



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Máster

Impacto de la enfermedad renal crónica en la función cognitiva en mayores de 65 años. Una revisión sistemática.

Impact of chronic kidney disease on cognitive function in people over 65 years of age. A systematic review.

Autor

**LAURA ROJO GÓMEZ**

Director/es

**ANA MARÍA GASCÓN CATALÁN**

Facultad de Ciencias de la Salud  
Año 2024-2025

## **ÍNDICE**

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Mecanismos biológicos subyacentes	8

1.2. Factores de riesgo y vulnerabilidad	9
1.3. Impacto en la calidad de vida y relevancia clínica	9
2. METODOLOGÍA	11
2.1. Diseño del estudio	11
2.2. Formulación de la pregunta de investigación	11
2.3. Protocolo de la revisión	12
2.4. Fuentes de información	12
2.5. Estrategia de búsqueda	12
2.6. Selección de estudio	14
2.7. Evaluación de la calidad	14
2.8. Extracción de datos	15
2.9. Síntesis de datos	15
3. RESULTADOS	16
3.1. Características generales de los estudios incluidos	16
3.2. Asociación entre la ERC y el deterioro cognitivo	18
3.3. Medición del deterioro cognitivo	19
3.4. Factores asociados al deterioro cognitivo en ERC	19
3.5. Calidad metodológica y riesgo de sesgo	20
3.6. Heterogeneidad entre los estudios	22
3.7. Síntesis narrativa de los hallazgos	23
4. DISCUSIÓN	24
4.1. Hallazgos principales	24
4.2. Factores asociados y comorbilidades	25
4.3. Implicaciones para la práctica clínica	26
4.4. Limitaciones de la revisión	27
4.5. Direcciones futuras de investigación	28
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30

## ACRÓNIMOS

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

TFG: Tasa de Filtración Glomerular.

DCL: Deterioro Cognitivo Leve.

MMSE: Mini-Mental State Examination.

MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

3MS: Modified Mini-Mental State.

CDR: Clinical Dementia Rating.

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory delayed recall.

PICO: Población, Intervención, Comparación y Resultados.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews.

MeSH: Medical Subject Headings.

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.

CARE: Case Report Guidelines.

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un importante problema de salud pública en adultos mayores, debido a su alta prevalencia y sus consecuencias clínicas. Uno de los efectos menos reconocidos, pero de gran impacto, es el

deterioro cognitivo, que compromete la autonomía, la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente.

### **Objetivo:**

Analizar la evidencia científica sobre la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo en personas mayores, identificando los mecanismos fisiopatológicos implicados, los factores de riesgo asociados y las herramientas diagnósticas utilizadas.

### **Metodología:**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura conforme a las directrices PRISMA. Se incluyeron únicamente estudios originales de diseño observacional y ensayos clínicos aleatorizados, publicados en inglés y español en bases de datos biomédicas reconocidas. Se seleccionaron aquellos artículos que exploraran la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo en población adulta mayor, aplicando criterios de inclusión definidos según el modelo PECO.

### **Resultados:**

Los estudios analizados muestran una asociación consistente entre la ERC y el deterioro cognitivo, atribuida a mecanismos como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la acumulación de toxinas urémicas. Además, factores como la edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus y disminución del filtrado glomerular se relacionan con un mayor riesgo. Las herramientas diagnósticas más empleadas fueron el MMSE, el MoCA y el 3MS, eficaces para evaluar distintos dominios cognitivos.

### **Conclusiones:**

Existe una asociación significativa entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores. La detección precoz mediante instrumentos estandarizados es fundamental para diseñar intervenciones que mejoren la atención integral, el manejo terapéutico y la calidad de vida en esta población vulnerable.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica; Deterioro cognitivo; Adultos mayores; Evaluación neuropsicológica; Calidad de vida.

## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health concern among older adults due to its high prevalence and clinical consequences. One of its less recognized but highly relevant outcomes is cognitive impairment, which directly affects patient autonomy, treatment adherence, and quality of life.

### **Objective:**

To analyze the scientific evidence on the relationship between CKD and cognitive impairment in older adults, identifying the underlying pathophysiological mechanisms, associated risk factors, and commonly used agnostic tools.

### **Methods:**

A systematic review of the literature was conducted in accordance with PRISMA guidelines. Only original studies—including observational designs and randomized controlled trials—published in English or Spanish in major biomedical databases were included. Articles were selected based on predefined PECO

criteria, focusing on the relationship between CKD and cognitive impairment in the older population.

### **Results:**

The reviewed studies show a consistent association between CKD and cognitive impairment, attributed to mechanisms such as chronic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and the accumulation of uremic toxins. Additionally, factors such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus, and reduced glomerular filtration rate are associated with an increased risk of cognitive decline. The most commonly used assessment tools were the MMSE, MoCA, and 3MS, which proved effective in evaluating different cognitive domains.

### **Conclusions:**

There is a significant association between CKD and cognitive impairment in older adults. Early detection through standardized tools is essential to inform tailored interventions that enhance comprehensive care, treatment planning, and quality of life for this vulnerable population.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Cognitive impairment; Older adults; Neuropsychological assessment; Quality of life.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición caracterizada por la pérdida progresiva de la función renal durante al menos tres meses, definida principalmente por una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida o la presencia de daño renal. Se clasifica en cinco estadios según la TFG, desde el estadio 1 (TFG  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> con daño renal) hasta el estadio 5 (TFG  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o requerimiento de diálisis) <sup>(1, 2)</sup>.

El aumento de la esperanza de vida ha generado un crecimiento en la prevalencia de la ERC, especialmente entre la población adulta mayor. En paralelo, el deterioro cognitivo, que abarca desde el deterioro cognitivo leve (DCL) hasta la demencia, ha emergido como una preocupación global en salud pública. El DCL se caracteriza por un declive cognitivo mayor al esperado para la edad, sin que interfiera significativamente con las actividades diarias. Por otro lado, la demencia afecta la capacidad para realizar las actividades cotidianas y mantiene una relación directa con la pérdida de independencia, siendo clasificada en leve, moderada o grave <sup>(3, 4)</sup>.

En este contexto, diversos estudios han sugerido una asociación significativa entre la ERC y el deterioro cognitivo, lo que ha generado un creciente interés por comprender los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de esta relación. Esta conexión es multifactorial, mediada por varios mecanismos biológicos interrelacionados. Además, existen factores de riesgo que pueden aumentar la vulnerabilidad al deterioro cognitivo en pacientes con ERC <sup>(5, 6)</sup>.

El deterioro cognitivo asociado a la ERC tiene un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, limitando su capacidad para realizar actividades diarias, tomar decisiones y mantener relaciones sociales. Para evaluar el estado cognitivo de estos pacientes, se utilizan diversas herramientas estandarizadas. Entre las más comunes se encuentran el Mini-Mental State Examination (MMSE)



y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA), que permiten una valoración general del estado cognitivo <sup>(7)</sup>. Sin embargo, existen otras pruebas complementarias que proporcionan una visión más detallada de distintos dominios cognitivos, como la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento como el Modified Mini-Mental State (3MS), el Clinical Dementia Rating (CDR), y la Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory delayed recall (WMS-R) <sup>(8, 9)</sup>.

