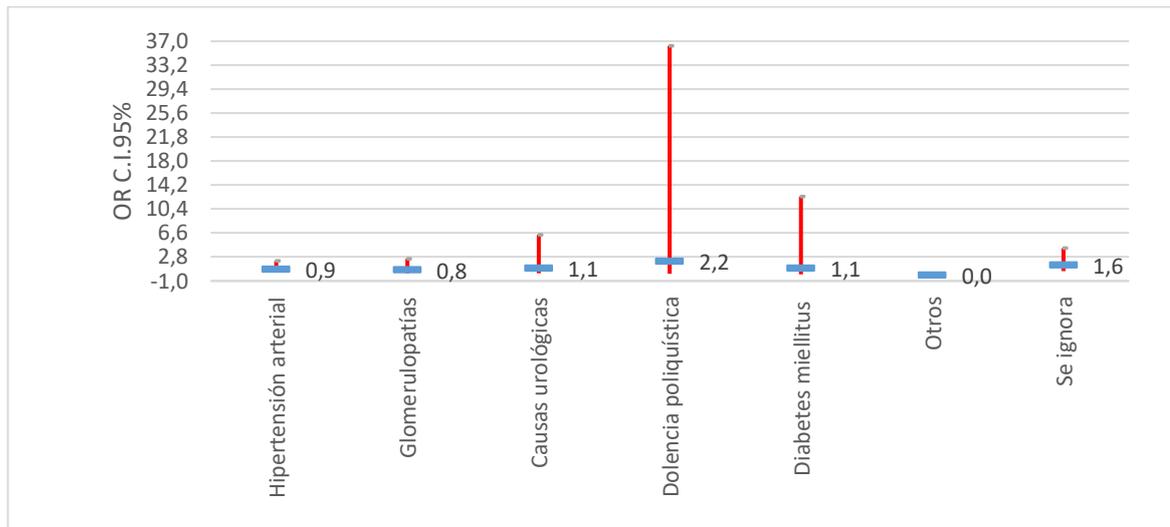
82	No	24 (27.3%)	58 (65.9%)				
Otra							
40	Sí	13 (14.7%)	27 (30.6%)	1.059	0.43	2.61	0.900
48	No	15 (17%)	33 (37.5%)				
Ninguna							
21	Sí	4 (4.5%)	17 (19.3%)	0.422	0.13	1.40	0.150
67	No	24 (27.3%)	43 (48.8%)				
Uso de inmunosupresores							
Tacrolimus							
49	Sí	18 (20.4%)	31 (35.2%)	1.684	0.67	4.24	0.267
39	No	10 (11.4%)	29 (32.9%)				
Ciclosporina							
16	Sí	4 (4.5%)	12 (13.6%)	0.67	0.19	2.29	0.517
72	No	24 (27.3%)	48 (54.5%)				
Micofenolato							
66	Sí	20 (22.7%)	46 (52.3%)	0.761	0.28	2.10	0.597
22	No	8 (9.1%)	14 (16%)				
Prednisona							
68	Sí	23 (26.1%)	45 (51.1%)	1.533	0.50	4.75	0.456
20	No	5 (5.7%)	15 (17%)				
Everolimus							
38	Sí	11 (12.5%)	27 (30.6%)	0.791	0.32	1.97	0.614
50	No	17 (19.3%)	33 (37.5%)				

Los datos se presentan como conteo (porcentaje). Prueba X^2 de independencia. Valor p de independencia: > 0.05 . Abreviaciones: OD, odds ratio, KTR, trasplantado renal. Fuente: elaborado por el autor.

Al comparar los OR y la extensión de los intervalos de confianza de las variables clínicas (Gráficos 2 – 4), observamos lo siguiente:

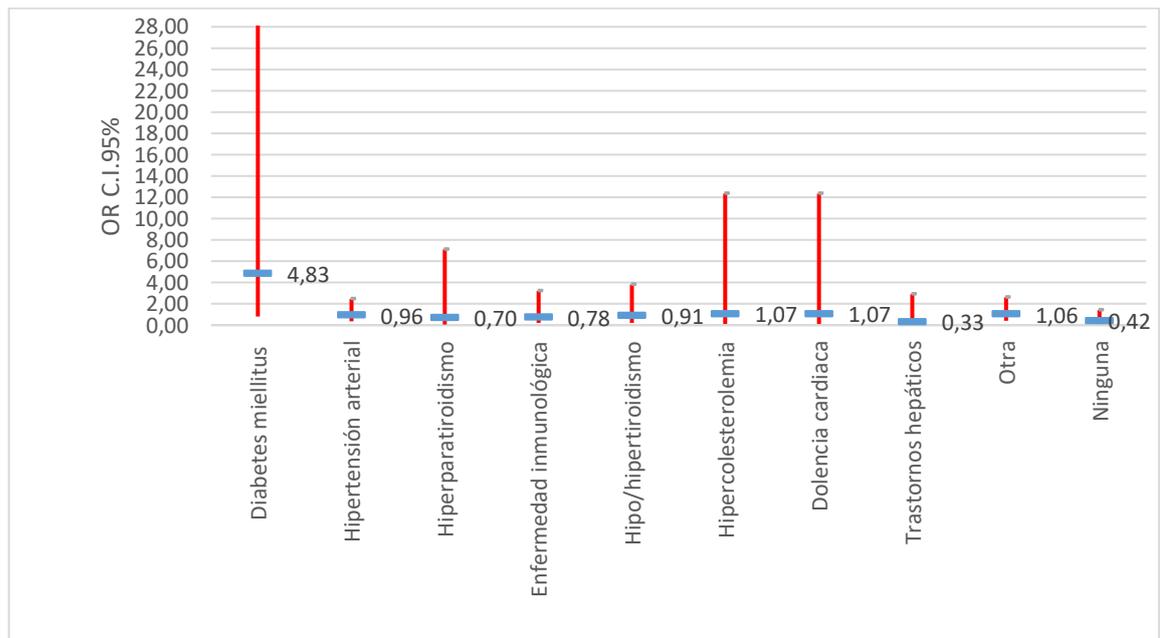
- La dolencia poliquística, como causa de CKD, representa la mayor tendencia a la vulnerabilidad de deterioro neuropsicológico, en comparación con las otras causas de CKD. (Gráfico 2).
- La tendencia de riesgo al deterioro neuropsicológico relacionada con los trastornos hepáticos, como comorbilidad, es menor que la relacionada con la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y otras comorbilidades. (Gráfico 3).
- La diabetes mellitus, como comorbilidad, representa la mayor tendencia al deterioro neuropsicológico, en comparación con el resto de las comorbilidades (Gráfico 3).
- La ingestión de ciclosporina representa una menor tendencia al riesgo de deterioro neuropsicológico que la ingestión de Tacrolimus. (Gráfico 4).

Gráfico 2. Causas de CKD. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR



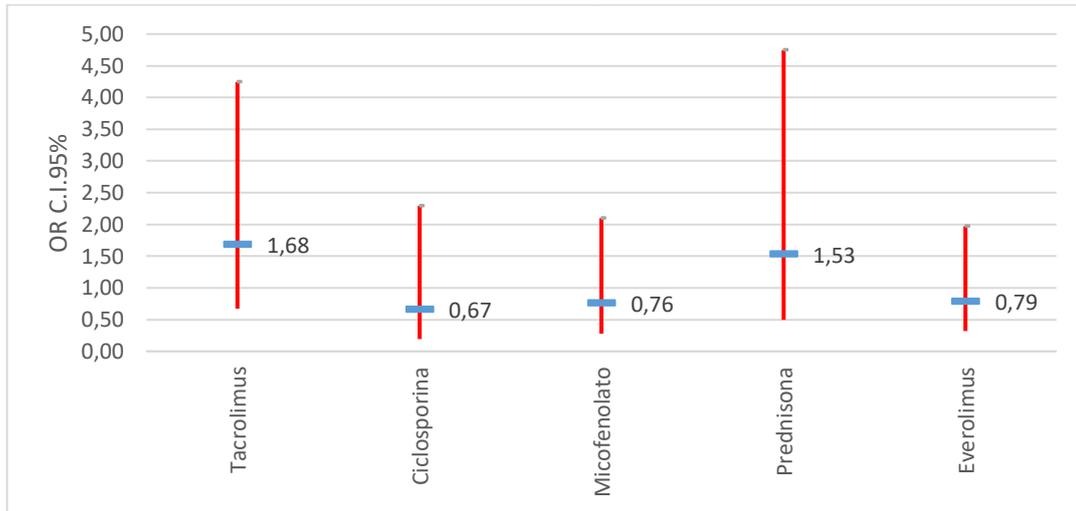
Fuente: elaborado por el autor.

Gráfico 3. Comorbilidad en el Grupo KTR. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR



Fuente: elaborado por el autor.

Gráfico 4. Consumo de inmunosupresores en el Grupo KTR. Odds Ratio e Intervalos de confianza. Grupo KTR



Fuente: elaborado por el autor.

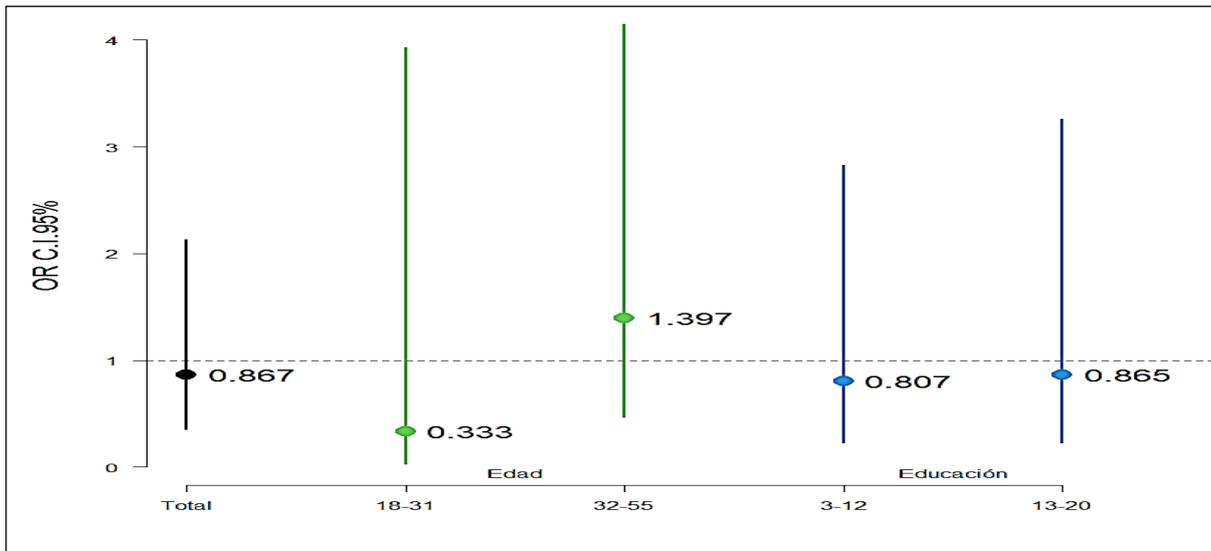
Para precisar la asociación entre las características clínicas de los trasplantados y el deterioro neuropsicológico, analizamos los OR y los intervalos de confianza de las variables clínicas, en función de la edad y educación, tomando en cuenta que éstas (edad y educación) están asociadas con el desempeño neuropsicológico.

Por consiguiente, en el análisis de cada variable clínica, identificamos a la edad y la educación como: a) factor modulador: aquel que modifica el grado de deterioro neuropsicológico, evidenciado en el OR; b) factor mediador: relacionada con la variable clínica y el deterioro neuropsicológico, que no modifica el OR.

Así pues, observamos las siguientes tendencias de asociación entre las variables clínicas y el deterioro neuropsicológico:

- En relación con la hipertensión arterial como causa de CKD, se evidencia un patrón de vulnerabilidad al deterioro neuropsicológico en los 4 grupos, aunque mayor para la edad que para la educación. Los trasplantados de 32 – 55 años con hipertensión, son más vulnerables a presentar deterioro neuropsicológico. La edad es un factor modulador y la educación un factor mediador. (Gráfico 5).

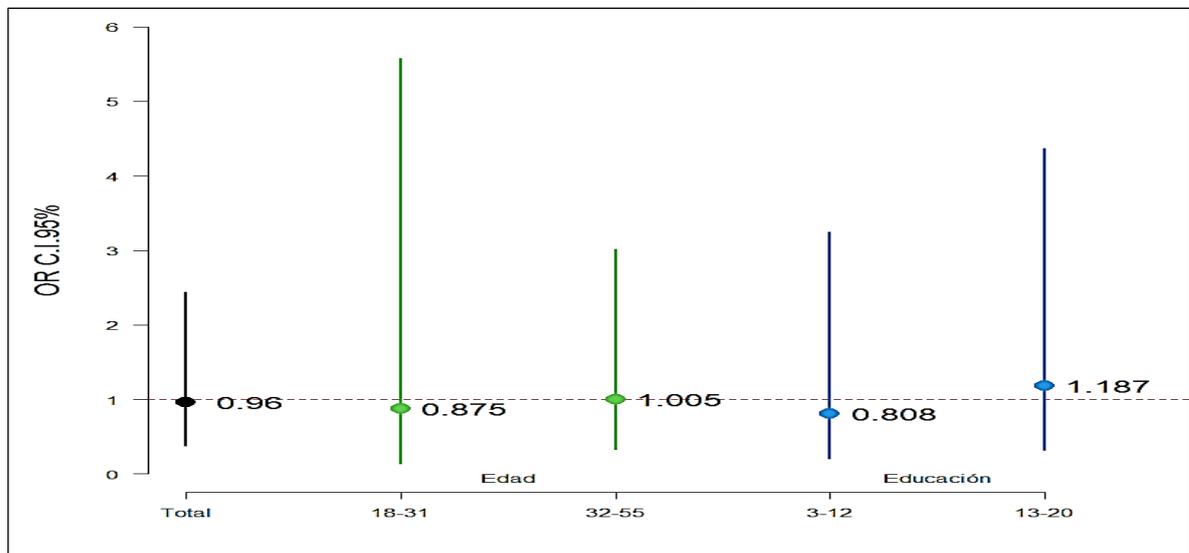
Gráfico 5. Hipertensión como causa de CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones: CKD, enfermedad renal crónica. Fuente: elaborado por el autor.

- b) Al analizar la hipertensión arterial como comorbilidad con el deterioro neuropsicológico, observamos que los trasplantados de 18 – 31 años con hipertensión, son más vulnerables a presentar deterioro neuropsicológico, siendo la edad y la educación factores mediadores (Gráfico 6).

