



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DEL TRABAJO:

***“Asociación entre la función renal normal estimada por la ecuación HUGE (Hematocrit, Blood Urea, Gender) y el desempeño cognitivo en adultos mayores”***

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

**PRESENTA:**

DR. BRENDA PÉREZ CERPA

**TUTOR:**

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***“Asociación entre la función renal normal estimada por la ecuación HUGÉ (Hematocrit, Blood Urea, Gender) y el desempeño cognitivo en adultos mayores”***

---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
MÉDICO INTERNISTA Y EPIDEMIÓLOGO CLÍNICO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

---

DRA. SARA AGUILAR NAVARRO  
MÉDICO INTERNISTA Y GERIATRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GERIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

---

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES  
MÉDICO INTERNISTA Y GERIATRA  
JEFE DEL SERVICIO DE GERIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## ÍNDICE

## PÁGINAS

1. Introducción.....	4
2. Marco Teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	10
4. Justificación.....	11
5. Objetivo.....	12
6. Material y métodos.....	14
7. Resultados.....	18
8. Discusión.....	23
9. Conclusión.....	26
10. Bibliografía.....	27

## INTRODUCCION |

La función renal disminuye con la edad y cada vez hay mayor evidencia de que incluso su disminución leve se asocia con un aumento del riesgo de morbimortalidad de origen cardio y cerebrovascular. Evidencia previa ha mostrado una asociación entre la presencia de enfermedad renal y deterioro cognitivo; sin embargo, esos estudios no consideran que la función renal aparentemente disminuida en los adultos mayores pudiera deberse sólo a cambios considerados como normales por el envejecimiento del riñón más que a la presencia de alguna patología renal. Por lo tanto, hasta el momento no es claro el papel de este confusor (principalmente debido a una falta de especificidad de los métodos para evaluar la función renal) y no se sabe si la función renal “normal para la edad” está, efectivamente, asociada con el desempeño cognitivo de los ancianos. Desde el punto de vista fisiológico, el proceso de envejecimiento se caracteriza por una disminución de la tasa de filtración renal; sin embargo, a pesar de este decremento, el riñón mantiene la homeostasis aún en las personas adultas mayores sanas.

La presente investigación propone determinar si la función renal “normal” de adultos mayores (determinada a través de la ecuación HUGÉ, validada para este propósito) está asociada con un buen desempeño cognitivo evaluado con pruebas de la función cognitiva global. La ecuación de HUGÉ ofrece un método de fácil acceso y bajo costo para poder discernir entre la presencia de enfermedad renal crónica real y la disminución de la tasa de filtración glomerular por el envejecimiento basado en el hematocrito, niveles de urea plasmática y género, teniendo mayor especificidad, en pacientes mayores de 70 años, que otros métodos como el MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Para ello, se realizó un estudio transversal en pacientes adultos mayores donde se aplicó la ecuación de HUGÉ. Del mismo modo, los participantes son fueron sometidos a una evaluación cognitiva global como parte de su evaluación geriátrica en la que se incluyó el Mini-Mental y la prueba de reloj, proponiendo que una función renal apropiada para la edad se reflejaría también en un adecuado desempeño cognitivo.

## MARCO TEÓRICO

Con el aumento de la esperanza de vida se ha llevado un cambio en la dinámica de la sociedad; en México, se espera un aumento progresivo en la esperanza de vida siendo de 73.9 años en 2010 y proyectándose 79.4 años en 2050, por lo que se estima que los adultos mayores conformarán cerca de 28% de la población. Con lo anterior, el impacto de las comorbilidades y la discapacidad serán de importancia debido a la repercusión en la calidad de vida, así como en incremento de costos tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. <sup>(1,2)</sup>