### **1.1. Mecanismos biológicos subyacentes**

La relación entre la ERC y el deterioro cognitivo se debe a una serie de mecanismos biológicos interrelacionados. Entre los más relevantes se incluyen:

- **Acumulación de toxinas urémicas:** La ERC reduce la capacidad de los riñones para eliminar productos de desecho, como la urea y la creatinina. La acumulación de toxinas urémicas, como la beta-2-microglobulina y el indoxil sulfato, tiene efectos neurotóxicos directos que alteran la función sináptica, afectan la neurotransmisión y favorecen la apoptosis neuronal. Estas toxinas inducen inflamación y estrés oxidativo en el cerebro, lo que se ha relacionado con el deterioro cognitivo <sup>(10, 11)</sup>.
- **Inflamación crónica:** La ERC está asociada con un estado inflamatorio sistémico crónico que puede desencadenar una cascada de eventos inflamatorios en el sistema nervioso central. Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6, no solo contribuyen al daño neuronal, sino que también alteran los circuitos neuronales implicados en el aprendizaje y la memoria <sup>(12, 13)</sup>.
- **Disfunción endotelial:** La disfunción endotelial, común en pacientes con ERC, puede provocar aterosclerosis, hipertensión y microinfartos cerebrales, lo que afecta el flujo sanguíneo cerebral y, por ende, la función cognitiva. La isquemia cerebral resultante aumenta el riesgo de deterioro cognitivo <sup>(14)</sup>.
- **Estrés oxidativo:** En la ERC, el estrés oxidativo, producido por el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los sistemas antioxidantes provoca daño celular en el cerebro. Esto contribuye al

envejecimiento cerebral acelerado y al deterioro cognitivo, dañando las membranas celulares, proteínas y ADN neuronal <sup>(13, 15)</sup>.

- **Alteraciones en el metabolismo de la homocisteína:** Los niveles elevados de homocisteína, asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo, pueden dañar el endotelio y las neuronas, inducir inflamación y estrés oxidativo, afectando la salud cerebral en pacientes con ERC <sup>(16)</sup>.

## 1.2. Factores de riesgo y vulnerabilidad

Además de los mecanismos biológicos, otros factores pueden aumentar la vulnerabilidad al deterioro cognitivo en pacientes con ERC:

- **Factores no modificables:** Edad avanzada, sexo y genética.
- **Factores modificables:** Diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo.
- **Comorbilidades:** Enfermedades cardiovasculares, depresión y enfermedades neurodegenerativas.
- **Factores socioeconómicos:** Nivel educativo, acceso a la atención médica y condiciones de vida <sup>(15)</sup>.

## 1.3. Impacto en la calidad de vida y relevancia clínica

El deterioro cognitivo asociado con la ERC afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, limitando su capacidad para realizar tareas diarias, tomar decisiones y mantener relaciones sociales. La pérdida de funciones cognitivas puede aumentar la dependencia de los pacientes, generando una mayor carga sobre cuidadores y familiares, y teniendo un impacto económico importante en los sistemas de salud <sup>(16)</sup>.

### Impacto en la calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes con ERC se ve comprometida por el deterioro cognitivo en múltiples dimensiones:

- **Limitaciones en actividades diarias:** Los pacientes pueden tener dificultades para realizar tareas cotidianas como cocinar, manejar sus finanzas o seguir rutinas de medicación. Esto puede llevar a un mayor riesgo de complicaciones médicas y una menor adherencia al tratamiento.

- **Toma de decisiones:** El deterioro cognitivo puede afectar la capacidad del paciente para tomar decisiones adecuadas sobre su salud y tratamiento, lo que puede resultar en elecciones poco saludables o en la falta de atención médica necesaria.
- **Relaciones sociales:** La dificultad para comunicarse y participar en interacciones sociales puede llevar a un aislamiento social, afectando el apoyo emocional y la red de apoyo que es crucial para el bienestar general del paciente.
- **Dependencia aumentada:** A medida que las habilidades cognitivas disminuyen, muchos pacientes se vuelven más dependientes de cuidadores o familiares, lo que puede generar estrés emocional y financiero tanto para ellos como para sus seres queridos <sup>(17)</sup>.

#### Relevancia clínica

Entender la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo es fundamental para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas <sup>(18)</sup>. La detección temprana del deterioro cognitivo en pacientes con ERC permite implementar intervenciones proactivas que pueden mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida:

- **Estrategias de prevención:** Identificar factores de riesgo modificables, como la hipertensión y la diabetes, puede ayudar a prevenir o retrasar el deterioro cognitivo en esta población vulnerable.
- **Intervenciones terapéuticas:** La implementación de programas de rehabilitación cognitiva, terapia ocupacional y apoyo psicosocial puede ayudar a los pacientes a mantener su independencia y mejorar su calidad de vida.
- **Educación y concienciación:** Proporcionar educación a los pacientes y sus familias sobre las implicaciones del deterioro cognitivo asociado a la ERC es esencial para fomentar una mejor gestión de la salud y una mayor adherencia al tratamiento.
- **Investigación continua:** La relación entre ERC y deterioro cognitivo es un área activa de investigación. Comprender mejor los mecanismos subyacentes puede conducir al desarrollo de nuevas terapias dirigidas que aborden tanto la función renal como la cognitiva <sup>(19)</sup>.

Abordar de manera integral la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo implica no solo una comprensión profunda de los mecanismos fisiopatológicos comunes, sino también el desarrollo de enfoques clínicos interdisciplinarios centrados en la prevención, la detección temprana y la intervención. Esta perspectiva holística no solo puede mitigar el impacto del deterioro cognitivo en los pacientes con ERC, sino también optimizar su atención y bienestar a largo plazo, destacando la necesidad de integrar el componente cognitivo en las guías clínicas y en la práctica nefrológica habitual.

#### **1.4. Objetivo de la revisión sistemática**

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar si existen evidencias sobre la asociación entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores. Específicamente, se busca:

- Identificar y sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre el deterioro cognitivo y la ERC en adultos mayores.
- Identificar factores de riesgo modificables asociados con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con ERC.
- Explorar los mecanismos biológicos subyacentes que podrían explicar esta asociación.
- Evaluar el impacto del deterioro cognitivo en la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con ERC.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1. Diseño del estudio**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que garantiza la calidad y transparencia del proceso de investigación. Esta metodología permite que el estudio sea reproducible y fiable, proporcionando un marco para evaluar la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo.

## 2.2. Formulación de la pregunta de investigación

La pregunta de investigación se formuló utilizando el formato PECO (Paciente, Intervención/ Exposición, Comparación, y Outcome - resultado):

¿La enfermedad renal crónica (E) está asociada con un mayor deterioro cognitivo (O) en adultos mayores de 65 años (P), en comparación con adultos mayores sin enfermedad renal crónica (C)?