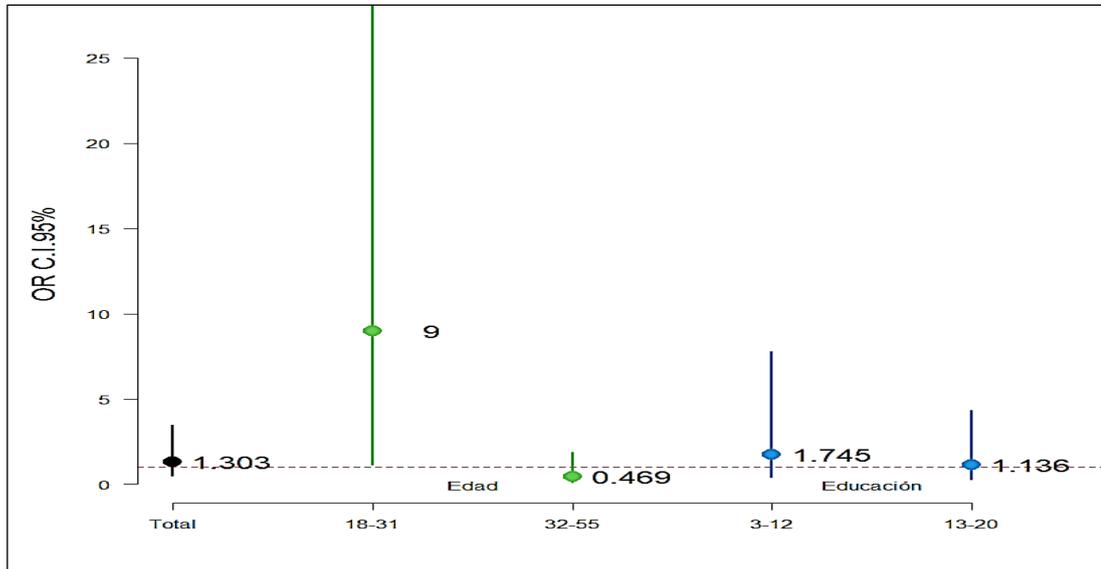
Gráfico 6. Hipertensión como comorbilidad y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Fuente: elaborado por el autor.

- c) Hay mayor tendencia al deterioro neuropsicológico relacionado con la DP en los trasplantados de 18 – 31 años; constituyéndose la edad en un factor modulador del riesgo de deterioro neuropsicológico y la educación un factor mediador. (Gráfico 7).

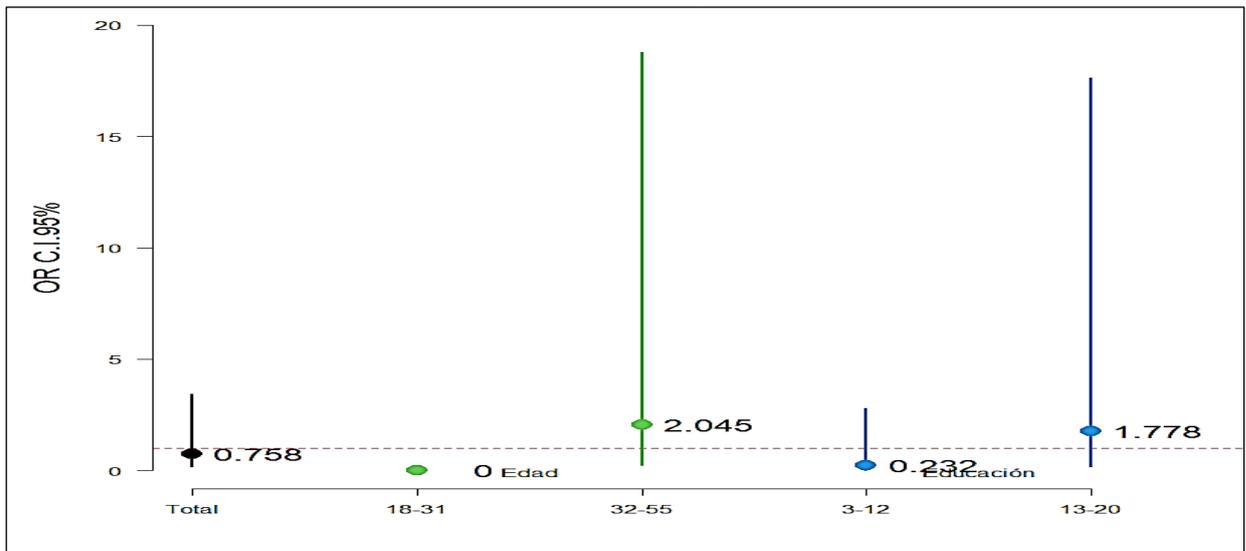
Gráfico 7. Diálisis Peritoneal durante la CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones. DP: diálisis peritoneal. Fuente: elaborado por el autor.

- d) Existe mayor vulnerabilidad al deterioro neuropsicológico relacionado con la HD en los trasplantados de 32 – 55 años y los trasplantados con 13 – 20 años de estudio. La edad es un factor modulador del riesgo y la educación es mediador. (Gráfico 8).

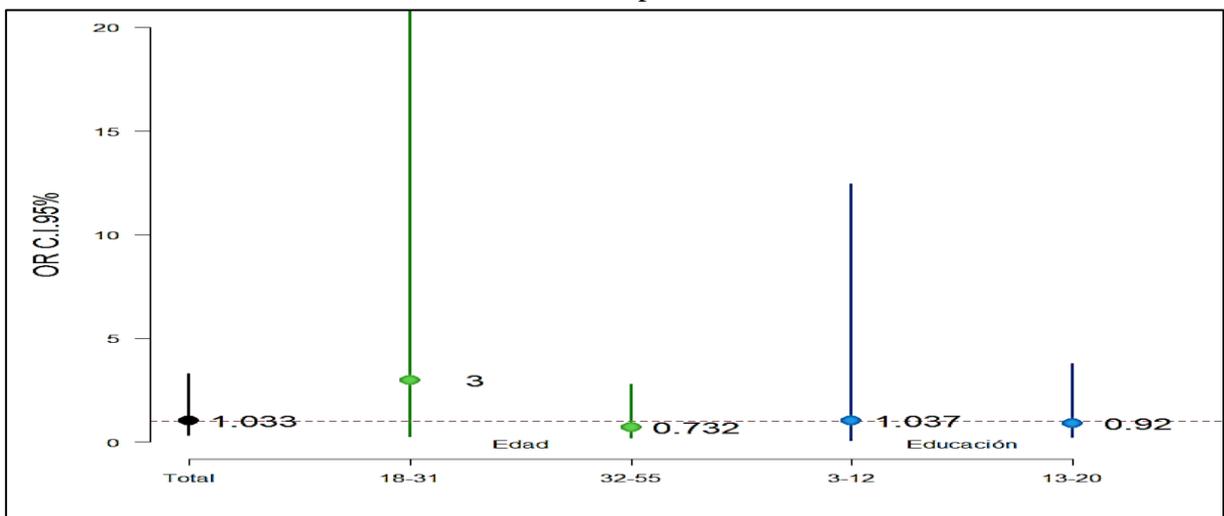
Gráfico 8. Hemodiálisis durante la CKD y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones: HD: hemodiálisis. Fuente: elaborado por el autor.

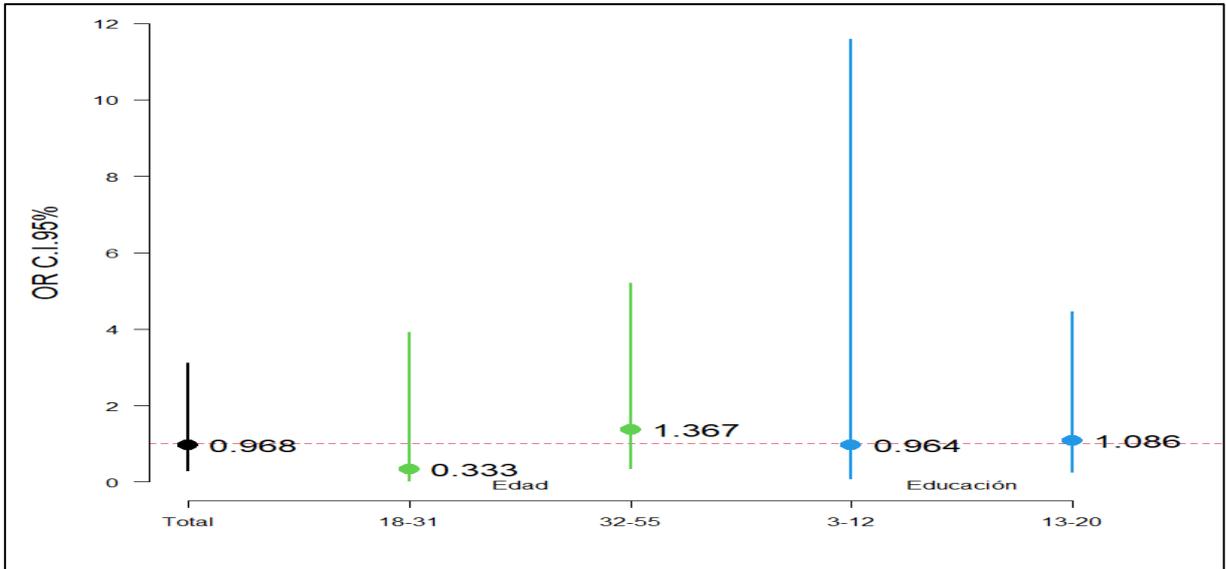
- e) En relación con el tipo de donador, vemos que en el grupo KTR con donador fallecido, la mayor vulnerabilidad al deterioro la presentan aquellos de 18 – 31 años de edad (Gráfico 9), siendo la edad y la educación factores mediadores. Mientras que en el grupo KTR con donador vivo, el grupo más vulnerable es aquel con 3 – 12 años de educación. (Gráfico 10); siendo la edad y la educación también factores mediadores.

Gráfico 9. Donador Fallecido y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Fuente: elaborado por el autor.

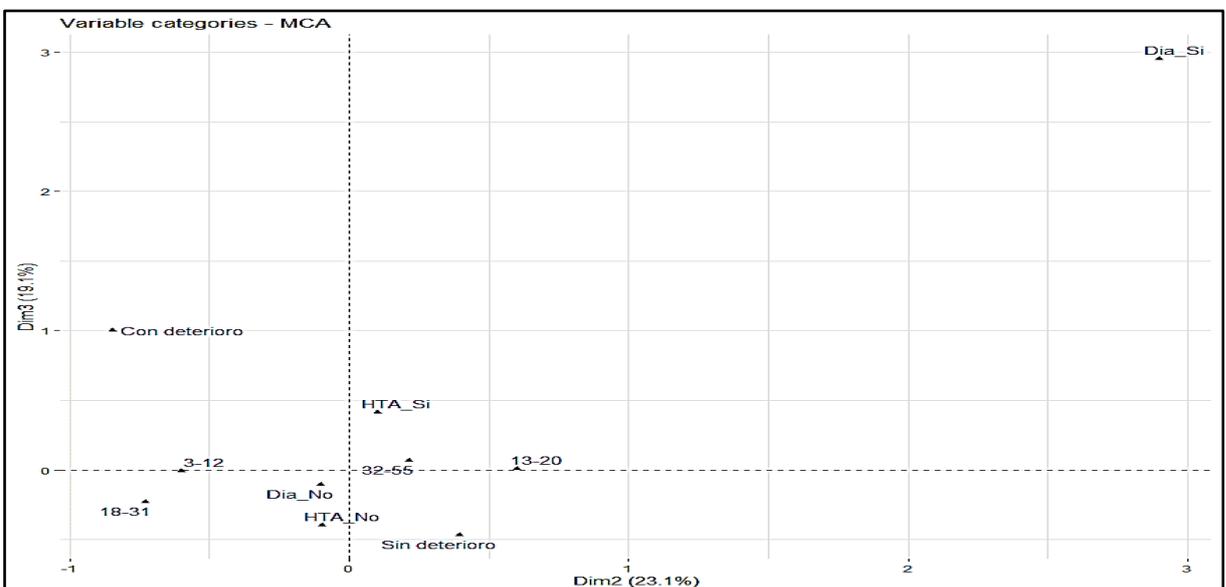
Gráfico 10. Donador Vivo y riesgo de deterioro neuropsicológico por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Fuente: elaborado por el autor.

En relación con las causas de CKD, se evidencia la independencia entre la hipertensión arterial y la diabetes en la ocurrencia de deterioro neuropsicológico (Gráfico 11).

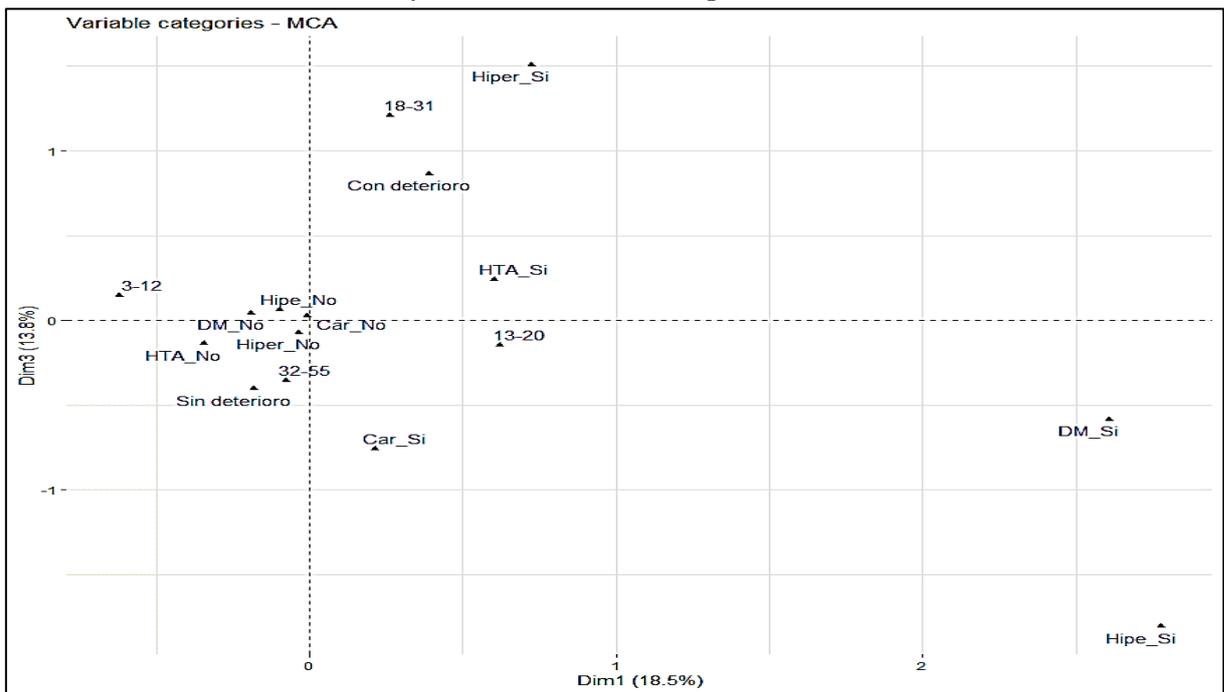
Gráfico 11. Análisis Factorial de Correspondencias Múltiples. Hipertensión y Diabetes, como causa de CKD, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones: HTA, hipertensión arterial; Dia, diabetes miellitus; CKD, enfermedad renal crónica. Se aplicó el AFCM: análisis factorial de correspondencias múltiples. Fuente: elaborado por el autor.

