

¿Hay deterioro cognitivo en la población con fracaso renal agudo? ¿Es cuantificable?

Vanderlinden JA, Semrau JS, Silver SA, Holden RM, Scott SH, Boyd JG. Acute kidney injury is associated with subtle but quantifiable neurocognitive impairments. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:285-97.

Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante¹, Marta Dolcet², Sol Carriazo Julio³, Nuria García-Fernández¹

¹Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

²Servicio de Radiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):40-44

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional prospectivo unicéntrico de cohortes con grupo control activo entre mayo de 2018 y marzo de 2020.

■ Asignación

 Todos los pacientes que firmaron el consentimiento.

■ Enmascaramiento

 No es aplicable.

■ Ámbito

 Hospital de tercer nivel de Canadá.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes adultos (> 17 años) con fracaso renal agudo (FRA) ocurrido en el último año (2-15 meses) de estadio 2 y 3 de la clasificación Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), o KDIGO1 si tenían enfermedad renal crónica (ERC) previa o no había recuperación completa de la función renal al alta (creatinina mayor o igual al 25% del valor basal). Los diagnósticos se obtuvieron a partir de las historias clínicas realizadas por nefrólogos.

■ Criterios de exclusión

Antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas, filtrados glomerulares < 15 ml/min/1,73 m² o trasplante renal.

■ Controles activos

Adultos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y diabetes) y función renal normal, se-

leccionados de una cohorte que esperaba cirugía cardiaca.

■ Intervenciones

Revisados 94 pacientes, 64 fueron candidatos y, de ellos, 43 firmaron el consentimiento, de los que entraron solo 21 porque 15 tuvieron restricciones por enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19, 4 retiraron su consentimiento y 3 no desearon volver a la clínica para la visita evolutiva.

La medición del deterioro cognitivo se hizo con dos herramientas neurocognitivas estandarizadas:

- La escala Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Mide la memoria reciente, la memoria remota, la orientación visuoespacial, la atención y el lenguaje. El total suma 100 puntos y por debajo de 75,25 se cataloga como deterioro (tiene en cuenta la escolaridad).
- Herramienta robótica Kinarm Endpoint Lab (KINARM) que estudia las funciones sensorial, motora y cognitiva. Analiza el movimiento en el espacio y el tiempo estandarizado por sexo, edad y lateralidad. Mediante ecuaciones de un *software* propio genera una puntuación numérica a cada paciente, considerando deterioro por encima de 1,96.

La evaluación neurocognitiva se realizó dos veces en los pacientes con FRA: la primera fue el día del consentimiento o en la siguiente visita clínica (una media de 6,8 meses desde el FRA), y la segunda evaluación, en la cita clínica posterior a esa primera visita (una media de 4,6 meses desde la primera visita).

En los controles solo se utilizó la medición previa a la cirugía para evitar encontrar alteraciones neurocognitivas probablemente asociadas a la intervención.

■ Variables de resultado

Variable principal

Deterioro neurocognitivo encontrado en los pacientes que han sobrevivido a un fracaso renal agudo en el periodo de seguimiento.

Variables secundarias

Edad, sexo, etnia, nivel escolar, comorbilidades, causa y grado del FRA, si es recuperado o no recuperado, existencia de ERC, nivel de creatinina basal en el FRA (valor comprendido entre los 7 y los 365 días antes del diagnóstico de FRA), requerimiento de diálisis y cambios de la función renal en los dos momentos de aplicación de las dos evaluaciones.

■ Tamaño muestral



No se detalla cómo se hizo la elección del tamaño muestral.

■ Promoción y conflicto de intereses

Uno de los autores declara conflicto de intereses al ser cofundador de la empresa comercializadora del sistema KINARM (tecnología robótica usada en este estudio).

■ Otras ideas

Diferencias en el perfil neurocognitivo del paciente según el método de medición (KINARM o RBANS).

Cambios neurocognitivos entre los pacientes con FRA recuperado y FRA no recuperado (incluyendo la necesidad de diálisis).

Comparación de los resultados neurocognitivos obtenidos en los pacientes con FRA en los 2 tiempos de medición.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Era una n pequeña, para cada uno de los grupos, 21 en la cohorte inicial de pacientes, de los que solo 16 completaron el total de las evaluaciones, y 21 controles activos.

En el grupo de pacientes, la media de edad fue 71,4 años, y en el grupo de controles activos, 63,9 años ($p < 0,01$).

En el grupo de FRA, en las dos evaluaciones cognitivas (6,8 meses desde el evento y 4,6 meses posteriormente a la primera visita), los pacientes tenían un filtrado glomerular de 47,7 y 41,4 ml/min/1,73 m², incluyendo valores por debajo de 10 ml/min/1,73 m² (criterio de exclusión < 15 ml/min/1,73 m²).