- **Paciente:** Adultos mayores de 65 años con ERC.
- **Exposición:** ERC.
- **Comparación:** Adultos mayores sin ERC.
- **Resultado:** Deterioro cognitivo, medido mediante pruebas cognitivas estandarizadas.

## 2.3. Protocolo de la revisión

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática detallado y se registró en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). Número de registro 1048376. Este protocolo incluye:

### Criterios de elegibilidad:

#### **Criterios de inclusión:**

- Diseño de los estudios incluidos: Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles y estudios de cohortes.
- Estudios con población adulta mayor de 65 años diagnosticada de ERC.
- Estudios que compararen los resultados con pacientes sin ERC.
- Estudios que incluyan resultados de deterioro cognitivo, medido mediante pruebas cognitivas estandarizadas.

#### **Criterios de exclusión:**

- Estudios que no reporten resultados sobre deterioro cognitivo o que utilicen medidas no estandarizadas.
- Estudios con alto riesgo de sesgo según herramientas estandarizadas.

- Artículos no revisados por pares o publicaciones en formato de resumen sin datos completos.

### 2.4. Fuentes de información

Se utilizaron cinco bases de datos bibliográficas principales: PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase y Web of Science. El periodo de búsqueda se delimitó estratégicamente entre octubre de 2024 y enero de 2025, con el objetivo de recuperar la evidencia científica más actualizada sobre la interacción entre la ERC y deterioro cognitivo en población geriátrica.

### 2.5. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos mencionadas anteriormente, utilizando una combinación de términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave relevantes relacionadas con la ERC, el deterioro cognitivo y la población adulta mayor (Tabla 1). La estrategia de búsqueda se aplicó a estudios publicados entre los años 2015 y 2025, con el objetivo de incluir la evidencia más actualizada y clínicamente relevante.

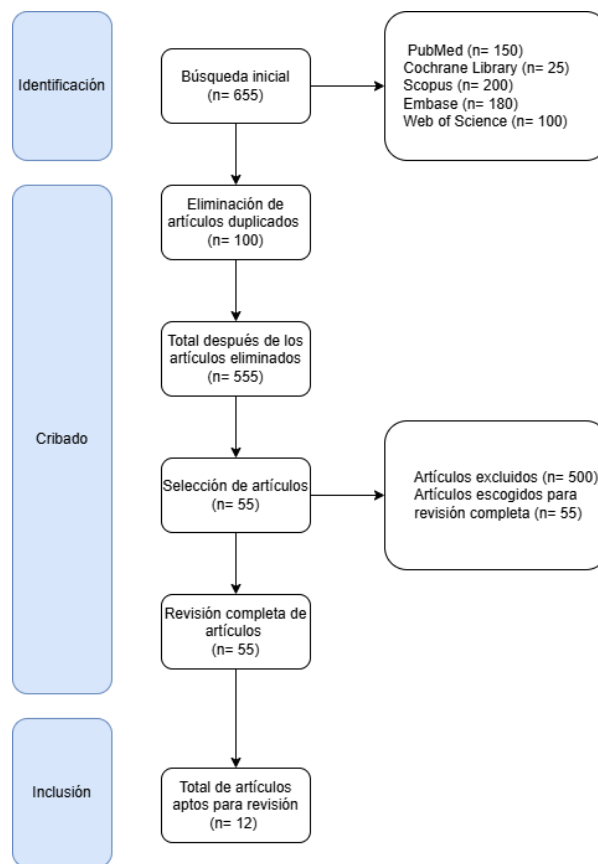
**Tabla 1. Estrategia de búsqueda.**

BASE DE DATOS	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA
PubMed	1. "Chronic Kidney Disease"[MeSH Terms] OR "Kidney Failure"[MeSH Terms] OR "Renal Insufficiency"[MeSH Terms]  2. "Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] OR "Dementia"[MeSH Terms] OR "Cognition Disorders"[MeSH Terms]  3. "Aged"[MeSH Terms] OR "Elderly"[All Fields] OR "Older Adults"[All Fields]  4. #1 AND #2 AND #3
Cochrane Library	1. MeSH descriptor: [Chronic Kidney Disease] OR [Kidney Failure]  2. MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] OR [Dementia]  3. MeSH descriptor: [Aged]  4. #1 AND #2 AND #3
Scopus	1. TITLE-ABS-KEY ("chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "kidney failure")

	2. TITLE-ABS-KEY ("cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment" OR "dementia")  3. TITLE-ABS-KEY ("elderly" OR "aged" OR "older adults")  4. #1 AND #2 AND #3
<b>Embase</b>	1. 'chronic kidney disease'/exp OR 'renal failure'/exp  2. 'cognitive dysfunction'/exp OR 'dementia'/exp  3. 'elderly'/exp OR 'aged'/exp  4. #1 AND #2 AND #3
<b>Web of Science</b>	1. TS=("Chronic Kidney Disease" OR "Kidney Failure" OR "Renal Insufficiency")  2. TS=("Cognitive Dysfunction" OR "Dementia" OR "Cognition Disorders")  3. TS=("Aged" OR "Elderly" OR "Older Adults")  4. #1 AND #2 AND #3

## 2.6. Selección de estudio

Se identificaron un total de 655 artículos a partir de la búsqueda inicial. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 12 estudios en la revisión sistemática <sup>(20-32)</sup>. Para ilustrar el proceso de selección de estudios, se incluye a continuación el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).



**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.** Se identificaron 655 registros a través de las bases de datos. Tras eliminar duplicados y realizar una evaluación por títulos, resúmenes y textos completos, se incluyeron finalmente 12 estudios en la revisión sistemática. El diagrama refleja las razones de exclusión en cada etapa del proceso, conforme a las directrices PRISMA 2020.

## 2.7. Evaluación de la calidad

Para asegurar la validez metodológica y la relevancia clínica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se aplicó una evaluación rigurosa de calidad basada en el tipo de diseño de cada investigación. Se seleccionaron un total de 12 estudios, priorizando aquellos publicados en revistas científicas con revisión por pares y con estándares internacionales reconocidos.

La calidad de los estudios observacionales (cohortes, longitudinales o transversales) fue evaluada mediante la guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), mientras que los ensayos clínicos aleatorizados fueron valorados conforme a los criterios CONSORT



(Consolidated Standards of Reporting Trials). El único reporte de caso incluido fue evaluado según los ítems de la guía CARE (Case Report Guidelines).

La evaluación consideró aspectos clave como el diseño del estudio, la validez interna y externa, el control de sesgos, la adecuación del análisis estadístico, y la pertinencia de los resultados en relación con la población objetivo: adultos mayores con enfermedad renal crónica. Esta evaluación permitió clasificar los estudios en niveles de riesgo de sesgo (bajo, moderado o alto), lo cual se refleja de forma detallada en la Tabla 3 del apartado de resultados.