En relación con las comorbilidades de los trasplantados, observamos que la ocurrencia de deterioro neuropsicológico está asociada con la presencia conjunta de hipertensión arterial, hiperparatiroidismo y dolencias cardiacas (Gráfico 12).

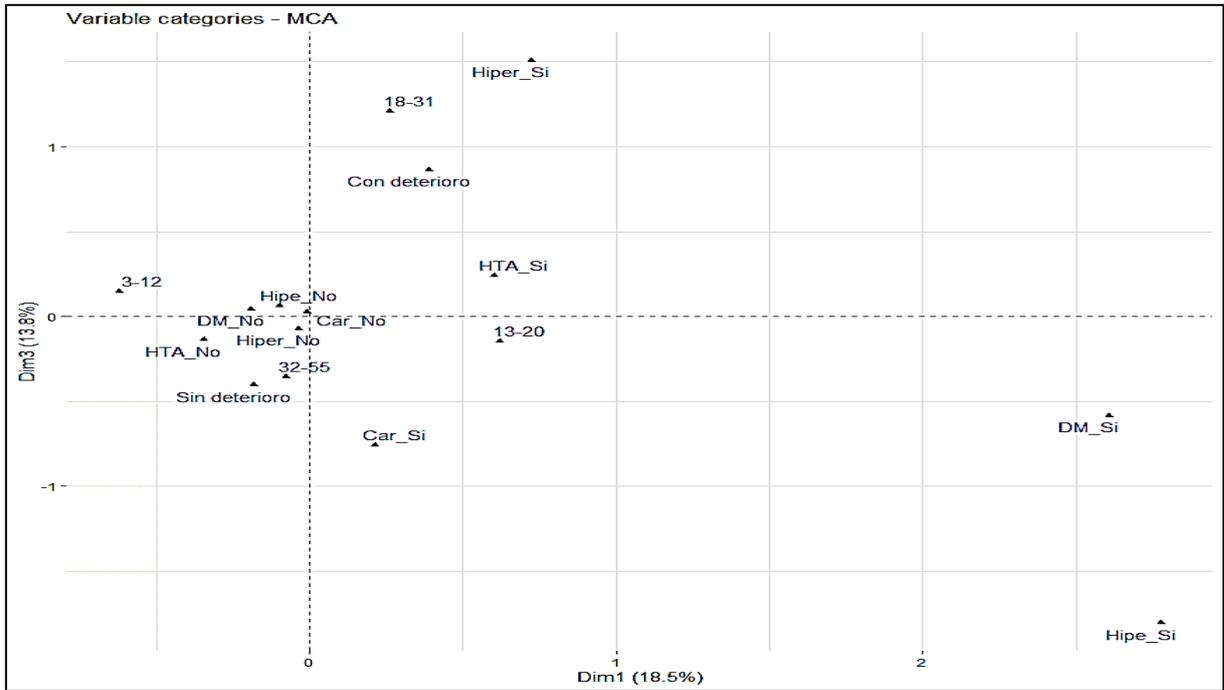
Gráfico 12 . Análisis Factorial de Correspondencias múltiples. Hipertensión, Diabetes, Cardiopatías, Hipercolesterolemia, Hiperparatiroidismo, como comorbilidad de KT, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones: HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; Car, cardiopatías; Hipe, hipercolesterolemia; Hiper, hiperparatiroidismo. Se aplicó el AFCM: análisis factorial de correspondencias múltiples.
Fuente: elaborado por el autor.

En cuanto al uso de inmunosupresores, el Tacrolimus, Everolimus, Prednisona y Micofenolato, están asociados entre sí con la presencia de deterioro neuropsicológico (Gráfico 13).

Gráfico 13. Análisis Factorial de Correspondencias múltiples. Tacrolimus, Ciclosporina, Everolimus, Micofenolato, por Edad y Años de estudio. Grupo KTR



Abreviaciones: Tac, tacrolimus; Mic, micofenolato; Pre, prednisona; Eve; everolimus; Cic, ciclosporina. Se aplicó el AFCM: análisis factorial de correspondencias múltiples. Fuente: elaborado por el autor.

Finalmente, en la tabla 18 exponemos la relación entre el uso de inmunosupresores, exámenes de laboratorio y el deterioro neuropsicológico. Se observa que no hay diferencias significativas entre los trasplantados con y sin deterioro en cuanto a dosis y tiempo de ingestión de inmunosupresores, tiempo total de diálisis y de trasplante, nivel de inmunosupresores en sangre y eGFR.

Tabla 18. Uso de inmunosupresores y Exámenes de Laboratorio. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro.

	GRUPO KTR (n = 88)	Grupo KTR con deterioro (n = 28)	Grupo KTR sin deterioro (n = 60)	Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro Dif. (95 % IC)	P
Dosis de ingestión, mg/día					
Tacrolimus	3.6 ± 1.9	3.4 ± 1.8	3.7 ± 2.0	-0.25 (-1.39 to 0.89)	0.660
Ciclosporina	129.69 ± 40.75	131,3 ± 23.9	129.2 ± 47.5	2.08 (-38.0 to 42.17)	0.911
Micofenolato	774.24 ± 231.1	767,0 ± 209.9	777.4 ± 244.3	-10.39 (-129.79 to 109.01)	0.861
Prednisona	4.95 ± 1.8	4.8 ± 1,6	4.9 ± 2.1	-0.12 (-1.03 to 0.79)	0.796
Everolimus	1.46 ± 0.5	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.5	-0.22 (-0.56 to 0.13)	0.205
Tiempo Total de diálisis/mes	53.1±42.3	57.7±48.0	50.9±39.5	6.8 (-14.2 – 27.9)	0.516
Tiempo de KT/mes	67.4±53.2	61±52	70.4±53.9	-9.4 (-33.5 – 14.7)	0.439
Tiempo de ingestión/mes					
Tacrolimus 1mg/día	41.08 ± 36.7	37.4 ± 27.6	44.0 ± 43.6	-6.60 (-29.85 to 16.64)	0.568
Tacrolimus 2mg/día	34.85 ± 30.3	42.0 ± 25.5	33.5 ± 33.4	8.45 (-96,52 to 113.43)	0.728
Ciclosporina	101.94 ± 72.3	119.3 ± 101.2	96.2 ± 68.3	23.08 (-128.44 to 174.619)	0.693
Micofenolato 180mg/día	60.55 ± 39.4	50.1 ± 33.2	65.0 ± 42.0	-14.83 (-38.29 to 8.64)	0.207
Micofenolato 500mg/día	62.52 ± 47.0	62.3 ± 38.6	62.6 ± 52.9	-0.40 (-39.67 to 38.87)	0.983
Prednisona	60.54 ± 57.7	57.5 ± 61.3	62.1 ± 57.1	-4.57 (-35.56 to 26.42)	0.768
Everolimus	76.53 ± 46.9	65.7 ± 37.0	80.9 ± 51.1	-15.20 (-45,81 to 15.41)	0.317
Nivel sanguíneo					
Tacrolimus ng/mL	6.94 ± 1.7	6.7 ± 1,4	7.1 ± 1.9	-0.41 (-1,38 to 0.56)	0.403
Ciclosporina ng/mL	256.54 ± 49.7	280 ± 43,2	248.7 ± 53.1	31.28 (-32,70 to 95.25)	0.280
Everolimus ng/mL	5.8 ± 1.8	6.3 ± 1,7	5.5 ± 1.8	0.80 (-0,50 to 2.10)	0.214
Creatinina sérica ng/mL	1.3 ± 0.4	1.28 ± 0,35	1.28 ± 0.41	0.02 (-0,14 to 0.19)	0.774
Hemoglobina gms/dl	13.9 ± 3.2	13.7 ± 1,9	14.0 ± 3.7	-0.36 (-1,55 to 0.83)	0.546
Albumina ng/mL	5.3 ± 1.1	5.4 ± 1,2	5.3 ± 1.1	0.13 (-0,42 to 0.68)	0.639
Nivel de perfusión ml/min./1.73m ²	68.75 ± 19.9	68.0 ± 19.0	69.1 ± 20.7	-1.05 (-10,02 to 7.92)	0.816

Los datos se presentan como media ± SD. Se utilizaron las pruebas *t* de Student.

Fuente: elaborado por el autor.

7.5. DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y FUNCIONALIDAD

Empezamos identificando el porcentaje de limitación funcional en las 9 dimensiones de la vida diaria. Después lo asociamos con el desempeño neuropsicológico. Las prevalencias de las limitaciones funcionales del Grupo KTR y las correlaciones con el desempeño neuropsicológico se exponen en la Tabla 19.

Tabla 19. Neuropsi y Limitación Funcional. Grupo KTR

	TOTAL DE LIMITACIÓN FUNCIONAL	Limitación en Aprendizaje y Aplicación del conocimiento	Limitación en Tareas y Demandas Generales	Limitación en Comunicación	Limitación en Movilidad	Limitación en Autocuidado	Limitación en Vida Doméstica	Limitación en Interacción Social	Limitación en Áreas Principales de la Vida	Limitación en Vida Comunitaria, Social y Cívica
Grupo KTR ^a (%)	27.4 ± 16.2	30.3 ± 22.5	32.5±28.5	11.8 ± 15.9	39.7 ± 25.0	6.9 ± 12.9	35.8 ± 31.5	18.1 ± 20.3	40.2 ± 26.8	31.1 ± 26.4
Total Neuropsi ^b (r)	-0.509	-0.674	-0.45	-0.367	-0.27	-0.286	0.00	-0.376	-0.284	-0.27
Atención/FE ^b (r)	-0.396	-0.615	-0.346	-0.267	0.00	0.00	0.00	-0.403	-0.358	0.00
Memoria ^b (r)	-0.507	-0.620	-0.449	-0.375	-0.295	-0.328	0.00	-0.313	0.00	-0.30

Los datos se presentan como (a) media de porcentual ± SD; (b) correlación lineal de Pearson.

Limitación en funcionalidad (37): ninguna: 0 - 4%; leve: 5% - 24%; moderada: 25% - 49%; grave: 50% - 74%; muy grave: 75% - 100%. Fuente: elaborado por el autor.

El porcentaje de limitación funcional de los trasplantados con y sin deterioro se describe y compara en la Tabla 20. En primer lugar, observamos que los trasplantados con deterioro neuropsicológico presentan mayores limitaciones funcionales. Además, entre ambos grupos las limitaciones funcionales son significativamente diferentes en 5 dimensiones y en el Total de Limitación Funcional.

Tabla 20. Porcentaje de Limitación Funcional. Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro

LIMITACIÓN FUNCIONAL (%)	GRUPO KTR con deterioro (n = 28)	GRUPO KTR sin deterioro (n = 60)	Grupo KTR con deterioro vs. Grupo KTR sin deterioro Dif. (95 % IC)	P
Aprendizaje y aplicación del conocimiento	44.7 ± 21.9	23.6 ± 19.7	21.1(11,3 to 30.8)	0.000
Tareas y demandas generales	43.9 ± 32,3	27.2 ± 25,1	16.7(2,7 to 30.6)	0.020
Comunicación	15.9 ± 19.4	9.9 ± 13.8	6.0(-2,3 to 14.2)	0.151
Movilidad	44.8 ± 25.3	37.3 ± 24.7	7.5(-4,0 to 19.0)	0.198
Autocuidado	12.3 ± 16.4	4.4 ± 10.1	7.9(1,1 to 14.7)	0.024
Vida Doméstica	44.0 ± 32.2	32.0 ± 30.7	12.0(-2,6 to 26.6)	0.104
Interacción Social	28.6 ± 26.7	13.2 ± 14.3	15.4(4,5 to 26.3)	0.007
Áreas principales de la vida	51.7 ± 23.8	34.8 ± 26.6	16.9(5,5 to 28.2)	0.004
Vida Comunitaria, Social y Cívica	37.9 ± 27.4	28.0 ± 25.6	9.9(-2,5 to 22.2)	0.115
Total de Limitación Funcional	36.0 ± 17.0	23.4 ± 14.2	12.6(5,1 to 20.0)	0.001

Los datos son presentados como media de porcentual ± SD o número (porcentaje). Se utilizaron las pruebas *t* de Student. Limitación en funcionalidad: ninguna (37): 0 - 4%; leve: 5% - 24%; moderada: 25% - 49%; grave: 50% - 74%; muy grave: 75% - 100%. Fuente: elaborado por el autor.

Finalmente, para determinar el nivel de ansiedad y depresión de los KTR y su repercusión en el desempeño del Neuropsi, les aplicamos el HADS. Los resultados reflejaron que en el Grupo KTR la media en el nivel de ansiedad (4.9) y depresión (3.4), evaluado por el HADS, está por debajo del punto de corte (7.0).

8. DISCUSIÓN

8.1. ETAPA I

El primer objetivo de esta investigación fue caracterizar el desempeño neuropsicológico del trasplantado renal, su posible asociación con factores clínico-sociales y la repercusión en el desempeño funcional, utilizando el análisis clúster.

La Etapa de Análisis Cluster permitió que tuviéramos un primer acercamiento con las características cognitivas, clínicas, sociales y funcionales de los trasplantados renales, y el consecuente diseño metodológico y estadístico para la Etapa II, caso – control. Así, en esta etapa, caracterizamos el desempeño neuropsicológico de 74 trasplantados renales, aplicando el NEUROPSI (25,26), e investigamos la relación entre el desempeño neuropsicológico con variables clínico-sociales y el nivel de funcionalidad. La caracterización neuropsicológica reveló dos clústeres: Cluster 1 (C1) y Cluster 2 (C2), siendo el C1 con mejor desempeño en los 3 dominios neuropsicológicos. El 12,8% de los 74 trasplantados renales investigados y 25% de los 38 trasplantados del C2, presentan déficit en el desempeño neuropsicológico, obteniendo puntajes mayores a $-1SD$.

La literatura consultada señala que las prevalencias del deterioro neuropsicológico en los trasplantados renales son diversas. Así, investigaciones transversales sugieren que el deterioro cognitivo afecta a un número considerable de trasplantados renales, sin existir consenso entre las prevalencias identificadas. En este sentido, Nöhre et al.(6) reporta prevalencias de deterioro del 15,6%, Gupta et al. (47), en contraste encuentra un 58% de deterioro, Chu et al. (48), reportan un 7,2% y Thomas et al. (49) registran prevalencias del 10% de deterioro.