El proceso de envejecimiento parece estar impulsado por los cambios progresivos a través del tiempo que se van acumulando en las diferentes células y tejidos. Es un proceso continuo que inicia de manera temprana de la vida, el cual es complejo e involucra múltiples mecanismos a diferentes niveles. Por ejemplo, en el sistema cardiovascular hay cambios atribuidos al paso del tiempo tales como un aumento de la rigidez vascular lo que a su vez provoca aumento de la presión sistólica y la presión de pulso, aumento de la impedancia de la eyección cardiaca; existe también aumento de la rigidez miocárdica, disminución de la respuesta a la estimulación adrenérgica, disfunción endotelial así como disminución de la función del nodo. <sup>(3,4)</sup> Dentro de los cambios en el sistema respiratorio hay una disminución de los flujos espiratorios máximos, aumento de la capacidad residual funcional y del volumen residual, disminución de la capacidad vital pero una capacidad pulmonar total estable, disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, aumento de la reactividad de las vías respiratorias, entre otros. <sup>(5)</sup>

Existe también disminución de la reserva fisiológica para mantener el balance hídrico ya que en esta regulación influyen varios sistemas y respuestas como la percepción de la sed, la regulación endócrina, la función renal y adecuada respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que dependen de los cambios hemodinámicos a nivel sistémico. <sup>(6)</sup>

En el caso de la función renal, esta se ve disminuida con la edad y cada vez hay mayor evidencia de que incluso una disminución leve de su función se asocia con un aumento

del riesgo de la aparición de enfermedades cardiovasculares así como de eventos cerebrovasculares. Aunque actualmente sabemos que existe una asociación bien establecida entre la presencia de enfermedad renal y el desarrollo de deterioro cognitivo, sobre todo cuando existen factores de riesgo cardiovascular, hasta el momento no se ha determinado si la función renal aparentemente disminuida, pero que se considera “normal para la edad”, está también asociada con cambios del desempeño cognitivo.<sup>(7,8)</sup>

Desde el punto de vista fisiológico, el proceso de envejecimiento renal se caracteriza por una disminución de la tasa de filtración renal; sin embargo, a pesar de este decremento, el riñón mantiene la homeostasis en las personas adultas mayores sanas. En promedio, el flujo renal disminuye cerca del 10% por década, siendo alrededor de los 30 años cuando la tasa de filtración glomerular comienza a disminuir de manera persistente a razón de 1 ml/min/año mientras que entre los 70-100 años, la disminución suele ser de 1.05 ml/min/año. Debido a que existe una pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento, la producción de creatinina (dependiente del tejido muscular) se encuentra reducida; sin embargo, los niveles séricos de creatinina permanecen dentro de rangos normales debido a la disminución concomitante en la tasa de filtrado glomerular. La coexistencia de ambos cambios explica niveles normales de creatinina en el adulto mayor a pesar del decremento esperado en la tasa de filtrado glomerular asociado al envejecimiento renal.

Esta disminución de la filtración glomerular se acompaña además del aumento de la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes, ocurriendo de manera independiente del gasto cardíaco o de la disminución de la masa renal. Se piensa que estos cambios disminuyen la capacidad de respuesta al incremento o disminución de líquidos y electrolitos ante un insulto.<sup>(9)</sup> Por otro lado, métodos tales como la resonancia magnética funcional muestran disminución de la capacidad de modular la oxigenación de la médula renal por lo que existe susceptibilidad para falla renal aguda de origen isquémico.<sup>(10)</sup> En síntesis, todos estos cambios comentados son vistos en un riñón relativamente sano y atribuibles al paso del tiempo, lo que explicarían la presencia de un aparente deterioro de la función renal (al usar indicadores tradicionales) en ausencia de enfermedad renal crónica.