## **2.8. Extracción de datos**

Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: autor, año de publicación, país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, características de los participantes, duración del seguimiento, instrumentos utilizados para evaluar la función cognitiva, resultados principales y riesgo de sesgo.

## **2.9. Síntesis de datos**

Dado que los estudios incluidos presentaban una heterogeneidad considerable en cuanto a diseño y medidas, se realizó una síntesis narrativa de los resultados. Esta síntesis permitió explorar las diferencias en la prevalencia y la progresión del deterioro cognitivo entre los pacientes con y sin ERC. La heterogeneidad observada entre los estudios impidió la realización de un metaanálisis, no obstante, la revisión proporciona una comprensión amplia de la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores.

# **3. RESULTADOS**

## **3.1. Características generales de los estudios incluidos**

Los estudios revisados abarcan una diversidad geográfica amplia, incluyendo investigaciones realizadas en Europa (Francia, Mónaco, Reino Unido, Alemania), Asia (Japón, China), y América del Norte (Estados Unidos). El tamaño muestral varió considerablemente, desde estudios de caso con solo 3 pacientes hasta ensayos clínicos y estudios de cohorte con más de 9.000 participantes.

En cuanto al diseño metodológico, predominaron los estudios de cohorte y observacionales longitudinales, aunque también se incluyeron ensayos clínicos

aleatorizados y reportes de casos. Esta diversidad metodológica permitió explorar tanto asociaciones como posibles efectos causales entre la función renal y el deterioro cognitivo.

Respecto a la evaluación cognitiva, se utilizaron diversos instrumentos, siendo los más frecuentes el MMSE, el MoCA, y el 3MS. Además, algunos estudios emplearon herramientas más específicas como la CDR, y pruebas RBMT o BADS, así como neuroimagen estructural para medir el volumen hipocampal. Esta heterogeneidad refleja el interés por capturar diferentes dominios de la función cognitiva en relación con la salud renal.

**Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.**

Título	País	Año	Diseño	Participantes	Edad	Instrumentos cognitivos	Hallazgos clave
Kidney function and cognitive decline in older adults: examining the role of neurodegeneration	Francia y Mónaco	2020	Ensayo clínico aleatorizado	1.334 adultos mayores sin demencia al inicio del estudio	>70	CDR	La TFG <60 se asoció significativamente con la progresión en la puntuación de la CDR.
Combining hemodialysis with peritoneal dialysis improves cognitive function: a three-case report	Japón	2024	Reporte de casos	3 pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal	No específica	MoCA	Mejora en MoCA tras incluir progresivamente la hemodiálisis combinada con la diálisis peritoneal en los pacientes seleccionados
Physical exercise improves cognitive function in older adults with stage 3-4 chronic kidney disease: a randomized controlled trial	Japón	2022	Ensayo clínico aleatorizado	81 adultos mayores con ERC estadio 3-4	≥65	WMS-R	Ejercicio físico supervisado mejora la función cognitiva en pacientes con ERC.

Cognitive performance is associated with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort	Francia	2023	Estudio de cohortes	3.033 pacientes con ERC	Media: 66.8	MMSE	Una menor TFG se asoció a un mayor deterioro cognitivo en pacientes con ERC
Association between the estimated glomerular filtration rate and brain atrophy in older adults	Estados Unidos	2022	Estudio de cohortes	1.596 adultos con TFG disminuida	74 ± 7	Resonancia magnética para determinar el volumen hipocampal	Una TFG leve o moderadamente reducida no se asocia a un menor volumen hipocampal.
Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease	Estados Unidos	2016	Estudio de cohortes	762 adultos con ERC	≥ 55	3MS	La anemia no se asoció con el deterioro cognitivo basal en ninguna prueba
Cognitive function and kidney disease: baseline data from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)	Estados Unidos	2017	Estudio de cohortes	2.800 adultos con ERC	Media: 68	MoCA	Una menor TFG se asoció a una peor función cognitiva global y memoria
Kidney disease, intensive hypertension treatment, and risk for dementia and mild cognitive impairment: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial	Estados Unidos	2020	Ensayo clínico aleatorizado	9.361 adultos con ERC	No específica	MoCA	Tratamiento intensivo de la hipertensión reduce el riesgo de demencia y deterioro cognitivo leve en pacientes con ERC.

Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study	Alemania	2015	Estudio longitudinal prospectivo	28 pacientes en hemodiálisis	54.9 ± 13.2	RBMT y BADS	Mejora de la función cognitiva post-diálisis
Cognitive function and 3-year mortality in the very elderly Chinese population with chronic kidney disease	China	2018	Estudio longitudinal	284 pacientes con ERC	80	MMSE	Una mayor puntuación en el MMSE se asocia a una mayor mortalidad
Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients.	Estados Unidos	2015	Estudio de cohortes	324 adultos en hemodiálisis	54.8 ± 13.3	3MS	La TFG disminuida acelera el deterioro cognitivo
Biomarkers of kidney function and cognitive ability: A Mendelian randomization study.	Reino Unido	2021	Estudio de aleatorización mendeliana	502.671 participantes de la población general (con ERC y sin ERC)	40-73 años	Batería de pruebas de la función cognitiva (velocidad de procesamiento y memoria visual)	No hay una relación causal entre los biomarcadores de la función renal y el rendimiento cognitivo

**Abreviaciones:** ERC, Enfermedad Renal Crónica; TFG, Tasa de Filtrado Glomerular; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; 3MS, Modified Mini-Mental State; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory delayed recall.

### 3.2. Asociación entre la ERC y el deterioro cognitivo

La mayoría de los estudios revisados reportaron una asociación significativa entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores. Los pacientes con ERC presentaron un mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con los participantes con función renal normal o con mejor TFG.

Los estudios de cohortes (n= 6) mostraron consistentemente que una menor TFG se asocia con un mayor deterioro cognitivo a lo largo del tiempo, en particular en dominios como la memoria, la atención y la función ejecutiva.

Por su parte, los ensayos clínicos aleatorizados (n= 3) evidenciaron que intervenciones dirigidas a mejorar la salud cardiovascular o renal, como el tratamiento intensivo de la hipertensión o el ejercicio físico supervisado, pueden tener un efecto protector sobre la función cognitiva en pacientes con ERC.

Los estudios de caso y longitudinales (n= 2) también apoyan esta relación, mostrando mejoras cognitivas tras intervenciones específicas (como la combinación de hemodiálisis con diálisis peritoneal) o incluso evaluando el impacto inmediato de una sesión de diálisis en el rendimiento cognitivo.

Además, un estudio de aleatorización mendeliana (n= 1) encontró que biomarcadores genéticos relacionados con la función renal también se asocian con un menor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento y memoria visual, lo que refuerza el componente biológico en la relación entre la función renal y la cognición.