Nuestros hallazgos, así como la variabilidad de prevalencias encontradas en la literatura, podrían ser comprendidas por la diversidad en:

- Métodos de evaluación neuropsicológica: los criterios de clasificación y los puntos de corte para definir deterioro; consecuentemente los resultados de diferentes pruebas neuropsicológicas no serían directamente comparables entre sí;
- Tamaño y diseño del estudio: los estudios con muestras pequeñas pueden tener una menor precisión en la estimación de las prevalencias, así como los estudios longitudinales pueden arrojar resultados diferentes en comparación con los estudios transversales;
- Criterios de inclusión y exclusión: lo cual puede influir en la representatividad de la muestra y en la generalización de los resultados;

- Momento de la evaluación: es posible que los pacientes experimenten diferentes niveles de recuperación o estabilidad en el funcionamiento cerebral a lo largo del tiempo después del trasplante, lo que puede afectar los resultados de la evaluación neuropsicológica.

Nosotros encontramos que las diferencias en el desempeño neuropsicológico entre clústers están asociadas con sus diferentes niveles educativos, teniendo el C1 más años de estudio que el C2. Estos datos están alineados con los encontrados por otros autores, que establecen incluso una asociación entre 12 años de estudio y el punto de corte del Dem Tect ≥ 13 , para establecer deterioro neuropsicológico (6). Gupta et al., al aplicar el MoCA a 226 trasplantados, encontró asociación entre puntuaciones más altas en el MoCA y mejor nivel educativo ($p=0,003$) (47). En esta misma línea, en un meta-análisis, Lenehan et al. (50) respalda la teoría pasiva de la reserva cognitiva, afirmando que el nivel educativo estaría asociado con un patrón de desempeño cognitivo, mantenido a lo largo de la vida; patrón que dependiendo de sus características, podría retrasar la aparición de deterioro en el futuro.

Los resultados hallados en nuestro estudio, en conjunto con los demás resultados presentados, sugieren que las personas con mayor nivel educativo tienen mejor desempeño neuropsicológico, resistiendo, adaptándose mejor y mostrando más tarde el deterioro cognitivo asociado con la edad. La resiliencia frente al deterioro cognitivo puede reflejar los procesos de reserva cognitiva (51), que se refiere a la optimización del desempeño neuropsicológico frente a una patología, siendo la plasticidad cerebral el mecanismo que explica la influencia de la educación sobre el desempeño neuropsicológico (52,53). Esto es relevante para los trasplantados renales, pues parece existir mayor prevalencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en pacientes con CKD, en comparación con personas normotensas, que persistirían después del trasplante (12,54). Entonces, es factible que el nivel educativo sea un factor protector del deterioro cognitivo consecuente a la CKD, con las consecuentes implicaciones prácticas en la prevención e intervención del deterioro neuropsicológico y particularmente en la inclusión social y económica de los trasplantados renales.

No hallamos diferencias entre clústers por edad, aunque otros estudios encuentran mayor prevalencia de deterioro neuropsicológico a mayor edad (47,48). Posiblemente no encontramos diferencias por edad porque el rango etario de nuestra muestra fue de 18-55 años, y se ha observado que el deterioro cognitivo más frecuente se da en personas mayores de 65 años, aunque también se ha señalado que en los trasplantados renales puede haber deterioro cognitivo a más temprana edad, en comparación con la población general (47).

En relación con el trabajo, en Ecuador, en la Población Económicamente Activa (PEA), la tasa de empleo adecuado es de 34,8%, el subempleo asciendo al 19,3% y la tasa de desempleo llega al 3,8% (Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censo – INEC. Enero 2023). Además, es menor la tasa de desempleo en el sector rural (1,5%) que en el área urbana (4,9%). En contraste, solo el 13% de la población con discapacidad económicamente activa está laboralmente activa.

Los trasplantados renales de ambos clústers, que están calificados como personas con discapacidad por el Estado ecuatoriano, tienen porcentajes más elevados de empleo que las personas con discapacidad en general. Esto se explicaría porque los trasplantados renales presentan menos limitaciones funcionales que las personas con otros tipos de discapacidad y que los pacientes con CKD en hemodiálisis. Adicionalmente, el entorno socioeconómico ecuatoriano, marcado por acciones positivas de inclusión para personas con discapacidad, facilita que quienes tienen mejor funcionalidad y carnét de discapacidad, se integren social y económicamente de manera más efectiva. Así, las diferencias en el desempeño cognitivo entre el C1 y C2, no se explicaría por el acceso al empleo, ni por los ingresos económicos ni por tipo de actividad económica, pues las diferencias en estas variables entre clústers no son significativas.

En esta etapa, no identificamos diferencias entre clústers en relación con algunas variables clínicas de interés, como la diabetes. La ausencia de evidencia de relación entre diabetes y desempeño neuropsicológico podría explicarse por la baja prevalencia de trasplantados renales con diabetes en nuestra muestra. Nuestros datos son concordantes con Nshore et al. (6), que no halla asociación entre diabetes y deterioro cognitivo. En contraste, Gupta et al. (47) encuentra asociación entre ausencia de diabetes y mejor rendimiento cognitivo. En los estudios citados, es posible que no se hayan encontrado diferencias en el desempeño cognitivo relacionado con la diabetes porque no se tomó en cuenta información específica sobre el estado actual de la enfermedad, nivel de gravedad, estadio en el que se encuentra, etc. Esto implica que el diagnóstico de diabetes no podría asociarse directa y automáticamente con la presencia de síntomas de deterioro cognitivo.

Similar premisa podría explicar los hallazgos discrepantes en relación con la hipertensión después del trasplante y el deterioro cognitivo, pues Nöhre et al. (6) sí identifica una asociación entre la hipertensión y el deterioro cognitivo, en contraste con Gupta et al. (47) que no encuentra asociación entre hipertensión con deterioro cognitivo en los trasplantados. A su vez, nosotros hallamos diferencias entre los clústers en la hipertensión arterial (HA) como causa de la CKD (enfermedad renal primaria), mas no a la hipertensión arterial como comorbilidad al momento de la evaluación. La hipertensión arterial como causa de la CKD

puede haber consecuente a la expansión del volumen de líquidos en pacientes con CKD estadio 5 (55,56). Después del trasplante renal, con la recuperación del nivel de eGFR, la sobrecarga de líquidos se normaliza y contribuye a la mejora de la presión arterial. Después del trasplante renal, con la recuperación del nivel de eGFR, la sobrecarga de líquidos se normaliza y contribuye a la mejora de la presión arterial. Por otro lado, estudios sugieren una relación entre la sobrecarga de líquidos y el aumento de la rigidez arterial (56), alineados con estudios recientes que han demostrado que esa rigidez aórtica se asocia de forma independiente con un peor rendimiento cognitivo y estaría explicada en parte por la disfunción microvascular (57).

También encontramos que el nivel de eGFR es similar entre clústers, datos congruentes con algunos autores que señalan que el deterioro cognitivo en los trasplantados no puede ser totalmente atribuido al nivel de eGFR (47), aunque discrepantes con otros (6). Parece existir diferencia en el desempeño neuropsicológico entre los trasplantados y pacientes con CKD en función de su eGFR (1,11,12,58). La etiología del deterioro cognitivo en pacientes con CKD ha sido atribuida a comorbilidades vasculares y también a otras complicaciones relacionadas con la diálisis (89), sugiriéndose una relación entre el deterioro cognitivo, tiempo de tratamiento y tiempo de supervivencia del injerto (59).

En otro aspecto, no observamos asociación entre el desempeño neuropsicológico con variables específicas de la donación y el tratamiento dialítico, sugiriéndose que el desempeño neuropsicológico de los trasplantados renales no estaría relacionado con éstas; hallazgos congruentes con otro estudio (6), que sugiere que las mismas jugarían más bien un papel marginal en el deterioro cognitivo de los trasplantados.

El factor crucial para el éxito del trasplante es la inhibición de la respuesta inmunitaria al injerto. Los inhibidores de la calcineurina (CNI), la ciclosporina y el tacrolimus han sido la piedra angular de la inmunosupresión en el trasplante renal durante décadas. El tacrolimus es ahora el inhibidor de la calcineurina dominante por estar asociado con tasas más bajas de rechazo y otros eventos adversos. El Tacrolimus activa una inmunofilina, la proteína de unión a FK506, para crear un complejo que inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Como resultado, la activación de los linfocitos T se inhibe, dando lugar a una potente inmunosupresión (60). Aunque el Tacrolimus es eficaz para mejorar la supervivencia del injerto, se conoce su potencial de neurotoxicidad, atribuible a su acción como mediadora de la función neuronal. Su inhibición puede conducir a la desregulación de la barrera hematoencefálica, pudiendo generar edema vasogénico y el consecuente síndrome de encefalopatía reversible (PRES). Estos eventos se describen con mayor frecuencia en los primeros 30 días después del inicio de las CNIs (61). También se ha descrito que el mecanismo de acción del FK506 puede conducir a una

leucoencefalopatía relacionada con la inmunosupresión, una enfermedad desmielinizante del SNC, lo que sugiere que la calcineurina puede regular la mielinización (62).

Por otro lado, los efectos a largo plazo sobre el Sistema Nervioso Central relacionados con el uso de los CNI en pacientes trasplantados están poco descritos. Las inmunofilinas se aislaron y purificaron, basándose en su afinidad diferencial por los diversos fármacos inmunosupresores. Las inmunofilinas mejor caracterizadas son ciclofilina A y FKBP12. La unión de CsA a ciclofilina o la unión de FK506 a FKBP bloquea la actividad de la calcineurina. La calcineurina es una proteína fosfatasa de serina/treonina dependiente de calcio presente en altos niveles en el cerebro y se localiza con inmunofilinas. Los estudios indican que las inmunofilinas se expresan de 10 a 100 veces más en el tejido del SNC que en el tejido inmunitario. En el cerebro, esta inhibición de la calcineurina está involucrada en la regulación de la actividad de una variedad de fosfoproteínas neuronales fosforiladas.

Hay una serie de estudios que demuestran que el FK506 es profundamente neuroprotector y neuroregenerativo, aunque su mecanismo de acción no se ha aclarado completamente in vivo. Se han publicado varios estudios que han mostrado potentes propiedades neuroprotectoras y neuroregenerativas de los ligandos de inmunofilina tanto en cultivos como en modelos animales (63-66).

Además, en una revisión sobre las implicaciones terapéuticas de los ligandos de inmunofilina en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, se sugiere que, considerando los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el deterioro de la memoria asociado con la edad, los ligandos de inmunofilina pueden afectar positivamente a los mecanismos subyacentes involucrados con el aprendizaje y la memoria (65). Dineley y colaboradores, en una investigación que utilizó un modelo animal para estudiar los déficits cognitivos iniciales que ocurren en la enfermedad de Alzheimer, encontraron que el tratamiento agudo de animales con tacrolimus mejora la función de la memoria. Los autores sugieren que el CNI debe considerarse como una estrategia de tratamiento para mejorar el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (66).

Sin embargo, el papel neuroprotector y neuroregenerativo del tacrolimus es controvertido y los estudios en humanos son escasos. Los resultados de otra investigación publicada refutaron hallazgos beneficiosos anteriores relacionados con la protección del inhibidor tacrolimus sobre los efectos en el SNC. Entre las investigaciones que arrojaron resultados negativos, se incluyó la investigación de fase II cuyos resultados fueron decepcionantes disminuyendo el entusiasmo inicial por estos compuestos. Aunque los resultados son decepcionantes, se ha mostrado el efecto neuroprotector del Tacrolimus en las

neuronas del hipocampo de ratas con estado epiléptico, posiblemente mediante la supresión del estrés oxidativo y la inhibición de la vía mitocondrial de la apoptosis (53,67). En la misma línea y en relación al desempeño neuropsicológico asociado con los inmunosupresores, Martínez-Sanchis et al. (67), investigó a 32 trasplantados y 10 controles sanos, entre 24-58 años, evaluando su estado neuropsicológico y anímico con el The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Barcelona Test y Quality of Life Index–Spanish version(QLI), encontrando que aquellos trasplantados tratados con tacrolimus tuvieron peor desempeño en atención, funciones ejecutivas y memoria de trabajo, que aquellos tratados con ciclosporina y un grupo control.

Nosotros también investigamos la relación de los inmunosupresores con el desempeño neuropsicológico. Al respecto del Tacrolimus, hallamos asociación entre mejor desempeño neuropsicológico con mayores niveles sanguíneos de Tacrolimus. En consecuencia, teniendo en cuenta los datos de la literatura y que nuestros trasplantados tuvieron una mediana de tiempo de exposición al Tacrolimus alta, podemos atribuir que el mayor nivel sérico de Tacrolimus tuvo un efecto protector sobre el desempeño neurocognitivo. Sin embargo, para confirmar estos datos es necesaria una investigación que evalúe la función cognitiva en los trasplantados antes y después de la introducción de Tacrolimus, incorporando además otras variables clínicas y sociodemográficas que pueden estar implicadas en el rendimiento neuropsicológico.

Las diferencias en el desempeño neuropsicológico entre el C1 y C2 no pueden ser explicadas por niveles elevados de ansiedad o depresión, pues dichos niveles son similares en ambos grupos y están dentro de los rangos manejables establecidos por el HARE. Si bien la depresión puede conducir a déficits en atención y funciones ejecutivas y en memoria (68), y se encuentra en aproximadamente 30% de los trasplantados renales (69), nosotros controlamos esta variable a través de los criterios de exclusión. Sin embargo, se podría considerar un posible efecto modulador de estados depresivos y ansiosos más leves sobre el desempeño cognitivo y funcionalidad, que podría ser valorado al relacionar distintos puntos de corte del HARE con el desempeño cognitivo, evaluado por el NEUROPSI.

Al observar que el C1 tiene mejor desempeño neuropsicológico, nos preguntamos cuál es la relación entre el desempeño cognitivo con el nivel de funcionalidad. Hallamos que el grupo con mejor desempeño neuropsicológico (C1) también mostró mejor nivel de funcionalidad. En este sentido, la literatura registra que la capacidad de los enfermos renales crónicos y de los trasplantados renales ha sido valorada, al menos en la última década, observando las limitaciones funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, utilizando variadas escalas de evaluación. A saber, un estudio que investigó el grado de discapacidad de 83 enfermos renales crónicos que inician la diálisis aplicando el WHODAS II, halló que la

puntuación total en el WHODAS II de la muestra osciló entre 1,09 (sin discapacidad) a 78,26 (discapacidad moderada - severa), con una media de $28,5 \pm 19,2$. Además, no halló diferencias significativas entre quienes están en un programa de Hemodiálisis y quienes hacen Diálisis Peritoneal (70). Otra investigación que analizó el grado de discapacidad, usando la escala de Barthel, de 20 enfermos renales crónicos en Hemodiálisis, encontró una media de $87,15 \pm 19,3$ (nivel de dependencia leve), y en el WHODAS II una media de $31,6 \pm 25,3$ (nivel de discapacidad leve) (38).