Por otro lado, los cambios en el sistema nervioso central asociados con la edad aumentan la vulnerabilidad de los vasos que irrigan al cerebro secundario a la aterosclerosis y arteriosclerosis, lo que confiere susceptibilidad a su oclusión y ruptura. La reducción de la perfusión cerebral en ausencia de un evento vascular puede jugar un rol en las alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento. La disminución del flujo cerebral disminuye con la edad avanzada y se acompaña por la disminución de la tasa metabólica del oxígeno y el uso de glucosa. Estos cambios son el resultado de las modificaciones celulares y moleculares incluyendo el daño oxidativo a las células endoteliales vasculares y a la respuesta inflamatoria en la cual los macrófagos pueden penetrar a la barrera hematoencefálica.<sup>(11,12)</sup> El polimorfismo de la apolipoproteína E épsilon 4 está relacionado con aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer; se especula que el colesterol en el sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer propiciando la formación y/o deposición de amiloide A $\beta$ , o únicamente como riesgo cerebrovascular, inflamación local y modificando el metabolismo de la proteína Tau.<sup>(13)</sup> Esta asociación sugiere que los cambios vasculares a nivel del sistema nervioso central asociados con la edad pueden ser una contribución al proceso neurodegenerativo de enfermedades como el Alzheimer.

Se han descrito asociaciones entre la tasa de filtrado glomerular y el desempeño cognitivo. En el caso de la enfermedad renal crónica donde se describe una elevación de biomarcadores inflamatorios y de los niveles de homocisteína, disminución de la hemoglobina, alteraciones metabólicas como hiperparatiroidismo secundario, por mencionar algunas, se han asociado a desenlaces como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y alteraciones cognitivas.<sup>(14,15,16,17,18)</sup> Existen estudios donde se ha reportado una asociación entre una menor tasa de filtrado glomerular y mayor declive en el desempeño cognitivo a través del tiempo manifestado por cambios en habilidades cognitivas específicas tales como memoria episódica, semántica y memoria de trabajo.<sup>(19)</sup>

La evidencia descrita en los párrafos anteriores es sugerente de que hay una asociación entre ambos sistemas y que, en consecuencia, podría haber una vía fisiopatológica común para el desarrollo de deterioro de la función renal y la disfunción

cognitiva en los adultos mayores asociada a la edad, no sólo la vía fisiopatológica propuesta en relación a falla renal crónica establecida.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la literatura existente, se tiene la evidencia de que hay una asociación entre la enfermedad renal crónica y la afectación del estado cognitivo, incluso la disminución leve de la función renal está asociada con cambios en las funciones mentales superiores. Actualmente, para diferenciar entre la función renal normal de las personas de 70 años y más y la enfermedad renal crónica, se ha propuesto la aplicación de la “ecuación de HUGÉ”.<sup>(20)</sup> Esta ecuación propone una alternativa de la estimación de la función renal en los ancianos ya que el simple resultado del cálculo de la tasa de filtración glomerular no siempre discrimina entre la presencia de una enfermedad renal o no. La ecuación de HUGÉ es la siguiente:

$$L = 2.505458 - (0.264418 \times \text{Hematocrito}) + (0.118100 \times \text{Urea}) [+ 1.383960 \text{ si hombre}]$$

A partir de los resultados de esta ecuación, si L es menor que “0” indica que la persona NO tiene enfermedad renal crónica y, por el contrario, si es mayor que “0” indica que SÍ cursa con enfermedad renal crónica. La ecuación se comporta de manera similar a otros métodos convencionales como MDRD y CKD-EP, y esto se demostró ya que, al aplicar la ecuación para discriminar entre enfermedad renal crónica o función renal normal en una población por debajo de 70 años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la función renal por la ecuación de HUGÉ, MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), esto último según los resultados arrojados por la prueba exacta de McNemar. Sin embargo, en las personas mayores de 70 años el MDRD mostró diferencias significativas en el diagnóstico de enfermedad renal crónica ( $p = 0.002$ , prueba de McNemar); clasificando erróneamente 13 sujetos en ERC. En el caso de CKD-EPI, la discriminación errónea fue en 18 individuos ( $p = 0.001$ , prueba de McNemar), mientras que la ecuación de HUGÉ solamente clasificó de manera equivocada 5 sujetos, sin diferencia estadística ( $p = 0.424$  prueba de McNemar) en relación a la base de datos central de la confirmación del diagnóstico validada por medio de la depuración de ácido dietilentriaminopentaacético y el diagnóstico