### **3.3. Medición del deterioro cognitivo**

Los instrumentos más comunes utilizados para evaluar la función cognitiva fueron el MMSE (n= 2), el MoCA (n= 3), y el 3MS (n= 2). Los puntajes promedio en el MMSE fueron consistentemente más bajos en pacientes con ERC en comparación con los grupos control. De manera similar, en el MoCA, se registraron diferencias significativas en las puntuaciones entre los pacientes con ERC y los grupos sin la enfermedad.

### **3.4. Factores asociados al deterioro cognitivo en ERC**

Todos los estudios revisados destacaron factores específicos que contribuyen al deterioro cognitivo en pacientes con ERC, entre los que se incluyen:

- **Disminución de la TFG:** Varios estudios <sup>(20, 22, 23, 26, 30)</sup> encontraron que una menor TFG se asoció con un mayor deterioro cognitivo, especialmente en funciones ejecutivas y de memoria. Este hallazgo fue consistente en pacientes con ERC en diversas etapas, con un deterioro más marcado en aquellos con TFG <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- **Comorbilidades cardiovasculares:** La hipertensión arterial fue identificada como un factor clave asociado al deterioro cognitivo en pacientes con ERC. Este factor se mencionó en múltiples estudios <sup>(24, 28, 30)</sup>,

indicando que un control subóptimo de la presión arterial contribuye al empeoramiento de la función cognitiva.

- **Disminución de la masa hipocampal:** Se observó que una reducción leve o moderada de la TFG no estaba asociada con una menor masa hipocampal, sugiriendo que los efectos del deterioro cognitivo podrían no siempre estar relacionados con la atrofia cerebral en estadios tempranos de la ERC <sup>(23)</sup>.
- **Estadio de la ERC:** Los estudios indicaron que los pacientes en estados avanzados (estadios 4 y 5) de ERC experimentaron un deterioro cognitivo más pronunciado en comparación con aquellos en estadios más tempranos (1-3). En particular, en el estudio “Physical exercise improves cognitive function in older adults with stage 3-4 chronic kidney disease: a randomized controlled trial” sobre el ejercicio físico, se observó que los pacientes en estadios avanzados de la ERC presentaban mayores dificultades cognitivas, aunque la intervención de ejercicio mejoró notablemente sus puntajes cognitivos <sup>(24)</sup>.
- **Tratamientos de diálisis:** El tipo de tratamiento de diálisis también influyó en la función cognitiva. En el estudio “Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study”, se encontró que los pacientes en hemodiálisis mostraron una mejora cognitiva post-diálisis, lo que sugiere que la diálisis podría tener un efecto restaurador, aunque esto podría depender de factores adicionales como el manejo de la inflamación <sup>(29)</sup>.

### 3.5. Calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada utilizando guías reconocidas, de acuerdo con el diseño de cada uno: STROBE para estudios observacionales, CONSORT para ensayos clínicos aleatorizados y CARE para el reporte de caso. Esta evaluación contempló aspectos clave como el tipo de diseño, la validez interna y externa, el control de sesgos, la calidad del análisis estadístico y la aplicabilidad clínica.

Seis estudios fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo, destacando por un diseño robusto, muestras adecuadas y análisis controlado de confusores. Cuatro

estudios mostraron riesgo moderado, con limitaciones como falta de cegamiento, escaso detalle metodológico o deficiencias en la presentación de resultados. Dos investigaciones fueron catalogadas con alto riesgo de sesgo: un estudio de aleatorización mendeliana con limitaciones para establecer causalidad directa y un reporte de caso sin posibilidad de generalización.

La mayoría de los estudios incluidos presentan una calidad metodológica alta o moderada, lo que refuerza la confiabilidad de los hallazgos y su relevancia para la comprensión de la relación entre la enfermedad renal crónica y el deterioro cognitivo en adultos mayores.

**Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo en los estudios incluidos.**

Título completo del estudio	Diseño del estudio	Herramienta de evaluación	Riesgo de sesgo	Observaciones
Kidney function and cognitive decline in older adults: examining the role of neurodegeneration	Ensayo clínico aleatorizado	CONSORT	Bajo	Aleatorización clara, control de confusores, seguimiento adecuado.
Combining hemodialysis with peritoneal dialysis improves cognitive function: a three-case report	Reporte de casos	CARE	Alto	Muestra muy reducida, sin generalización posible.
Cognitive performance is associated with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort	Estudio de cohortes	STROBE	Bajo	Análisis multivariado robusto, cohorte amplia.
Association between the estimated glomerular filtration rate and brain atrophy in older adults	Estudio de cohortes	STROBE	Moderado	Falta información sobre criterios de exclusión y seguimiento.
Physical exercise improves cognitive function in older adults with stage 3-4 chronic kidney disease: a randomized controlled trial	Ensayo clínico aleatorizado	CONSORT	Bajo	Intervención claramente definida, resultados significativos.
Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease	Estudio de cohortes	STROBE	Moderado	Limitaciones en el control de variables confusoras.
Cognitive function and kidney disease: baseline data from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)	Estudio de cohortes	STROBE	Moderado	Cohorte relevante, pero pobre descripción metodológica.
Kidney disease, intensive hypertension treatment, and risk for dementia and mild cognitive impairment: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial	Ensayo clínico aleatorizado	CONSORT	Bajo	Diseño robusto, intervención bien descrita.

Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study	Estudio prospectivo	STROBE	Moderado	Tamaño muestral pequeño, pero adecuada recolección de datos.
Cognitive function and 3-year mortality in the very elderly Chinese population with chronic kidney disease	Estudio longitudinal	STROBE	Bajo	Diseño bien estructurado, muestra representativa.
Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients	Estudio de cohortes	STROBE	Moderado	Diseño adecuado, sin detalles sobre pérdidas de seguimiento.
Biomarkers of kidney function and cognitive ability: A Mendelian randomization study	Aleatorización mendeliana	Adaptado de STROBE	Alto	No permite establecer causalidad directa, aunque robusto genéticamente.

### 3.6. Heterogeneidad entre los estudios

Aunque todos los estudios revisados reportaron una asociación entre la ERC y el deterioro cognitivo, existió una notable heterogeneidad en varios aspectos metodológicos y contextuales. Las principales fuentes de heterogeneidad incluyeron:

- **Definición de ERC:** Los estudios utilizaron diferentes umbrales de la TFG para definir la ERC, lo que afectó la comparabilidad de los resultados. Algunos estudios consideraron una TFG menor de 60 ml/min para diagnosticar ERC, mientras que otros no especificaron umbrales exactos de TFG. Esta variabilidad en las definiciones de ERC podría haber influido en los hallazgos relacionados con el deterioro cognitivo.
- **Métodos para evaluar el deterioro cognitivo:** Se emplearon diversos instrumentos para evaluar la función cognitiva, lo que también contribuyó a la heterogeneidad. El MMSE fue utilizado en dos estudios, mientras que el MoCA se empleó en tres estudios. Además, se usaron herramientas más específicas como el 3MS, el CDR, y en algunos casos, pruebas neuropsicológicas como el WMS-R y el RBMT. Las diferencias en las herramientas de evaluación pueden haber influido en los resultados obtenidos en cuanto a la magnitud del deterioro cognitivo.
- **Duración del seguimiento:** La duración del seguimiento también varió considerablemente entre los estudios, lo que afectó la interpretación de



los resultados a largo plazo. Mientras que algunos estudios, como "Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study" sobre los efectos de una sesión de diálisis en la función cognitiva tuvieron un seguimiento más corto (solo unas semanas)<sup>(29)</sup>, otros estudios, como "Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients" en pacientes en hemodiálisis, realizaron seguimientos de hasta 10 años<sup>(31)</sup>. Este rango de duraciones complicó la comparación directa de los resultados, ya que los efectos a corto plazo de la ERC en la función cognitiva podrían diferir significativamente de los efectos observados en estudios con seguimientos más largos.