En Brasil, al estudiar la independencia funcional de 214 enfermos renales crónicos en hemodiálisis y con funciones cognoscitivas preservadas, usando la MIF (Medida de independencia funcional, validada en Brasil, 2004), se encontró una media de 118,38; este puntaje corresponde a las categorías de independencia completa y modificada, es decir que la persona requiere de asistencia mínima, moderada o de supervisión. Además, es importante resaltar que la independencia cognitiva: 34,07 es menor a la independencia motora: 84,31 (39). En Ecuador, se investigó la prevalencia del grado de dependencia funcional en 247 enfermos en hemodiálisis usando la escala de Barthel, identificándose que el 33% tiene una dependencia leve, el 17% tiene dependencia moderada y grave respectivamente y el 1% presenta dependencia total (70).

Por último, un estudio que abarcó la revisión de 42 artículos publicados entre el 2000 – 2015, mayoritariamente transversales y observacionales descriptivos, halló una mejoría de la calidad de vida después del trasplante renal, en comparación con la calidad de vida percibida durante la diálisis. Esta mejoría estuvo relacionada con variables socio – demográficas, tales como estar casado o tener pareja, alto nivel de estudios, niveles elevados de hemoglobina y hematocrito, y trasplante de donador vivo. Así también se identificaron factores que influyeron negativamente en la calidad de vida, como el desempleo, elevados niveles de creatinina sérica, efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor, presencia de comorbilidad asociada y mayor tiempo en Diálisis (71).

Sin embargo, no se han registrado en la literatura estudios sobre la asociación entre el desempeño cognitivo y el desempeño funcional de los trasplantados renales, basados en los criterios de la CIF. Consideramos que esta brecha teórica es significativa y tiene implicaciones clínicas, sociales y económicas para los trasplantados renales. Por tanto, nuestra investigación también tuvo como propósito llenar este vacío. Específicamente, observamos que el grupo de trasplantados con peor desempeño neuropsicológico (C2), tuvo mayores porcentajes de limitación funcional y en más dimensiones de funcionalidad que el C1. Adicionalmente, se

observó que el peor desempeño cognitivo resultó en mayores limitaciones funcionales, evidenciado en las correlaciones negativas entre Total Neuropsi con:

- a) Total de Limitación Funcional;
- b) Limitación en Aprendizaje/Aplicación del conocimiento;
- c) Limitación en Tareas Demandas Generales.

Estos resultados señalan las áreas en que se deberían enfatizar la investigación e intervención clínico-psicológico-social, que permitirá aclarar la relación entre lo cognitivo y lo funcional y sus implicaciones en la adherencia terapéutica, el estilo de vida y en una posible demencia futura.

Consecuentemente, las alteraciones neuropsicológicas estarían asociadas con limitaciones funcionales, lo cual sugiere, como lo encontrado por otros estudios y la teoría, una relación entre el desempeño neurocognitivo y el autocuidado, particularmente en el nivel de adherencia post-trasplante, identificando al deterioro cognitivo como factor fundamental para la escasa adherencia (6) y sugiriendo la necesidad de compensación por medio del soporte social y estrategias prácticas. También se ha identificado: a) la relación entre una intervención psicológica, que, al reforzar la adherencia, mejora la calidad de vida del trasplantado (67); y b) la asociación entre deterioro cognitivo y riesgo elevado de pérdida de injerto y mortalidad (49).

Si Thomas et al. (49) encontró asociación entre el deterioro cognitivo, cuya población de trasplantados tuvo una edad mediana de 53(42-63) años y riesgo elevado de un resultado combinado de pérdida de injerto y mortalidad: 5.40 veces más para cualquier deterioro y 5.57 veces más para aquellos con deterioro cognitivo severo, nuestro estudio confirma la importancia de la valoración neuropsicológica y el nivel de deterioro cognitivo del trasplantado, que puede apreciarse como un indicador de pronóstico y planificación de intervenciones para mantener los buenos resultados clínicos del injerto. Si bien en esta Etapa I prevalecieron los relatos de alta adherencia terapéutica de los trasplantados, consideramos necesario utilizar herramientas más precisas para evaluarla, dentro de un marco sistémico, integral e interactivo del funcionamiento humano (7,8). Además, ratificamos la importancia de la evaluación neuropsicológica, que puede ser el fundamento para el diseño de programas de intervención y orientación familiar, en las fases pre y pos-trasplante y ajustados por grupos etarios, que brinden soporte al trasplantado renal (47). Esto en función de que el trasplante renal implica cambios biológicos, psicológicos y sociales (72,73), y de las diferencias entre el desempeño neuropsicológico y desempeño funcional evaluado vs. percibido (74).

Al no encontrar referencia en la literatura, sobre el nivel de funcionalidad conceptualizado en la CIF y desempeño neuropsicológico, consideramos este abordaje

conceptual una fortaleza de nuestro estudio, pues hemos sistematizado información sobre las limitaciones funcionales de los trasplantados renales para la consecuente organización de intervenciones biopsicosociales.

Una limitación de la Etapa I es la falta de comparación de los trasplantados renales con un grupo control o con datos normativos, además de la falta de instrumentos neuropsicológicos estandarizados para Ecuador. Otra limitación está relacionada con la transversalidad de la etapa, que nos permitió describir y asociar diferentes variables, mas no determinar la dirección y magnitud de las causas, ni identificar las variables moderadoras y moduladoras, como lo permitiría un estudio longitudinal o caso-control.

8.2. ETAPA II

El segundo objetivo de esta etapa fue describir y comparar el desempeño neuropsicológico del trasplantado renal y un Grupo Control, su posible asociación con factores clínico-sociales y la repercusión en el nivel de funcionalidad. Específicamente nos planteamos determinar la prevalencia de deterioro neuropsicológico asociado al trasplante renal, ya que este deterioro derivaría en mayor riesgo de pérdida de injerto por todas las causas en los trasplantados renales (49). Esto implica que los equipos multidisciplinarios, al comprender mejor la relación entre deterioro cognitivo y pérdida de injerto – mortalidad, diseñarían e implementarían intervenciones clínicas orientadas a mejorar la supervivencia del trasplante (49).

Iniciamos esta etapa caracterizando y comparando el desempeño neuropsicológico de 88 trasplantados y 81 controles, para lo cual aplicamos el NEUROPSI (25,26). Continuamos analizando la relación entre el deterioro neuropsicológico con las variables clínico-sociales y el nivel de funcionalidad.

Al revisar la literatura para identificar la relación entre el trasplante renal y el desempeño cognitivo, encontramos divergencias en cuanto al perfil de deterioro y mejora neuropsicológica después del trasplante. Este perfil neuropsicológico se ha establecido al comparar el desempeño cognitivo de los enfermos renales antes y después del trasplante, al comparar el desempeño cognitivo de un grupo de trasplantados con un grupo de enfermos renales, y por último, al comparar el desempeño cognitivo de los trasplantados con un Grupo control. En este contexto, tenemos un grupo de estudios que no encuentran déficits neuropsicológicos en los trasplantados renales, en algunas dimensiones cognitivas. A saber, Anwar et al. (42) no encontró diferencias en el desempeño cognitivo entre el grupo control y los trasplantados renales, aunque sí halló que los trasplantados tuvieron mejor desempeño cognitivo que los enfermos renales crónicos en diálisis, siendo la anemia el factor más relacionado con el desempeño cognitivo. Tampoco Griva y su equipo (13) encontraron déficits cognitivos en los trasplantados renales; los enfermos renales tuvieron un mejor desempeño cognitivo después del trasplante en memoria verbal y no verbal, aunque no en atención, planificación visual, velocidad de procesamiento mental y habilidades motoras. Los trasplantados más jóvenes y que estuvieron menos tiempo de diálisis tuvieron mejor desempeño cognitivo (13). En esta misma línea se enmarcan los resultados hallados por Sharma et al. (35), que encontró que después del trasplante la función cognitiva ni mejora ni empeora significativamente.

Otro grupo de investigaciones documenta las mejorías en algunas dimensiones cognitivas después del trasplante. Así, los efectos positivos del trasplante renal sobre el desempeño cognitivo fueron identificados, que al comparar a los enfermos renales, antes y

después del trasplante, hallaron mejor desempeño en las pruebas de velocidad motora/psicomotora, planificación visual, memoria y razonamiento abstracto de los enfermos renales después del trasplante; mejoras que se mantenían al menos 1 año después de la cirugía (43,44). Se sugiere que la mejora evidenciada en memoria de trabajo después del trasplante estaría relacionada con el incremento de volumen de la sustancia blanca, y el incremento del cociente de N-acetilaspártato (NAA)/creatina, considerado como un marcador de integridad neuronal, después del trasplante renal. (45).

Si bien se evidencia un mejor desempeño cognitivo después del trasplante, hay un tercer grupo de estudios que registran déficits y deterioro neuropsicológico en los trasplantados renales, al compararlos con un grupo control. Así, Joshee et. al. (11) en un metaanálisis observó mejoras significativas después del trasplante en el estado cognitivo general, información y velocidad motora, razonamiento espacial, memoria verbal y visual; cambios que además parecen ser estables. Sin embargo, también señala que es poco probable que los enfermos renales crónicos tengan una recuperación cognitiva completa después del trasplante, pues los trasplantados renales se desempeñaban significativamente por debajo del desempeño de los controles emparejados y los datos normativos en 3 dominios cognitivos: función ejecutiva, fluidez verbal y lenguaje; es más, la atención, fluidez verbal, función ejecutiva y lenguaje no mejoraron después del trasplante y no fue superior al desempeño cognitivo de los enfermos renales crónicos en diálisis (11). También para Gelb et al. (12) los resultados sugieren que, en memoria y funciones ejecutivas, el desempeño cognitivo de los trasplantados renales es inferior al desempeño del grupo control y los datos normativos, aunque superior al desempeño de los enfermos renales en diálisis. Aún más, es posible que el deterioro cognitivo en ciertos dominios, como el visoespacial y viso-constructivo, persistan a lo largo del tiempo, como consecuencia de trastornos en la estructura cerebral y metabolismo energético cerebral después del trasplante (10). Estos datos concuerdan con otros estudios que hallaron que en los trasplantados renales el deterioro en función ejecutiva, atención, memoria y velocidad de procesamiento persiste a lo largo del tiempo después del trasplante (44,46).

La caracterización neuropsicológica de nuestros investigados en esta Etapa reveló diferencias significativas entre el Grupo KTR y el Grupo Control. Los trasplantados renales evidencian peor desempeño en los 3 dominios neuropsicológicos, en comparación con los controles. Estos hallazgos son consistentes con los de algunos estudios (11,12,46), que reflejarían secuelas persistentes de la enfermedad renal crónica en variadas funciones cognitivas, incluso después del trasplante (45), aunque discrepantes de los hallazgos de otros

estudios, que sugieren que no hay evidencia de deterioro neuropsicológico en los trasplantados renales, ni mejora después del trasplante (35).

Una vez que establecimos el punto de corte para poder cuantificar el deterioro neuropsicológico en $-1,5$ SD, hallamos que la prevalencia de deterioro neuropsicológico en los 88 trasplantados fue de 22.4%. En contraste, la prevalencia de deterioro neuropsicológico de los 81 controles fue de 8.1%. En este sentido, investigaciones recientes sugieren que el deterioro cognitivo afecta a un número considerable de trasplantados renales, reportándose prevalencias de deterioro neuropsicológico que fluctúan entre 7,2% (48), 10% (49), 15,6% (6), 16% (46) y 58% (47). Nuestros hallazgos, así como la variabilidad de prevalencias encontradas en la literatura, podrían ser comprendidas por la diversidad en los métodos de evaluación neuropsicológica, el tamaño y diseño del estudio, los criterios de inclusión - exclusión y el momento de evaluación cognitiva. Consecuentemente, consideramos que sería muy útil diseñar estudios multicéntricos longitudinales, que describan y comparen el desempeño neuropsicológico de poblaciones diversas, pertenecientes a diversos países y regiones, lo cual nos permitiría precisar, cualitativa y cuantitativamente, el perfil neuropsicológico del trasplantado renal.

Además de la divergencia en la literatura en cuanto a la prevalencia de deterioro neuropsicológico, también hay discrepancias en cuanto al perfil neuropsicológico del trasplantado renal. Así, Griva y su equipo (75) encontró que las mejoras cognitivas después del trasplante renal no se observan en todos los dominios cognitivos, sino sólo en algunos de ellos. Halló mejoras significativas específicamente en el dominio Memoria de los CKD, cuando fueron evaluados ocho meses después del trasplante renal. Resultados discrepantes con los de Sánchez – Román et al. (76), que encontró mejoras en la atención y funciones ejecutivas y en la memoria, al comparar los resultados en el NEUROPSI aplicados una semana antes del trasplante y seis meses después del trasplante (76). Nosotros, a su vez, encontramos que la prevalencia de deterioro en Atención y Funciones Ejecutivas es mayor a la prevalencia de deterioro en Memoria, tanto en los trasplantados como en los controles. Además, la distribución de los puntajes en el dominio de Atención y Funciones Ejecutivas muestran mayor homogeneidad que la distribución de los puntajes de Memoria y Total NEUROPSI. Evidenciamos, en primer lugar, que la mejora y el deterioro de las diferentes funciones neuropsicológicas, después del trasplante, no es uniforme. Hallazgos que estarían en consonancia con lo registrado en la literatura (75,76), y con van Sandwick et al. (45), que encontró que los tractos que mejoraron en métricas, visto por imágenes de difusión, se asociaron con los dominios cognitivos que mejoraron después del trasplante. En segundo lugar,

hipotetizamos que nuestros hallazgos reflejarían que la estructura y la función de las redes neuronales que soportan la atención y las funciones ejecutivas serían más vulnerables a las alteraciones generadas durante la enfermedad renal crónica que las redes que soportan la memoria. Posiblemente porque las funciones ejecutivas son más sensibles a los efectos secundarios de los inmunosupresores, a las comorbilidades y al estrés crónico, generado por la condición de trasplantado. Esta vulnerabilidad se entiende al recordar que las funciones ejecutivas requieren un alto nivel de integración y coordinación de diferentes áreas cerebrales, tal como lo señaló Luria, A. (77), quien puntualizó que las funciones ejecutivas están orientadas a la programación, regulación, control y verificación de la conducta.

Más estudios son necesarios, incorporando datos provenientes de la evaluación neuropsicológica como de técnicas de neuroimagen funcional y/o metabólica para que se pueda confirmar la hipótesis la mayor vulnerabilidad de las funciones ejecutivas.

En cuanto a la asociación entre desempeño cognitivo con la edad y la educación, hallamos que, el Grupo KTR y el Grupo Control, de 18 a 35 años de edad y con 13 a 20 años de estudio, tuvieron puntuaciones superiores en el NEUROPSI. Además, el Grupo KTR tuvo peor desempeño neuropsicológico que el Grupo Control, en todos los rangos de edad y años de estudio; datos alineados con los encontrados por otros autores (12,47,48,50). También observamos que el Grupo KTR de 18 a 35 años y con 13 a 20 años de estudio, independientemente de la presencia de deterioro neuropsicológico, tuvieron puntuaciones superiores en el NEUROPSI. Finalmente, encontramos que los trasplantados con deterioro neuropsicológico, tuvieron peor desempeño, en todos los rangos de edad y años de estudio, que aquellos sin deterioro. Datos que corroboran la hipótesis de que la educación sería un factor de protección frente al deterioro cognitivo.