corroborado por el comité médico. Con los resultados obtenidos al aplicar la ecuación de HUGÉ en la población general, se ofrece un método de fácil acceso y de bajo costo basado en el género y niveles séricos de urea y hematocrito, para diferenciar de una manera más precisa enfermedad renal crónica que el MDRD en personas con enfermedad renal crónica con filtración glomerular  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, particularmente útil en personas mayores de 70 años de edad, y hacer la transición al uso de esta herramienta por la desventaja que implica el uso de creatinina sérica para calcular la tasa de filtrado glomerular en este grupo etario.

Sin embargo, a pesar de que tenemos esta herramienta (HUGÉ), no se ha expandido en el estudio para probar si la corrección aportada por la ecuación HUGÉ sirve para distinguir entre la población que tiene una función renal considerada normal para la edad y el desempeño cognitivo adecuado. Es por ello que este estudio pretende responder a la pregunta de investigación de si ¿Existe una asociación entre la función renal normal estimada por la ecuación HUGÉ (*Hematocrit, Blood Urea, Gender*) y el desempeño cognitivo en adultos mayores de 70 años y más que ingresan al área de hospitalización en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

Este estudio propone determinar la función renal de los adultos mayores a través de la ecuación HUGÉ y probar si la función normal del riñón, establecida por este método, está asociada con un adecuado desempeño cognitivo.

## **JUSTIFICACIÓN**

Este trabajo plantea que una función renal adecuada (determinada por los resultados de la ecuación HUGÉ) en los adultos mayores se asocia con un adecuado desempeño cognoscitivo. De comprobarse esta asociación, el hallazgo sería la plataforma para futuros estudios donde se puedan evaluar simultáneamente los factores intrínsecos y extrínsecos asociados al buen funcionamiento renal y cognitivo, y proponer una vía fisiológica común para explicarlo, además de tener un reflejo del estado funcional del binomio riñón-cerebro, al poder evaluar de una manera sencilla la función renal en mayores de 70 años, así como conocer los factores que producen un acelerado deterioro de estos sistemas y en un futuro buscar formas preventivas de este declive, lo cual será de valor para tener población adulta mayor activa y con adecuada calidad de vida, puesto que el deterioro renal y cognitivo son de las principales causas de discapacidad, además de tener aumento del consumo de recursos en las instituciones de salud.

## **OBJETIVO**

Determinar la asociación entre la función renal (determinada con la ecuación de HUGÉ) y el desempeño cognitivo (valorado por pruebas de tamizaje de evaluación cognitiva global) en personas adultas mayores hospitalizadas con aparente daño renal en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## **METODOLOGÍA**

Estudio transversal donde la población de estudio incluyó a los pacientes adultos de 70 años y más que ingresaron al servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo del 1 marzo del 2014 al 31 de junio del 2015 y del 1 de mayo del 2011 al 31 de octubre del 2011.

Se revisaron los expedientes clínicos de los adultos mayores y se incluyó la información de los participantes que fueron reclutados de manera consecutiva y no aleatoria.

Se tomaron los resultados de las pruebas de la evaluación cognitiva en la evaluación geriátrica: MiniMental y prueba del reloj, además de los puntajes de las escalas que se tomaron como variables geriátricas. Además, se incluyeron los valores de pruebas serológicas del expediente clínico o del sistema electrónico del laboratorio. Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Versión 08 de junio de 2015. REF.1612.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes de 70 años o más ingresados al área de hospitalización que contaran con estudios de laboratorio donde se pudiera extraer hematocrito, urea, creatinina y albúmina para aplicar la ecuación de HUGO y las fórmulas convencionales para calcular la tasa de filtrado glomerular (MDRD y CKD-EPI) y que tuvieran valoración completa por parte del servicio de geriatría para tomar las prueba de Mini-Mental de Folstein y la prueba de Reloj y las escalas geriátricas.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron a pacientes con estados patológicos que limitaran el desempeño de las pruebas de evaluación cognitiva: *delirium*, afasia, paresias o plegías que limitaran la escritura, déficit visual severo, déficit auditivo severo, alteraciones hidroelectrolíticas severas que causaran alteración del estado de conciencia.