### **3.7. Síntesis narrativa de los hallazgos**

En conjunto, los estudios analizados confirman que la ERC se asocia significativamente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores. Esta relación fue evidenciada tanto en cohortes poblacionales amplias como en ensayos clínicos aleatorizados, y se manifestó a través de múltiples dominios cognitivos, especialmente en funciones ejecutivas, memoria y velocidad de procesamiento.

Los pacientes con ERC avanzada o con TFG reducida ( $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) mostraron un mayor grado de deterioro cognitivo, con progresión más acelerada. Además, se evidenció que la función cognitiva mejora con ciertos abordajes terapéuticos, como el ejercicio físico supervisado o la combinación de hemodiálisis con diálisis peritoneal en casos seleccionados, lo que sugiere que intervenciones específicas pueden modular positivamente el deterioro cognitivo.

También se identificaron factores genéticos y biomarcadores renales que podrían influir en el rendimiento cognitivo. En el estudio "Biomarkers of kidney function and cognitive ability: A Mendelian randomization study", se encontró que mayores niveles genéticos de biomarcadores renales estaban asociados a un peor desempeño en velocidad de procesamiento y memoria visual, lo que sugiere un posible vínculo biológico directo entre función renal y cognición<sup>(32)</sup>.

Los hallazgos refuerzan la importancia de una intervención temprana y multidimensional en pacientes con ERC, abordando no solo la función renal sino

también factores cardiovasculares, estilo de vida y comorbilidades, con el fin de reducir la carga cognitiva asociada a esta condición.

## **4. DISCUSIÓN**

La relación entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores representa un área de creciente relevancia tanto en la investigación médica como en la salud pública. Esta revisión sistemática ha permitido identificar patrones consistentes que respaldan una asociación significativa entre la ERC y el deterioro cognitivo, pero también ha evidenciado la complejidad multifactorial de esta relación.

### **4.1. Hallazgos principales**

Los estudios incluidos en esta revisión proporcionan evidencia consistente y robusta de que los pacientes con ERC tienen un riesgo elevado de experimentar deterioro cognitivo, y en algunos casos, demencia. Este hallazgo es coherente con la hipótesis de que una función renal comprometida puede tener un impacto negativo sobre la función cerebral, tanto por mecanismos vasculares como neurotóxicos <sup>(20, 21)</sup>.

Aunque todos los estudios apuntan hacia esta asociación, existe una considerable heterogeneidad en los diseños metodológicos, las características de las poblaciones estudiadas y los instrumentos utilizados para evaluar la cognición. Se utilizaron escalas diversas como el MMSE, MoCA, 3MS, CDR, y herramientas neuropsicológicas más específicas como la RBMT, BADS o WMS-R, lo cual, si bien enriquece la perspectiva, también introduce variaciones que dificultan comparaciones directas <sup>(22, 23)</sup>. Sin embargo, la tendencia general es clara: existe una relación positiva entre la disminución de la función renal y el deterioro cognitivo <sup>(24, 25)</sup>.

Un hallazgo particularmente relevante es que los pacientes con ERC en estadios avanzados, especialmente aquellos en hemodiálisis o diálisis peritoneal, presentan un mayor deterioro cognitivo que aquellos en estadios tempranos <sup>(26, 27)</sup>. Esto puede explicarse por la acumulación de toxinas urémicas como la urea y la creatinina, que poseen posibles efectos neurotóxicos. A esto se suma el daño vascular crónico, característico de la ERC, que puede comprometer el flujo

sanguíneo cerebral y contribuir al deterioro de funciones como la memoria, el razonamiento o la atención <sup>(28, 29)</sup>.

No obstante, algunos estudios también observaron déficits cognitivos en estadios tempranos de ERC, incluso en pacientes con TFG ligeramente reducida <sup>(30, 31)</sup>. Por ejemplo, en el estudio de “Biomarkers of kidney function and cognitive ability: A Mendelian randomization study” sugieren que incluso biomarcadores genéticos renales elevados se asocian con déficits sutiles en la velocidad de procesamiento y memoria visual, lo que implica que el deterioro cognitivo podría comenzar en fases más precoces de lo que habitualmente se sospecha <sup>(32)</sup>.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estrategias preventivas y de diagnóstico temprano, integrando la evaluación cognitiva sistemática dentro del manejo rutinario de los pacientes con ERC, incluso desde fases iniciales. Además, las intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio físico supervisado o el ajuste de las modalidades de diálisis, han mostrado efectos beneficiosos sobre la función cognitiva, sugiriendo posibles líneas terapéuticas complementarias a explorar en el futuro <sup>(33, 34)</sup>.

#### **4.2. Factores asociados y comorbilidades**

Los resultados de esta revisión confirman que existen factores adicionales que influyen en la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo, actuando como comorbilidades o moduladores del riesgo. Entre los más relevantes se encuentran la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, y diversas enfermedades cardiovasculares <sup>(35 – 37)</sup>.

Un tratamiento intensivo para controlar la presión arterial se asoció con una reducción del riesgo de demencia y deterioro cognitivo leve. Del mismo modo, enfermedades como la diabetes y la aterosclerosis —altamente prevalentes en pacientes con ERC— también aparecen implicadas en el compromiso cognitivo a través de mecanismos vasculares compartidos <sup>(23, 25)</sup>.

Además, varios estudios subrayan que la anemia —una complicación común en la ERC— puede desempeñar un papel importante. Si bien un estudio no encontró una asociación directa entre anemia y deterioro cognitivo basal <sup>(31)</sup>, otros resultados sugieren que la disminución del transporte de oxígeno cerebral podría

influir negativamente en la función cognitiva, especialmente en pacientes en estadios avanzados de ERC<sup>(30)</sup>.

Otro factor que emerge como relevante es la fragilidad y su relación con el rendimiento cognitivo. En el estudio sobre pacientes incidentes en hemodiálisis, se observó que aquellos con mayor fragilidad presentaban un deterioro cognitivo más acelerado, destacando el impacto que el estado funcional general tiene sobre la salud cerebral en esta población.