Así, la reserva cognitiva (51), que se refiere a la optimización del desempeño neuropsicológico frente a la patología (52,53), en el contexto de la posible existencia de lesiones silentes de la sustancia blanca en personas con CKD que persistirían después del KT (12,54), fundamentan la hipótesis de que la educación sería un factor protector del deterioro cognitivo consecuente a la CKD. Además, es particularmente conocida la relación entre edad y deterioro cognitivo leve (78), incluso su temprano apareamiento en los trasplantados (47). El concepto de reserva cognitiva denota que las personas con mayor capacidad para reclutar y coordinar regiones cerebrales específicas podrían enfrentar de mejor manera la patología clínica, pues desarrollarían nuevas estrategias cognitivas, y que el deterioro clínico se manifestaría más tardíamente. Pero, no hay consenso en que exista una relación entre declive cognitivo normal

relacionado con la edad y nivel educativo. Así, las personas que han tenido mejor nivel educativo seguirán rindiendo mejor, retrasando consecuentemente el deterioro cuando lleguen a la vejez. A este mecanismo se le conoce como reserva cognitiva pasiva, a diferencia de la reserva cognitiva activa, que está sustentada en las diferencias individuales en el uso eficiente de estrategias cognitivas (50). Es particularmente conocida la relación entre edad y deterioro cognitivo leve (78), incluso su temprano apareamiento en los trasplantados (47). Si bien, algunos estudios han mostrado que el nivel educativo es un factor protector contra la demencia, incluso independientemente de la carga de la enfermedad (83,55), a la luz de nuestros hallazgos, consideramos importante precisar si la educación modula el deterioro cognitivo en todos los dominios, o sólo en dominios específicos; además de identificar si existen puntos de corte educativos que modularían el deterioro cognitivo, asociados a la edad y condiciones de salud específicas, como la CKD o el trasplante renal, por ejemplo.

En otro ámbito, identificamos que nuestra muestra de 88 trasplantados tiene un riesgo 4.9 veces mayor que el grupo de 81 controles de presentar deterioro neuropsicológico, y que el 79,59% de este deterioro sería estadísticamente atribuible al trasplante renal. Específicamente, en relación con la edad, el Grupo KTR de 18-31 años tiene 9 veces más probabilidad de presentar deterioro neuropsicológico que el Grupo control, y el 88,8% sería estadísticamente atribuible al trasplante renal. En contraste, el Grupo KTR de 32 - 55 años tiene 4 veces más probabilidad de presentar deterioro neuropsicológico que el Grupo control, siendo el 75,18% de deterioro estadísticamente atribuible al trasplante renal.

Como sugiere la literatura (45,79), la mejora en el desempeño neuropsicológico después del trasplante está relacionada con la integridad de la sustancia blanca debido a la normalización del volumen y el estado osmótico, explicaría el mejor desempeño de los trasplantados renales en comparación con los enfermos renales crónicos. Pero no explicaría el riesgo en el que se encontrarían los trasplantados de 18 - 35 años de presentar deterioro neuropsicológico (OR:9); constituyéndose éstos en temas sustantivos para investigaciones futuras.

En referencia a las etapas del desarrollo neuropsicológico humano, sabemos que la mielinización de la corteza prefrontal continúa hasta los 20 años (80), y un incremento de la sustancia blanca, al menos hasta los 22 años (81). Además, los cambios cognitivos, producto de la mielinización, se extienden y amplían hasta los 30 años (82). Como ya mencionamos, parecería existir mayor prevalencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en pacientes con CKD en comparación con personas normotensas, que persistirían aún después del trasplante (12,54). Además, la susceptibilidad del cerebro a las enfermedades vasculares

cerebrales se evidencia en la presencia de lesiones subclínicas en los trasplantados: hiperintensidades de la sustancia blanca, infartos lacunares silenciosos, microhemorragias, atrofia cerebral (27). En consecuencia, el mayor riesgo de los trasplantados de 18 – 35 años, podría estar relacionado con las características de la mielinización y la plasticidad en esta etapa específica de desarrollo y la interferencia que la CKD y sus secuelas tendrían en la funcionalidad cerebral.

Si bien encontramos deterioro neuropsicológico estadísticamente atribuido al trasplante renal, las condiciones clínicas pre-existentes precisan ser consideradas. Conforme la mayoría de los autores han señalado (43,44,45), el trasplante renal sería un factor que acarrea la mejora en el desempeño neuropsicológico comparado con la fase pre-trasplante. Sin embargo, esta mejora no es suficiente para equiparar el desempeño cognitivo del trasplantado con el de la población normal. Así, aunque el trasplante, como variable de exposición, fue estadísticamente atribuido como factor de riesgo al deterioro neuropsicológico, éste no puede ser considerado un riesgo real para el deterioro cognitivo. Las variables clínicas preexistentes persisten impactando en el desempeño neuropsicológico y se adicionan nuevas condiciones después del trasplante. Consecuentemente, es relevante elucidar el papel de las mismas para diseñar intervenciones clínicas que reduzcan el riesgo de deterioro neuropsicológico post-trasplante.

En otro orden de cosas, ha venido investigándose la relación entre las variables clínicas y el deterioro neuropsicológico de los enfermos renales crónicos y los trasplantados renales. Así, estudios previos de caso – control, Gelb et al.(12) y transversales, Nöhre et al. (6) asocian la hipertensión arterial con el desempeño cognitivo, datos que discrepan de otras investigaciones, como la de Gupta et al. (47). Nosotros hallamos que los trasplantados con hipertensión y con dolencias poliquísticas como causa de CKD tienen el menor puntaje en su desempeño neuropsicológico, en comparación con los trasplantados afectados por otras causas. Por otro lado, los trasplantados que registraron a la dolencia poliquística como causa de CKD, tienen la mayor vulnerabilidad al deterioro neuropsicológico, en comparación con los trasplantados con otras causas de CKD. De manera similar, la diabetes mellitus como comorbilidad, representa la mayor vulnerabilidad al deterioro neuropsicológico. Posiblemente los bajos porcentajes de trasplantados, en nuestra muestra, con dolencia poliquística y diabetes mellitus incide en las tendencias halladas por nosotros. En esta misma línea, Sharma et al. (74) no encuentra asociación entre diabetes y desempeño cognitivo, coincidiendo con Nöhre et al. (6), pero en divergencia con Gupta et al. (47), que sí la encuentra. Nöhre et al., además halla relación entre la hipertensión arterial con el deterioro cognitivo, en contraste con Gupta et al. (47,74), que no identifica a la hipertensión arterial como variable influyente sobre el deterioro

cognitivo. Nosotros hallamos que la hipertensión como causa de CKD predispondría más al riesgo de deterioro a los trasplantados de 32 – 55 años, aunque como comorbilidad, predispondría más a la vulnerabilidad a los trasplantados de 18 – 31 años.

Complementariamente, al realizar el análisis factorial de correspondencias múltiples, se evidenció la independencia entre la hipertensión arterial y la diabetes, como causas de CKD, en la ocurrencia de deterioro neuropsicológico. Como comorbilidades de los trasplantados, la ocurrencia de deterioro neuropsicológico estuvo asociada a la presencia conjunta de hipertensión arterial e hiperparatiroidismo.

Aunque nosotros no establecimos el grado de deterioro cognitivo, identificamos que ambos tipos de donantes están asociados con una tendencia al deterioro neuropsicológico, como lo hizo Thomas et al. (49), que al aplicar el examen de evaluación cognitiva 3MS encontró mayor prevalencia de deterioro cognitivo leve en los receptores de KT de donantes fallecidos y mayor prevalencia de deterioro severo en los receptores de KT de donantes vivos. Además, los receptores de KT de donantes vivos que presentaron deterioro cognitivo leve y severo y los receptores de KT de donantes fallecidos que presentaron deterioro cognitivo severo, tenían más riesgo de pérdida de injerto que los trasplantados sin deterioro cognitivo (49).

Nosotros encontramos que las prevalencias de deterioro neuropsicológico en los receptores de KT de donantes fallecidos (31,3%) y de donantes vivos (31,9%) son semejantes, aunque son inferiores los puntajes neuropsicológicos de los receptores de KT de donantes fallecidos. Específicamente, la mayor vulnerabilidad al riesgo de deterioro entre donantes fallecidos y vivos estaría modulada por la edad.

En relación con el tratamiento dialítico, se ha encontrado una elevada prevalencia de fragilidad, en el enfermo renal crónico en tratamiento dialítico, que no estaría asociada con el tipo de diálisis, Cobacho et al. 2021. La fragilidad está “entendida como un síndrome multidimensional caracterizado por una disminución de reservas fisiológicas, de masa corporal magra, debilidad y disminución de resistencia al ejercicio físico, que sitúa a la persona en una situación de mayor vulnerabilidad ante factores externos”. Esta fragilidad estaría asociada a deterioro cognitivo y discapacidad, entre otros aspectos (84). Tampoco el desempeño neuropsicológico en los pacientes con CKD estaría asociado con el tipo de diálisis, aunque se sabe que entre las dos técnicas de diálisis hay diferencias, en cuanto al nivel de perfusión generado, acumulación de desechos y fluidos y tamaño de moléculas aclaradas (85). En contraste, otro estudio señala que previamente se ha identificado la asociación entre inicio y duración del tratamiento dialítico con el progresivo empeoramiento del desempeño neuropsicológico (49) y con los resultados del trasplante renal (86), constituyéndose la

hipotensión cerebral y la hipoxia, generadas durante las sesiones de hemodiálisis (HD), factores de riesgo para la acumulación de daños vasculares y funcionales. Además, la Diálisis Peritoneal (DP) domiciliaria tiene aproximadamente 3 días menos de estancia hospitalaria por paciente/año y mejor preservación de la función renal residual (Juergensen, Wuerth, Finkels, 2006) y según recomendaciones internacionales se estima idóneo un 30 – 40% de DP del total de pacientes en diálisis (20). Estos datos explicarían el inferior desempeño en el Neuropsi que tuvieron los trasplantados con deterioro que participaron en HD.

Concomitantemente, la influencia tipo de donante y la hemodiálisis sobre el deterioro cognitivo podría estar mediada por el tiempo de espera en diálisis del enfermo renal crónico (86), hasta que pueda realizarse el trasplante, pudiendo el tiempo de espera en diálisis asociarse con la fragilidad y la vulnerabilidad de los enfermos renales crónicos. Además, características como edad del donador, causa de la muerte del donante, entre otras, también han sido consideradas como factores que afectan al buen resultado del trasplante a largo plazo (22). Nosotros hallamos una mayor vulnerabilidad al deterioro neuropsicológico de los trasplantados de 18 – 31 años participantes de DP, al igual que los trasplantados de 32 - 55 años y 13 - 20 años de estudio, participantes de HD; aunque no encontramos diferencias en el deterioro neuropsicológico en función del tiempo total de diálisis.

En relación con el uso de inmunosupresores, como ya mencionamos, conocemos la utilidad de la terapia con inmunosupresores para la inducción y mantenimiento de órganos trasplantados demostrada durante los últimos 20 años (87). Los efectos del uso de los CNI (calcineurin inhibitor) a largo plazo sobre el Sistema Nervioso Central de los trasplantados están poco descritos, sugiriéndose que el consumo de los CNI estaría asociado con microangiopatías, deterioro crónico del metabolismo mitocondrial o alteración del sistema inmune cerebral (10). Concomitantemente, estudios en animales han demostrado que el FK506 es neuroprotector y neuroregenerativo (62-65), y considerando los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el deterioro de la memoria asociado con la edad, los ligandos de inmunofilina podrían afectar positivamente a los mecanismos subyacentes del aprendizaje y la memoria (65). Por otro lado, Krishnadasan et al., 2002, concluye que el tratamiento con ciclosporina y Tacrolimus antes de la reperfusión fue protector contra la lesión por isquemia-reperfusión pulmonar en ratas. El mecanismo subyacente implicaría la inhibición del factor nuclear κ B (un factor de transcripción central que media la lesión inflamatoria), siendo la ciclosporina y el Tacrolimus protectores a nivel transcripcional. En esta misma línea, Pflugrad et al. (10), al evaluar el impacto del trasplante de hígado y riñón y el tratamiento con Tacrolimus a largo plazo en la cognición, encontró muchas más hiperintensidades periventriculares y de materia blanca en los

trasplantados de hígado y de riñón en comparación con un grupo control, y un metabolismo energético cerebral reducido únicamente en los trasplantados, sugiriendo que el Tacrolimus no explica directamente estas alteraciones cognitivas y metabólicas, sino que deben considerarse otras variables concomitantes.

También investigamos los posibles efectos de los CNI sobre el desempeño neuropsicológico. Encontramos que los puntajes en el NEUROPSI de los trasplantados que usan ciclosporina es mejor que el de los trasplantados que consumen otros inmunosupresores. Además, la ingestión de Ciclosporina representa una tendencia al riesgo de deterioro neuropsicológico significativamente menor que el Tacrolimus, dato congruente con Martínez-Sanchis et al. (67). Complementariamente, al realizar el análisis factorial de correspondencias múltiples, se evidenció que el Tacrolimus, el Everolimus y el Sirolimus están asociados con el deterioro neuropsicológico independientemente de la edad, educación y la Ciclosporina. Sin embargo, no encontramos relación entre la dosis, el tiempo de ingestión, tiempo de diálisis, tiempo de trasplante y nivel sanguíneo de inmunosupresores con el deterioro neuropsicológico, pues los puntajes de los trasplantados con y sin deterioro no muestran diferencias significativas entre sí. Además, identificamos que el nivel de eGFR es similar entre los trasplantados con y sin deterioro. Datos congruentes con algunos autores, que señalan que el deterioro cognitivo en los trasplantados no puede ser totalmente atribuido al nivel de eGFR (47), aunque discrepantes con otros (6), que sí encuentran asociación entre el eGFR y deterioro neuropsicológico. Estos identifican asociación entre el desempeño neuropsicológico con su nivel de eGFR tanto en los trasplantados como en pacientes con CKD (1,11,12,58).

En síntesis, en relación a las variables clínicas y su relación con el deterioro neuropsicológico, hallamos lo siguiente:

- Existe independencia entre variables clínicas y deterioro neuropsicológico;
- Las variables clínicas muestran patrones heterogéneos de riesgo al deterioro, que derivarían en grupos específicos de vulnerabilidad;
- Nuestros hallazgos y los documentados por estudios previos, apuntan a un marco teórico divergente en cuanto al perfil clínico relacionado con el deterioro neuropsicológico.