La valoración neurocognitiva de la cohorte de controles activa fue basal (prequirúrgica). En esta cohorte (sin enfermedad renal) se incluyó a un paciente con síndrome de Gilbert y a un paciente con litiasis renal.

Variable principal

El seguimiento de la cohorte solo duró 11,4 meses desde el diagnóstico de FRA con solo dos valoraciones neurocognitivas por el inicio de la pandemia de la COVID-19.

Se realizó un análisis univariante y descriptivo. Se utilizó análisis de la varianza para comprobar si había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la primera prueba con la escala RBANS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel neurocognitivo entre los grupos de fracaso renal y la cohorte de cirugía cardíaca, salvo en el ítem de memoria inmediata (puntuación $< 75,25$ en el 5% del grupo de FRA [$p < 0,05$]), alteración que desapareció en la segunda evaluación.

En la primera evaluación con el robot KINARM, los ítems correspondientes a las esferas visuomotora, de atención y ejecución, *reverse visually guided reaching* (11/21, $p < 0,05$), *visually guided reaching* (10/21, $p < 0,01$) y *trail making test form A* (10/20, $p < 0,001$), tuvieron puntuaciones superiores a 1,96 en el grupo de FRA, diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de control.

Variables secundarias

Cuando analizaron variables demográficas, etnia, alto nivel educativo y comorbilidades, como diabetes e hipertensión, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

En el grupo de fracaso renal, 6 pacientes (12%) tenían ERC previa (creatinina media: 1,17 mg/dl [104 μmol/l]) y el 57% de estos pacientes requirieron terapia renal sustitutiva.

En el grupo de FRA, un 86% (18/21) fue KDIGO3 y solo un paciente presentó FRA KDIGO1. Las causas de fracaso renal fueron: sepsis, rhabdomiólisis, causa cardiovascular y neumonía, cada una con el 19% (4/21) y causa obstructiva con el 14% (3/21).

En la primera evaluación, el 43% de los pacientes de FRA habían recuperado su función renal basal, pero la creatinina media fue significativamente mayor que la del grupo control activo: 1,51 mg/dl (139 μ mol/l) frente a 0,92 mg/dl (81,3 μ mol/l) respectivamente ($p < 0,001$). En la segunda evaluación, la creatinina en el grupo de fracaso renal era de 1,7 mg/dl (151,5 μ mol/l).

Otras ideas

Los pacientes con FRA que no recuperaron la función renal (creatinina mayor o igual al 25% del valor basal) tenían peores puntuaciones en la primera evaluación con KINARM en los parámetros: *visually guided reaching* (visuomotor, $p < 0,05$) y *trail making test form A* (visuomotor y atención, $p < 0,001$). Estas diferencias no estaban en la segunda evaluación, ni en el grupo de FRA recuperado. En la segunda evaluación, el parámetro *object hit* (atención y visuomotor) estaba alterado en el 30,8% de los pacientes del grupo de FRA y en el 4,8% de los controles ($p < 0,05$).

En la primera evaluación con el robot KINARM hubo mayor deterioro cognitivo en el subgrupo de FRA con requerimiento de diálisis que en los que no la necesitaron ($p < 0,05$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la tecnología robótica es capaz de cuantificar el deterioro cognitivo de los supervivientes de un FRA, particularmente por lo que respecta a atención, visuomotor y de ejecución, y proponen la necesidad de futuras investigaciones que avalen dichos hallazgos y su repercusión en los pacientes.

Puesto que en los hallazgos de deterioro neurocognitivo en cada una de las variables solo parecían tener diferencias estadísticamente significativas en la primera evaluación y desaparecer en la segunda, plantean que puede haber una mejoría en el tiempo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El abordaje de las consecuencias neurocognitivas en los pacientes con FRA está poco explorado y quizá se necesiten más estudios para definirse.

Este estudio aporta datos iniciales interesantes de descripción, pero metodológicamente hay que referir lo siguiente:

- Los grupos comparados eran pequeños.
- La edad del grupo con FRA era superior al control activo.
- En cuanto a la comparación del perfil neurocognitivo, el grupo de control activo no tenía morbilidad reciente. Convendría haber hecho una valoración postoperatoria cardiaca o elegir un grupo de pacientes ingresados por las mismas causas que no presentarían fracaso renal agudo, para comprobar si las puntuaciones obtenidas son asociadas netamente al fracaso renal o no, reforzándolo con más n y análisis multivariable. En el grupo control activo se incluye a pacientes con tubulopatías (no cumple totalmente el criterio de pacientes sin enfermedad renal).
- En cuanto al tiempo de estudio, el hecho de que la primera evaluación cognitiva se realiza a los 6,8 meses del FRA deja una línea temporal donde confluye la enfermedad renal aguda y la ERC (el mismo autor hace referencias bibliográficas de deterioro cognitivo en la ERC)². Probablemente una revisión más precoz al alta y/o con recuperación del FRA con mediciones posteriores en un mayor tiempo de seguimiento hubieran dado más veracidad de causalidad temporal.
 - Metodológicamente se utilizó un análisis estadístico paramétrico, utilizando la transformación Box-Cox para conseguir una distribución normal, pero, aun así, había datos atípicos; por tanto, lo apropiado hubiera sido realizar una estadística no paramétrica o robusta. Para determinar diferencias clínicas o demográficas entre el grupo de FRA y el de controles activos, se utilizó un una prueba de la t o una prueba de Fisher (primera nota metodológica; paramétrico) y, debido al reducido tamaño de los grupos que debían compararse ($n < 30$) y la presencia de asimetría (datos atípicos), hubiera sido más apropiado la prueba no paramétrica, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (segunda nota metodológica). En cuanto al análisis *post hoc* realizado inicialmente con ANOVA (paramétrica), como se ha mencionado anteriormente, la muestra no tenía una distribución normal y representaba $< 10\%$ de la población. Además, no nos muestran el estadístico F ni el tamaño del efecto de la varianza; por otra parte, la prueba HSD de Tukey (tercera nota metodológica) se utiliza cuando la comparación es entre más grupos.
- El criterio de inclusión de pacientes con FRA KDIGO1 solo si no recuperaban los valores de creatinina basal o tenían ERC no queda del todo claro. Si se incluyeron pacientes con ERC previa en el grupo de fracaso renal podría pensarse que el perfil neurocognitivo de estos pacientes puede ser explicado por la ERC y no por el fracaso renal¹.

Los autores también refieren que la poca muestra y las características sociodemográficas de los pacientes tan específicas generarían problemas de validez externa. Por último, cabe señalar que, aunque es un tema clínicamente interesante, abriendo todo un campo de investigación, por el momento no sería extrapolable a muchos centros al no contar con la tecnología robótica mencionada o los recursos económicos para implantarla, pudiendo resultar de interés el uso de otras pruebas o pruebas más accesibles y de fácil aplicación en la práctica clínica habitual.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio pequeño y unicéntrico que pone sobre la mesa un tema poco explorado: el deterioro cognitivo que pueden tener los pacientes con un fracaso renal recuperado. Aunque hay datos estadísticamente significativos, las limitaciones del diseño metodológico hacen complicado demostrar causalidad completa. Sin embargo, debido a la plausibilidad biológica, deben hacerse estudios que incluyan un mayor número de pacientes, controlando los factores de confusión y encaminados a la detección más sencilla del perfil neurocognitivo de los pacientes con FRA.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Fracaso renal agudo

Tipo de artículo: Original observacional prospectivo

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Deterioro cognitivo. Escala RBANS. Robot KINARM. Neurocognitivo. Atención. Ejecución. Visuomotor. KDIGO. Demencia. Cognición

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Primera nota metodológica (prueba de la t o prueba de Fisher)

Las condiciones para calcular intervalos de confianza o aplicar una prueba paramétrica para evaluar diferencias significativas en las medidas de los grupos como este son:

- Independencia: las observaciones tienen que ser independientes unas de las otras. Para ello, el muestreo debe ser aleatorio y el tamaño de la muestra inferior al 10% de la población.
- Normalidad: las poblaciones que se comparan tienen que distribuirse de forma normal. El tamaño de las muestras es mayor o igual a 30.
- Igualdad de varianza (homocedasticidad): la varianza de ambas poblaciones comparadas debe de ser igual.

Segunda nota metodológica (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon)

Prueba no paramétrica que permite comparar muestras dependientes que no siguen una distribución normal (muestran asimetría o colas) o con un tamaño demasiado reducido para determinar si realmente las poblaciones de las que proceden se distribuyen de forma normal.

A pesar de considerarse el equivalente no paramétrico de la prueba de la t , el *Wilcoxon signed rank test* trabaja con medianas, no con medias.

Tercera nota metodológica (prueba HSD de Tukey)

Es el ajuste recomendado cuando el número de grupos que debe compararse es mayor de 6 y el diseño es equilibrado (mismo número de observaciones por grupo).

La corrección de Dunnett (prueba de Dunnett) es el equivalente a la prueba de Tukey-Kramer (HSD) recomendada cuando, en lugar de comparar todos los grupos entre sí, solo se quieren comparar frente a un grupo control. Se emplea con frecuencia en experimentos médicos.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35:474-482.
2. Vanderlinden JA, Holden RM, Scott SH, Boyd JG. Robotic technology quantifies novel perceptual-motor impairments in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2021;34:1243-56.