Por último, aunque la depresión no fue abordada de forma explícita en todos los estudios de la tabla, varios trabajos de la literatura coinciden en que este trastorno emocional es frecuente en personas con ERC, y su presencia se asocia a peor rendimiento cognitivo, menor adherencia al tratamiento, y mayor vulnerabilidad neuropsicológica. Esta interacción entre factores emocionales, comorbilidades crónicas y deterioro cognitivo refuerza la necesidad de un enfoque clínico integral y multidisciplinario<sup>(24, 36)</sup>.

#### **4.3. Implicaciones para la práctica clínica**

Los hallazgos de esta revisión destacan la importancia de adoptar un enfoque integral y multidisciplinario en el manejo clínico de pacientes con ERC, más allá del control exclusivo de la función renal. Diversos estudios incluidos en esta revisión evidencian que el deterioro cognitivo es frecuente en esta población, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad, y puede progresar si no se detecta y aborda oportunamente<sup>(20, 23, 25, 26)</sup>.

Por lo tanto, los profesionales de la salud deben incluir evaluaciones cognitivas periódicas como parte del seguimiento rutinario en pacientes con ERC, particularmente en aquellos con comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular o anemia, que aumentan el riesgo de deterioro cognitivo. Herramientas como el MoCA, MMSE o 3MS han sido utilizadas con éxito en los estudios analizados y pueden ser aplicadas de forma práctica en entornos clínicos.

La evidencia sugiere que algunas intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio físico supervisado o la optimización del tipo de diálisis, pueden tener un impacto positivo sobre la función cognitiva. Si bien estos resultados son

prometedores, aún se requiere investigación adicional que confirme su eficacia a gran escala y en poblaciones más diversas.

Otro punto clave es la educación dirigida tanto a los pacientes como a sus cuidadores. El deterioro cognitivo puede comprometer la adherencia al tratamiento, la toma de decisiones y la capacidad de comprender instrucciones médicas. Por ello, es fundamental que los equipos clínicos comuniquen la información de forma clara, accesible y adaptada al nivel cognitivo del paciente, además de ofrecer soporte psicoeducativo continuo.

#### **4.4. Limitaciones de la revisión**

A pesar de que esta revisión proporciona una visión integral y actualizada de la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo, existen varias limitaciones importantes que deben considerarse al interpretar los hallazgos.

En primer lugar, la heterogeneidad de los estudios incluidos —en términos de diseño, criterios de inclusión, duración del seguimiento y herramientas utilizadas para medir la cognición y la función renal— impidió la realización de un metaanálisis. Esto limita la posibilidad de establecer conclusiones cuantitativas sólidas respecto a la magnitud exacta de la asociación entre ambas condiciones.

Además, existieron variaciones importantes en la definición y clasificación de la ERC, ya que algunos estudios utilizaron diferentes umbrales de TFG o criterios bioquímicos específicos, mientras que otros incluyeron pacientes con ERC en diálisis, y algunos diferenciaron por estadio. De igual modo, la evaluación cognitiva no fue uniforme: se utilizaron desde escalas breves como el MMSE, MoCA o 3MS, hasta evaluaciones más complejas como WMS-R, RBMT, BADS o incluso neuroimagen. Esta disparidad introduce sesgos potenciales y reduce la comparabilidad directa entre estudios.

Otro aspecto que considerar es que varios estudios fueron de tipo observacional (principalmente cohortes o longitudinales), lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales firmes entre la disminución de la función renal y el deterioro cognitivo. Aunque algunos ensayos clínicos aleatorizados aportan evidencia más sólida, son escasos y en muchos casos con muestras pequeñas o poblaciones muy específicas.

También es relevante mencionar que pocos estudios diferenciaron claramente entre los distintos tipos de deterioro cognitivo, como la demencia vascular, Alzheimer u otros síndromes neurocognitivos. Esta falta de especificidad dificulta la identificación de mecanismos fisiopatológicos concretos y puede enmascarar diferencias relevantes en los subtipos de deterioro asociados a la ERC.

Por último, aunque se seleccionaron artículos con alta calidad metodológica y publicados en revistas de impacto, no se descarta la posibilidad de sesgo de publicación, especialmente hacia resultados positivos.

Estas limitaciones refuerzan la necesidad de más estudios longitudinales, multicéntricos y con metodologías homogéneas, que permitan evaluar la evolución del deterioro cognitivo en relación con la progresión de la ERC, así como el impacto de diferentes intervenciones preventivas o terapéuticas.

#### **4.5. Direcciones futuras de investigación**

Para profundizar en la comprensión de la relación entre la ERC y el deterioro cognitivo, es crucial impulsar estudios longitudinales de gran escala que permitan evaluar a los pacientes a lo largo del tiempo. Si bien algunos estudios incluidos en esta revisión ofrecieron información prospectiva, aún existe una escasez de evidencia que vincule claramente la progresión de la ERC con el curso del deterioro cognitivo a largo plazo. Este tipo de estudios permitiría determinar relaciones temporales y causales más precisas entre ambas condiciones.

Además, se requiere avanzar en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que vinculan la función renal disminuida con las alteraciones neurocognitivas. Estudios como el de la aleatorización mendeliana, abren nuevas vías para explorar la relación genética entre biomarcadores renales (como la creatinina o la cistatina C) y el rendimiento cognitivo, incluyendo dominios como la memoria visual y la velocidad de procesamiento <sup>(32)</sup>. La identificación de biomarcadores predictivos específicos podría ser clave para la detección temprana y estratificación del riesgo en pacientes con ERC.

Asimismo, se necesitan investigaciones que evalúen la efectividad de distintas intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, sobre la cognición en personas con ERC. Algunos estudios recientes han mostrado resultados

prometedores <sup>(22, 27, 28)</sup>. No obstante, estos hallazgos deben ser validados en muestras más amplias y representativas, así como comparados con otras estrategias terapéuticas.

Finalmente, dado que la población con ERC está envejeciendo, los futuros ensayos clínicos y estudios de intervención deberán enfocarse en adultos mayores, considerando su vulnerabilidad y carga de comorbilidades. Las investigaciones deben incluir enfoques multidisciplinarios que integren la nefrología, la neurología, la geriatría y la salud mental, a fin de diseñar estrategias de prevención y tratamiento que preserven la función cognitiva y mejoren la calidad de vida de esta población.