Consideramos que nuestros hallazgos y la heterogeneidad de los reportes referentes a la asociación entre variables clínicas y deterioro neuropsicológico, se explicaría por la: (a) consideración dicotómica: presencia vs. ausencia de las variables clínicas; (b) consideración absoluta: valores absolutos, independientes de los valores de las otras variables clínicas; (c) no consideración de la relación cantidad – calidad: puntos de corte, en donde el cambio continuo origina un cambio discontinuo. Ya que, a todas las variables les son inherentes los rasgos de

cantidad y calidad, que están vinculados entre sí, y que en los procesos de deterioro, los cambios cuantitativos graduales e imperceptibles, dan lugar a cambios cualitativos radicales. Además, el cambio es resultado de la acción recíproca de diversas variables, en distinto ritmo y medida, en la determinación, mantenimiento y desencadenamiento de un fenómeno. En este sentido, una primera limitación de este estudio es el diseño transversal, que nos abocó a una recopilación y análisis de las variables clínicas de manera dicotómica, puntual e imprecisa. Otra limitación estuvo relacionada con la accesibilidad a los datos clínicos, que fueron recogidos de los prontuarios, sin ninguna evaluación clínica presencial ni posibilidad de identificar registros sesgados. Por último, somos conscientes que el estudio tiene limitaciones metodológicas, al no complementar nuestras evaluaciones neuropsicológicas con técnicas de neuroimagen funcional y/o metabólica y evaluaciones clínicas básicas relacionadas con nuestras variables clínicas de interés. Estas características nos abocan a abordar estos aspectos en futuros estudios.

En relación con la funcionalidad, consideramos que el diagnóstico por sí solo es insuficiente para entender la experiencia vivida por el paciente. Tan importante como identificar su enfermedad, es saber si podrá trabajar, estudiar, desempeñarse en las actividades de la vida diaria y cumplir con los roles acorde a su edad, sexo, contexto. Además, lo que la gente no puede hacer cuando está enferma, varía mucho, independientemente de su enfermedad, porque el funcionamiento, a nivel corporal, personal (actividades) y social (participación) está asociado a condiciones de salud y contextos específicos. Por lo tanto, estimar el funcionamiento significa cuantificar el impacto de cualquier condición de salud en términos de funcionalidad (8). En esta misma línea, hasta donde sabemos, no hay estudios que hayan investigado el impacto del desempeño neuropsicológico en la vida diaria del trasplantado renal, evidenciado en el nivel de funcionalidad declarado.

Nosotros, en esta etapa también evaluamos el nivel de limitaciones funcionales y su relación con el desempeño neuropsicológico, y hallamos 3 cosas: primera, que el porcentaje promedio de limitación funcional de los 88 trasplantados renales, corresponde a un nivel moderado de limitación. Segunda, las limitaciones funcionales son mayores en los trasplantados con deterioro neuropsicológico, observándose diferencias intergrupales significativas en las siguientes dimensiones:

- Aprendizaje y aplicación del conocimiento;
- Tareas y Demandas Generales;
- Autocuidado;
- Interacción Social;

- Áreas Principales de la Vida;
- Total de Limitación Funcional.

Tercera, el impacto del desempeño neuropsicológico sobre la funcionalidad, se evidenció en las correlaciones negativas entre las puntuaciones del NEUROPSI y 8, de las 9, dimensiones de la Funcionalidad. Es decir que a peor desempeño neuropsicológico, mayores limitaciones funcionales. Estos resultados señalan las áreas en que se debería enfatizar la investigación e intervención clínico-psicológico-social. Consecuentemente sería posible precisar la relación entre lo cognitivo y funcional y sus implicaciones en la adherencia terapéutica, el estilo de vida y una posible demencia futura. Nuestros resultados ratifican la importancia de la evaluación neuropsicológica, que puede ser usada para diseñar programas de rehabilitación y orientación familiar. Estos programas podrán ofrecer soporte al trasplantado renal (88), pues el trasplante renal implica enfrentarse a cambios (72,73) biológicos, psicológicos y sociales.

Por otro lado, considerando que el estado emocional y la depresión puede influir en el nivel de funcionalidad y desempeño neuropsicológico (68), identificamos que en los trasplantados la media en el nivel de ansiedad y depresión, evaluado por el HADS, están por debajo del punto de corte, lo cual significa que tienen un nivel de ansiedad y depresión manejable. Aunque, no descartamos la posibilidad de que niveles de ansiedad y depresión por debajo del punto de corte de HARE, puedan repercutir en el desempeño neuropsicológico.

Consideramos una primera fortaleza el abordaje y evaluación del nivel de funcionalidad conceptualizado en la CIF en las 2 fases de esta investigación, pues hemos sistematizado información sobre las limitaciones funcionales de los trasplantados. Además, los bloques neuropsicológico, clínico y funcional abordados en esta investigación tienen implicaciones teóricas, al ampliar las perspectivas de estudio en este campo, incorporando elementos y relaciones nuevas, que pueden ser ampliadas en futuras investigaciones. La tercera fortaleza tiene que ver con las implicaciones prácticas del estudio, al señalar las áreas de intervención que deben ser abordadas, de manera protocolizada, multidisciplinaria e integral.

9. CONCLUSIONES

Aplicando el análisis clúster se identificaron 2 grupos con diferencias en el desempeño neuropsicológico y encontramos que el 12,8% de los trasplantados renales tienen puntajes directos $> -1SD$, teniendo los años de estudio influencia positiva sobre el desempeño neuropsicológico. Serán necesarios otros estudios para esclarecer la influencia positiva del Tacrolimus en sangre sobre el desempeño neuropsicológico, identificada en esta fase.

Existen diferencias significativas en el desempeño neuropsicológico entre los trasplantados renales y los controles. Los trasplantados renales tienen un desempeño significativamente inferior en los 3 índices neuropsicológicos, modulado por la edad y la escolaridad, tienen una prevalencia de deterioro del 22.4% y un riesgo 5 veces mayor que los controles de tener deterioro neuropsicológico.

Al delimitar el perfil clínico del trasplantado renal y relacionarlo con el riesgo de deterioro neuropsicológico, en términos generales se evidencia la independencia entre las variables clínicas y el deterioro neuropsicológico. No obstante, un análisis más fino, sugiere que las variables clínicas no son homogéneas en cuanto a su patrón de riesgo al deterioro neuropsicológico. Patrones que combinados con la edad y la escolaridad (que se constituyen en factores moduladores o mediadores) derivarían en grupos de trasplantados específicos, que son más o menos vulnerables a dicho deterioro.

Los trasplantados con peor desempeño neuropsicológico, presentaron mayores limitaciones funcionales. Hemos delimitado el perfil neuropsicológico del trasplantado renal, mismo que ejerce repercusiones específicas sobre todas las dimensiones de la funcionalidad. Se identificó un patrón de correlación negativa entre desempeño neuropsicológico y limitaciones funcionales. A saber, a peor desempeño neuropsicológico, mayores limitaciones funcionales.

Por tanto, consideramos imperativo: investigar y abordar el deterioro neuropsicológico y el trasplante renal de manera específica; identificar el riesgo al deterioro como el resultado de factores etarios, clínicos y sociales concurrente; elaborar protocolos de prevención e intervención sistémicos, ajustados a las necesidades y condiciones de los trasplantados renales.

REFERENCIAS

1. KURELLA, M.; CHERTOW,G.M.; LUAN, J.; YAFFE, K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 52, n. 11, p. 1863-1869, 2004.
2. HARTUNG, E. A.; KIM, J. Y.; LANEY, N.; HOOPER, S. R.; RADCLIFFE, J.; PORT, A. M., et al. Evaluation of neurocognition in youth with CKD using a novel computerized neurocognitive battery. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Washington, D.C., v. 11, n. 1, p. 39-46, 2016.
3. TOZZI, V.; COSTA, M.; SAMPAOLESI, A.; FANTONI, M.; NOTO, P.; IPPOLITO, G., et al. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York, v. 19, n. 8, p. 643-652, 2003.
4. SEHGAL, A. R.; GREY, S. F.; DEOREO, P. B.; WHITEHOUSE, P. J. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 41-49, 1997.
5. WOLFE, R. A.; ASHBY, V. B.; MILFORD, E. L.; OJO, A. O.; ETTENGER, R. E.; AGODOA, L. Y., et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. **The New England journal of medicine**, Boston , v. 341, n. 23, p. 1725-1730, 1999.
6. NÖHRE, M.; BAUER-HOHMANN, M.; KLEWITZ, F.; TUN, E. M. K. T.; TEGTBUR, U.; PAPE, L., et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in kidney transplant patients using the demtect-results of a KT360 substudy. **Frontiers in psychiatry**, Lausana, v. 10, p. 791, 2019.

7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of functioning, Disability and Health–ICF**. Geneva: WHO, 2001. Disponible en: https://psychiatr.ru/download/1313?view=name=CF_18.pdf. Acceso en: 25 feb. 2022.
8. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Clasificación Internacional de la Funcionalidad, de la Discapacidad y de la Salud: Versión para la infancia y adolescencia. CIF-IA**. Madrid: IMSERSO, 2011. Disponible en: <https://bit.ly/2KIDdzA>. Acceso en: 20 abr. 2022.
9. VAN SANDWIJK, M.S.; TEN BERGE, I.J.; MAJOIE, C.B.; CAAN, M.W.; DE SONNEVILLE, L.M.; et al. Cognitive changes in chronic kidney disease and after transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 100, n. 4, p. 734-742, 2016.
10. PFLUGRAD, H.; NÖSEL, P.; DING, X.; SCHMITZ, B.; LANFERMANN, H; BARGHOCK, H. et al. Brain function and metabolism in patients with long-term Tacrolimus therapy after kidney transplantation in comparison to patients after liver transplantation. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 3, e0229759, 2020.
11. JOSHEE, P.; WOOD, A.G.; WOOD, E.R.; GRUNFELD, E.A. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 33, n. 7, p. 1268-1277, 2018.
12. GELB, S.; SHAPIRO, R.J.; HILL, A.; THORNTON, W.L. Cognitive outcome following kidney transplantation. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 1032-1038, 2008.
13. GRIVA, K. et al. Neuropsychological performance after kidney transplantation: A comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 19, n. 7, p. 1866-1874, 2004.

14. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. S1-150, 2013. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acceso en: 25 jul. 2022.
15. LEVEY, A.S. et al. Conceptual model of CKD: applications and implications. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia , v. 53, n. 3 Suppl 3, p. S4-16, 2009.
16. ECUADOR. Ministerio de Salud Pública. **Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Guía de práctica clínica**. Quito, 2018. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/guia-prevencion-diagnostico-tratamiento-enfermedad-renal-cronica-2018.pdf>. Acceso en: 10 ene. 2022.
17. GOROSTIDI, M.; SANTAMARÍA, R.; ALCÁZAR, R.; FERNÁNDEZ-FRESNEDO, G., et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. **Nefrología**, Madrid, v. 34, n.3, p. 302-316, 2014.
18. GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, London, 395: 709–33. 2020.
19. SLAN 2019. En: XVIII Congreso Latinoamericano de Nefrología e Hipertensión, Septiembre, 2019, Lima. **Informe del Congreso**, 2018. Disponible en: <http://www.slanh.net/Informe-2018.pdf>. Acceso en: 8 enero 2022.
20. ECUADOR. Ministerio de Salud Pública. **Informe Técnico: DNCE-0070-2022. Situación actual de terapia de reemplazo renal en el Ecuador**. Quito, 2022. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/02/INFORME-DNCE-070-TRR-INFORMACION-PARA-EL-CDC-signed-signed-signed.pdf>. Acceso en: 20 nov. 2022.

21. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Country Profiles**. Ecuador. Disponible en: <https://www.healthdata.org/ecuador>. Acceso en: 8 enero 2023.
22. ROSIQUE, F. **Factores pronósticos que influyen en la supervivencia del injerto renal a largo plazo en la Región de Murcia. Murcia: Departamento de medicina interna**. Tesis (Doctoral) - Universidad de Murcia, Murcia, 2013. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/39061>. Acceso en: 5 sept. 2022.
23. INSTITUTO NACIONAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS – INDOT. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/estadisticas-indot/>. Acceso en: 2 abr. 2022.
24. TIRAPU USTÁRROZ, J. La evaluación neuropsicológica. **Intervención Psicosocial**, Madrid, v. 16, n. 2, p. 189-211, 2007.
25. OSTROSKY-SOLÍS, F.; ARDILA, A.; ROSSELLI, M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge, v. 5, n. 5, p. 413-433, 1999.
26. OSTROSKY-SOLÍS, F.; GÓMEZ, M.E.; MATUTE, E.; ROSSELLI, M.; ARDILA, A., PINEDA, D. **Neuropsi. Atención y Memoria**. México: Plus Printer Co, 2003.
27. GOLENIA, A.; MALYSZKO, J.S.; y MALYSZKO, J. Cognitive Impairment and Kidney Transplantation: Underestimated, Underrecognized but Clinically Relevant Problem. **Kidney and blood pressure research**, Basilea, v.47, n.7, p.459-466, 2022.
28. MURRAY, A.M. y KNOPMAN, D.S. Cognitive impairment in CKD: No longer an occult burden. **American journal of kidney diseases**, v.56, n.4, p.615-618, 2010.
29. MURRAY, A.M.; TUPPER, D.E.; KNOPMAN, D.S.; GILBERTSON, D.T.; PEDERSON, S.L., et al. H, G.E. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. **Neurology**, Hagerstown, v.67, n.2, p.216-223, 2006.

30. GRIVA, K.; STYGALL, J.; HANKINS, M.; DAVENPORT, A.; HARRISON, M. y NEWMAN, S. P. Dialysis Cognitive Impairment and 7-Year Mortality in Dialysis Patients. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia, v.56, n.4, p.693-703, 2010.
31. KURELLA TAMURA, M.; LARI VE, B.; UNRUH, M.L.; STOKES, J.B.; NISSENSON, A.; MEHTA, R.L., et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: The frequent hemodialysis network trials. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Hagerstown, v. 5, n. 8, p. 1429-1438, 2010.
32. SÁNCHEZ-ROMÁN, S.; OSTROSKY-SOLÍS, F.; MORALES-BUENROSTRO, L.E.; NOGUÉS-VIZCAÍNO, M.G.; ALBERÚ, J.; McCLINTOCK, S.M. Neurocognitive profile of an adult sample with chronic kidney disease. **Journal of the international neuropsychological society**, Cambridge, v. 17, n. 1, p. 80-90, 2011.
33. DASGUPTA, I.; PATEL, M.; MOHAMMED, N.; BAHARANI, J.; SUBRAMANIAN, T.; THOMAS, G.N., et al. Cognitive Function Declines Significantly during Hemodialysis in a Majority of Patients: A Call for Further Research. **Blood purification**, Basel, v. 45, p. 347-355, 2018.
34. O'LONE, E.; CONNORS, M.; MASSON, P.; WU, S.; KELLY, P.J.; GILLESPIE, D., et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia , v. 67, n. 6, p. 925-935, 2016.
35. SHARMA, A.; YABES, J.; AL MAWED, S.; WU, C.; STILLEY, C.; UNRUH, M., et al. Impact of Cognitive Function Change on Mortality in Renal Transplant and End-Stage Renal Disease Patients. **American journal of nephrology**, Basel, v. 44, n. 6, p. 462-472, 2016.
36. GONZÁLEZ, J.A.; REBOLLO, A.; CABRERA, S.; MANSILLA, J.J.; SÁNCHEZ, B.; GRANADOS, S. Grado de discapacidad en personas que inician terapia sustitutiva renal. **Enfermería Nefrológica**, Madrid, v. 17, n. 1, p. 9-31, 2014.

37. ECUADOR. Ministerio de salud pública. **Calificación de la Discapacidad. Manual.** Quito, 2018. Disponible en: <https://bit.ly/3nmf3U2>. Acceso en: 6 dic. 2021.
38. REBOLLO, A.; CABRERA, S.; PONS, M.E.; GONZÁLEZ, J.; PINILLA, M.P.; MANCILLA, J.J. Análisis de la discapacidad en el paciente crónico mediante la herramienta WHODAS II. **Enfermería Nefrológica**, Madrid, v. 17, n. 1, p. 39-44, 2014.
39. OLIVEIRA, G. S. A.; MENDONÇA, R. H.; TRAVAGIM, D. S. A.; BATISTA, M. A.; MARQUES, S.; KUSUMOTA, L. et al. Independencia funcional en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 6, p. [08 pantallas], 2012.
40. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Medición de la Salud y la Discapacidad. Manual para el Cuestionario de Evaluación de la Discapacidad de la OMS - WHODAS 2.0.** Geneva, OMS, 2015. Disponible en: <http://www.who.int/icidh/whodas/wspain.pdf>. Acceso en: 8 nov. 2021.
41. FAUL, F.; ERDFELDER, E.; LANG, A. G.; BUCHNER, A. G. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior research methods**, Austin, v. 39, n. 2, p. 175-191, 2007.
42. ANWAR, W.; EZZAT, H.; MOHAB, A. Comparative study of impact of hemodialysis and renal transplantation on cognitive functions in ESRD patients. **Revista de la Sociedad Española de Nefrología**, Madrid, v. 35, n. 6, p. 567-571, 2015.
43. HARCIAREK, M.; BIEDUNKIEWICZ, B.; LICHODZIEJEWSKA-NIEMIERKO, M.; DEBSKA-ŚLIZIENIĆ, A.; RUTKOWSKI, B. Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant. **Kidney international**, New York, v. 79, n. 12, p. 1353-1360, 2011.

44. TROEN, A. M.; SCOTT, T. M.; D'ANCI, K. E.; MOORTHY, D.; DOBSON, B.; ROGERS, G. et al. Cognitive Dysfunction and Depression in Adult Kidney Transplant Recipients: Baseline Findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). **Journal of renal nutrition**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 268-276, 2012.
45. VAN SANDWIJK, M. S.; TEN BERGE, I. J. M.; CAAN, M. W. A.; DÜRING, M.; VAN GOOL, W. A.; MAJOIE, C. B. L. M. et al. Cognitive Improvement after Kidney Transplantation Is Associated with Structural and Functional Changes on MRI. **Transplantation direct**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. e6531, 2020.
46. ZIENG, A. et al. Long-term cognitive impairments in kidney transplant recipients: impact on participation and quality of life. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 0, p. 1-8, 2022.
47. GUPTA, A.; JONATHAN, D.M.; DAVID, K.J.; TASHRA, S.T. et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in kidney transplant recipients. **BMC Nephrology**, London, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2017.
48. CHU, N.M.; GROSS, A.L.; SHAFFER, A.A.; HAUGEN, C.E.; NORMAN, S.P. y XUE, Q.L. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**, Hagerstown, v. 30, n. 2, p. 336-345, 2019.
49. THOMAS, A. G. et al. Kidney transplant outcomes in recipients with cognitive impairment: A national registry and prospective cohort study. **Transplantation**, Hagerstown, v. 103, n. 7, p. 1504-1513, 2019.
50. LENEHAN, M.E.; SUMMERS, M.J.; SAUNDERS, N.L.; SUMMERS, J.J. & VICKERS, J.C. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. **Psychogeriatrics**, Tokyo, v. 15, n. 2, p. 154-162, 2015.

51. JONES, R. N. et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Cambridge, v. 17, n. 4, p. 593-601, 2011.
52. RAZ, N.; LINDENBERGER, U. Life-span plasticity of the brain and cognition: From questions to evidence and back. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, New York, v.37, n.9, p.2195-2200, 2013.
53. VOSS, M.W.; VIVAR, C.; KRAMER, A.F.; VAN PRAAG, H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends in cognitive science**, Oxford, v.17, n.10, p.525-544, 2013.
54. MARTINEZ-VEA, A.; SALVADÓ, E.; BARDAJÍ, A.; GUTIERREZ, C.; RAMOS, A.; GARCÍA, C., et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia, v.47, n.2, p.241-250, 2006.
55. ECLIPSE COLLABORATIVE MEMBERS; BRAYNE, C.; INCE, P.G.; KEAGE, H.A.; MCKEITH, I.G.; MATTHEWS, F.E., et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? **Brain**, Oxford, v.133, p.2210-2216, 2010.
56. BRAAM, B.; LAI, C.F.; ABINADER, J.; BELLO, A.K. Extracellular fluid volume expansion, arterial stiffness and uncontrolled hypertension in patients with chronic kidney disease. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v.35, n.8, p.1393-1398, 2020.
57. RENSMA, S.P.; STEHOUWER, C.D.A.; VAN BOXTEL, M.P.J.; HOUBEN, A.J.H.M.; BERENDSCHOT, T.T.J.M.; JANSEN, J.F.A., et al. Associations of Arterial Stiffness with Cognitive Performance, and the Role of Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. **Hypertension**, Dallas, v.75, n.6, p.1607-1614, 2020.
58. DAVEY, A.; ELIAS, M.F.; ROBBINS, M.A.; SELIGER, S.L.; DORE, G.A. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning,

- abstract reasoning and verbal memory. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v.28, n.7, p.1810-1819, 2013.
59. MEIER-KRIESCHE, H.U.; KAPLAN, B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis. **Transplantation**, Hagerstown, v.74, n.10, p.1377-1381, 2002.
60. GOLDFARB, D.A. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. **Journal of Urology**, Baltimore, v.173, n.6, p.2105, 2005.
61. DHAR, R. Neurologic Complications of Transplantation. **Neurocritical Care Journal**, Totowa, v.28, n.1, p.4–11, 2018.
62. GUO, X.; DILLMAN, J.F.; DAWSON, V.L.; DAWSON, T.M. Neuroimmunophilins: Novel neuroprotective and neuroregenerative targets. **Annals of Neurology**, New York, v.50, n.1, p.6-16, 2001.
63. SHARKEY, J.; BUTCHER, S.P. Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischemia. **Nature**, London, v.371, n.6495, p.336-339, 1994.
64. LYONS, W.E.; GEORGE, E.B.; DAWSON, T.M.; STEINER, J.P.; SNYDER SH. Immunosuppressant FK506 promotes neurite outgrowth in cultures of PC12 cells and sensory ganglia. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, Washington, v.91, n.8, p.3191-3195, 1994.
65. PONG, K.; ZALESKA, M.M. Therapeutic implications for immunophilin ligands in the treatment of neurodegenerative diseases. **Current Drug Targets. CNS and neurological disorders**, Hilversum, v.2, n.6, p.349-356, 2003.
66. DINELEY, K.T.; HOGAN, D.; ZHANG, W.R.; TAGLIALATELA, G. Acute inhibition of calcineurin restores associative learning and memory in Tg2576 APP transgenic mice. **Neurobiology of learning and memory**, San Diego, v.88, n.2, p.217-224, 2007.

67. MARTÍNEZ-SANCHIS, S.; BERNAL, M.C.; MONTAGUD, J.V.; CANDELA, G.; CRESPO, J.; SANCHO, A., et al. Effects of immunosuppressive drugs on the cognitive functioning of renal transplant recipients: A pilot study. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, Lisse, v.33, n.9, p.1016-1024, 2011.
68. ROCK, P.L.; ROISER, J.P.; RIEDEL, W.J.; BLACKWELL, A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. **Psychological medicine**, London, v.44, n.10, p.2029-2040, 2014.
69. ZELLE, D.M.; DORLAND, H.F.; ROSMALEN, J.G.M.; CORPELEIJN, E.; GANS, R.O.B.; HOMAN, VAN DER HEIDE, J.J., et al. Impact of depression on long-term outcome after renal transplantation: A prospective cohort study. **Transplantation**, Hagerstown, v.94, n.10, p.1033-1040, 2012.
70. ANDRADE, J.; BAQUERO, S. **Prevalencia del grado de dependencia funcional en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento hemodialítico en el hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido entre octubre del 2017 y febrero del 2018**. 2018. Tesis (Titulación en carrera de medicina) - Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, 2018. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/10808>. Acceso en: 20 feb. 2022.
71. PÉREZ, C.; MOYANO, M.C.; ESTEPA, M.; CRESPO, R. Factores asociados a calidad de vida relacionada con la salud de pacientes trasplantados de riñón. **Enfermería Nefrológica**, Madrid, v. 18, n. 3, p. 204-226, 2015.
72. DE BRITO, D.C.; DE PAULA, A.M.; GRINCENKOV, F.R.; LUCCHETTI, G.; SANDERS-PINHEIRO, H. Analysis of the changes and difficulties arising from kidney transplantation: A qualitative study. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Riberão Preto, v. 23, n. 3, p. 419-426, 2015.
73. SANTOS, L.F.; DA CRUZ, B.; DOS SANTOS, F.P.; BRITO, R.F.; MACIEL, S.C.; AVELAR, T.C. Qualidade de Vida em Transplantados Renais. **Psico-USF**, Bragança Paulista, v. 23, n. 1, p. 163-172, 2018.

74. GUPTA, A.; THOMAS, T.S.; KLEIN, J.A.; MONTGOMERY, R.N.; MAHNKEN, J.D.; JOHNSON, D.K. et al. Discrepancies between Perceived and Measured Cognition in Kidney Transplant Recipients: Implications for Clinical Management. **Nephron**, Basel, v. 138, n. 1, p. 22-28, 2018.
75. GRIVA, K.; THOMPSON, D.; JAYASENA, D.; DAVENPORT, A.; HARRISON, M.; NEWMAN, S.P. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation - A prospective study. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 21, n. 11, p. 3275–3282, 2006.
76. SÁNCHEZ-ROMÁN, S.; OSTROSKY-SOLÍS, F.; MORALES-BUENROSTRO, L.E.; NOGUÉS-VIZCAÍNO, M.G.; ALBERÚ-GÓMEZ, J. Trasplante renal: efectos en el perfil cognoscitivo. **Revista Chilena de Neuropsicología**, Santiago, v. 5, n. 2, p. 82-90, 2010.
77. LURIA, A.A. **Las funciones corticales superiores del hombre**. México: Fontamara, 1986.
78. LANGA, K.M.; LEVINE, D.A. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 312, n. 23, p. 2551-2561, 2014.
79. GUPTA, A.; LEPPING, R.J.; YU, A.S.; PEREA, R.D.; HONEA, R.A.; JOHNSON, D.K.; BROOKS, W.M.; BURNS, J.M. Cognitive function and white matter changes associated with renal transplantation. **American journal of nephrology**, Basel, v. 43, n. 1, p. 50-7, 2016.
80. KLINGBERG, T.; VAIDIA, C.J.; GABRIELI, J.D.; MOSELEY, M.E. e HEDEHUS M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a difusión tensor MRI study. **Neuroreport**, London, v. 10, n. 13, p. 2817-2821, 1999.
81. OVERMAN, W.H.; FRASSRAND, K.; ANSEL, S.; TRAWLATER, S.; BIES, B. e REDMOND, A. Performance on the Iowa card task by adolescents and adults. **Neuropsychologia**, Oxford, v. 42, n. 13, p. 1838-1851, 2004.

82. RUBIA, K.; OVERMEYER, S.; TAYLOR, E.; BRAMMER, M.; WILLIAMS S.C.; SIMONS A.; Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. **Neuroscience and biobehavioral review**, New York, v. 24, n. 1, p. 13-19, 2001.
83. VALENZUELA, M.J. e SACHDEV, P. Brain reserve and dementia: a systematic review. **Psychological medicine**, London, v. 36, p. 441-454, 2006.
84. COBACHO-SALMORAL, O.; PARRA-MARTOS, L.; LAGUNA-CASTRO, M., CRESPO-MONTERO, R. Factores asociados a la fragilidad en el paciente en tratamiento renal sustitutivo con diálisis. Una revisión sistemática. **Enfermería Nefrológica**, Madrid, v. 24, n. 3, p. 233-248, 2021.
85. GRIVA, K.; NEWMAN, S.P.; HARRISON, M.J.; HANKINS, M.; DAVENPORT, A.; HANSRAJ, S., THOMPSON, D. Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. **Health psychology**, Washington, v. 22, n. 6, p. 570-578, 2003.
86. MEIER-KRIESCHE, H., KAPLAN, B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. A paired donor kidney análisis. **Transplantation**, Hagerstown, v. 74, n. 10, p. 1377-1381, 2002.
87. KRISHNADASAN, B.; NAIDU, B.; ROSENGART, M.; FARR, A.L.; BARNES, A.; VERRIER, E.D., et al. Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and Tacrolimus. **Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, St. Louis, v. 123, n. 4, p. 756-767, 2002.
88. CORDEIRO, E.D.O.; COSTA, T.C.D.; TEIXEIRA, M.F.; TOLEDO, N.D.N. e ALMEIDA, G.S. Quality of life of individuals receiving kidney transplantation in Amazonas state. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Riberáo Preto, v. 28, e3291, 2020.

89. BERGER, I.; WU, S.; MASSON, P.; KELLY, P.J.; DUTHIE, F.A.; WHITELEY, W., et al. Cognition in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **BMC medicine**, London, v.14 , n. 1, p. 206- 210, 2016.
90. GOODGLASS, H.; KAPLAN, E. y BARRESI, B. **Evaluación de la afasia y trastornos relacionados**. Test de Boston. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005.
91. ZIGMOND,A. y SNAITH,R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta psychiatrica Scandinavica**, Malden, v, 67, n. 6, p. 361-370, 1983.
92. HERRERO, M. J.; BLANCH, J.; PERI, J.M.; DE PABLO, J.; PINTOR, L. y BULBENA, A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. **General Hospital Psychiatry**, New York, v. 25, n. 4, p. 277-283, 2003.
93. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías. Manual de clasificación de las consecuencias de la enfermedad – CIDDM**. Madrid : IMSERSO