## 5. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática evidencia la existencia de una asociación significativa entre la ERC y el deterioro cognitivo en adultos mayores, destacando su creciente relevancia tanto en la práctica clínica como en las estrategias de salud pública. A partir del análisis de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se pueden establecer las siguientes conclusiones clave:

- **La ERC como factor de riesgo para el deterioro cognitivo:** Los pacientes con ERC —especialmente aquellos en estadios avanzados o sometidos a diálisis— presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Algunos estudios también muestran alteraciones cognitivas en fases más tempranas de la enfermedad, lo que enfatiza la importancia de detecciones precoces y monitoreo continuo.
- **Interacción entre mecanismos renales y neurocognitivos:** Factores fisiopatológicos como la acumulación de toxinas urémicas, la inflamación sistémica, y el desequilibrio del metabolismo calcio-fósforo podrían contribuir al deterioro cerebral. Aunque aún se requiere mayor evidencia, estos factores podrían estar implicados en procesos como la atrofia hipocampal y otras alteraciones neuroestructurales.
- **Impacto de las comorbilidades:** La hipertensión, diabetes, anemia, depresión y enfermedad cardiovascular son moduladores importantes del deterioro cognitivo en pacientes con ERC. Esto refuerza la necesidad de un

abordaje integral y multidisciplinario, que atienda simultáneamente los componentes renales, cardiovasculares, metabólicos y neuropsicológicos.

- **Importancia de las intervenciones terapéuticas y preventivas:** Intervenciones como el ejercicio físico o la optimización del tratamiento dialítico pueden tener efectos positivos sobre la función cognitiva. Aunque los resultados son preliminares, estos hallazgos abren nuevas vías de intervención que deben ser evaluadas en poblaciones más amplias y diversos contextos clínicos.
- **Necesidad de más investigación estructurada:** La heterogeneidad observada en los estudios incluidos —en cuanto a diseño, instrumentos de medición y población— representa una limitación, pero también una oportunidad. Futuros estudios longitudinales, con metodologías homogéneas y centrados en biomarcadores específicos, son esenciales para dilucidar los mecanismos causales y evaluar la efectividad de estrategias clínicas orientadas a preservar la función cognitiva en esta población vulnerable.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2020;10(4):e1–159.
2. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and kidney function. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1325–44.
3. World Health Organization. Dementia. Key facts [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>



4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3):189-198.
6. Kurella Tamura M, Goldstein BA. Cognitive impairment in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2018; 93(3): 546-557.
7. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. The association between kidney disease and cognitive impairment: a study of the NHANES III cohort. *Kidney Int.* 2004; 65(2): 1044-1049.
8. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474-482. doi: 10.1159/000338135.
9. Sweeney MD, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: From physiology to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19(3): 178-189.
10. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006;67(2):216-223. doi:10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.
11. Vaziri ND, Zhao Y, Zhang L. Uremic toxins and cognitive function in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93(5): 1146-1153.
12. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007; 298(14):1685-1687. doi: 10.1001/jama.298.14.1685.
13. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, Rana DS, Taneja V, Bhargava V. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract.* 2021 Jun;40(2):183-193. doi: 10.23876/j.krcp.20.163. Epub 2021 May 26. PMID: 34078023; PMCID: PMC8237115.
14. Pu J, Jiang Z, Wu W, Li L, Zhang L, Li Y, Liu Q, Ou S. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e020633. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020633.

15. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-level socioeconomic status and the risk of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1): 187-195.
16. Berger I, Wu S, Masson P, Kelly PJ, Duthie FA, Whiteley W, et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):206. doi:10.1186/s12916-016-0745-9.
17. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):353-363. doi:10.1681/ASN.2012050536.
18. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, Walter LC et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10):2758-2765. doi: 10.1681/ASN.2007040422.
19. Davey A, Elias MF, Robbins MA, Seliger SL, Dore GA. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1810-1819. doi:10.1093/ndt/gfs470.
20. McAdams-DeMarco MA, Tan J, Salter ML, Gross A, Meoni LA, Jaar BG et al. Frailty and cognitive function in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2181-2189. doi:10.2215/CJN.01960215.
21. Guerville F, De Souto Barreto P, Coley N, Andrieu S, Mangin JF, Chupin M, et al. Kidney function and cognitive decline in older adults: examining the role of neurodegeneration. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(3):651-9. doi:10.1111/jgs.16954.
22. Maruki T, Nakayama T, Morimoto K, Uchiyama K, Washida N, Mitsuno R, et al. Combining hemodialysis with peritoneal dialysis improves cognitive function: a three-case report. *CEN Case Rep.* 2024;13(6):517-21. doi:10.1007/s13730-024-00880-4.
23. Pépin M, Levassort H, Boucquemont J, Lambert O, Alencar de Pinho N, Turinici M, et al. Cognitive performance is associated with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: results from the

- CKD-REIN cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):457-66. doi:10.1136/jnnp-2022-330347.
24. Grasing M, Sharma P, Lepping RJ, Honea R, Burns JM, Brooks WM, et al. Association between the estimated glomerular filtration rate and brain atrophy in older adults. *Am J Nephrol*. 2022;53(2-3):176-81. doi:10.1159/000521892.
  25. Otobe Y, Yamada M, Hiraki K, Onari S, Taki Y, Sumi H, et al. Physical exercise improves cognitive function in older adults with stage 3-4 chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol*. 2021;52(12):929-39. doi:10.1159/000520230.
  26. Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, Go AS, Seliger SL, Kusek JW, et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17:13. doi:10.1186/s12882-016-0226-6.
  27. Weiner DE, Gaussoin SA, Nord J, Auchus AP, Chelune GJ, Chonchol M, et al. Cognitive function and kidney disease: baseline data from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):357-67. doi:10.1053/j.ajkd.2017.04.021.
  28. Kurella Tamura M, Gaussoin SA, Pajewski NM, Chelune GJ, Freedman BI, Gure TR, et al. Kidney disease, intensive hypertension treatment, and risk for dementia and mild cognitive impairment: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2122-32. doi:10.1681/ASN.2020010038.
  29. Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M, Mohr P, et al. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(6):987-93. doi:10.1093/ndt/gfv213.
  30. Bai K, Pan Y, Lu F, Zhao Y, Wang F, Zhang L. Cognitive function and 3-year mortality in the very elderly Chinese population with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2055-2060. doi:10.2147/CIA.S173696.
  31. McAdams-DeMarco MA, Tan J, Salter ML, Gross A, Meoni LA, Jaar BG, Kao WH, Parekh RS, Segev DL, Sozio SM. Frailty and cognitive function in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2181-2189. doi:10.2215/CJN.01960215.

32. Richard EL, McEvoy LK, Cao SY, Oren E, Alcaraz JE, LaCroix AZ, Salem RM. Biomarkers of kidney function and cognitive ability: A Mendelian randomization study. *J Neurol Sci.* 2021;430:118071. doi:10.1016/j.jns.2021.118071.
33. Manjunath G, et al. Level of kidney function as a risk factor for cognitive impairment in the elderly. *Am J Med.* 2007;120(4):340–6.
34. Khatri M, Nickolas TL. Uremia and cognitive decline: Is there a role for vascular dysfunction? *Kidney Int.* 2015;87(3):499–501.
35. Zhang R, et al. The impact of dialysis modality on cognitive function in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(7):701–8.
36. Elias MF, et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning: The Maine-Syracuse Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2436–42.
37. Kang S, et al. Serum homocysteine levels are associated with cognitive impairment in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(8):867–72.