Enfermedades graves que alteraran de manera significativa la función renal basal del paciente: choque séptico, choque hipovolémico, insuficiencia cardiaca descompensada, cáncer renal, pacientes monorrenos, haber requerido medicamentos vasopresores, estancia en terapia intermedia o intensiva.

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

### 1) Variable Dependiente:

**Desempeño cognitiva global (DCG)** evaluada por la prueba de Mini-Mental de Folstein y prueba del reloj, donde se determinó una función cognitiva alterada si se encontraba un desempeño inapropiado en al menos alguna de las dos pruebas.

- **Mini-Mental de Folstein.** Variable dicotómica. Mini-Mental normal o alterado.

El Mini Mental es la prueba cognitiva de tamizaje más utilizada, toma aproximadamente siete minutos en realizarse y evalúa varias funciones cognitivas que incluyen orientación, memoria, atención, cálculo, lenguaje y praxis constructiva. La puntuación máxima es de 30 puntos. La puntuación puede estar influenciada por la edad, nivel de escolaridad, síntomas motores y déficits sensoriales. En este estudio se realizaron ajustes según género, edad y escolaridad de acuerdo a la población mexicana, tomando como desempeño normal la población igual o mayor a la percentila 20.<sup>(21,22)</sup>

- **Prueba del Reloj.** Variable dicotómica. Reloj normal o alterado.

Se le pide al paciente que dibuje la carátula de un reloj, con todos sus números y que las manecillas marquen las 8:20. Se tomó la prueba como normal de 0-2 puntos y como anormal  $\geq 3$  puntos.<sup>(23)</sup>

### 2) Variable Independiente:

**Función renal:** Determinada por la ecuación de HUGE (cualitativa dicotómica)

$L = 2.505458 - (0.264418 \times \text{Hematocrito}) + (0.118100 \times \text{Urea}) [+ 1.383960 \text{ si hombre}]$ .

- $L < 0$  no tiene enfermedad renal

- L >0 tiene enfermedad renal

3) Variables Sociodemográficas: edad (continua, años cumplidos), sexo (categórica, hombre-mujer) escolaridad (continua, años de estudio)

4) Variables en salud: Variable nominal: presencia o ausencia de la comorbilidad o exposición. Historia de cardiopatía isquémica, historia de enfermedad vascular cerebral, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal en terapia sustitutiva, cáncer, osteoartritis, antecedente de tabaquismo y abuso de alcohol.

5) Variables geriátricas:

a. Funcionalidad:

i. Actividades Básicas de la Vida Diaria con la escala de **KATZ** que evalúa: baño, vestido, sanitario, transferencias, alimentación y continencia. <sup>(24)</sup> Se consideró dependencia con la pérdida de una o más de las 5 funciones básicas medidas por el índice de KATZ, dejando de lado incontinencia por la prevalencia tan alta en esta población y se tomó como otra variable. Variable dicotómica (presencia o no de dependencia).

ii. Actividades Instrumentadas de la Vida Diaria, evaluadas con la escala de **Lawton** que toma en cuenta el uso de teléfono, transporte, medicación, finanzas, compras, cocina, cuidados del hogar y lavandería. El puntaje va de 0 a 8 puntos, 0 totalmente dependiente y 8 completamente independiente. <sup>(25)</sup> Se tomará como alterado con puntaje  $\leq 7$ . Esta variable será considerada como dicotómica (presencia o no de dependencia) y se ajustó de acuerdo al género en actividades del hogar, lavandería y cocina.

b. Síntomas depresivos y depresión.

- i. Evaluado con la escala de depresión geriátrica (GDS) tomando como presencia de síntomas depresivos puntajes  $\geq 6$ .<sup>(26)</sup> Variable dicotómica, presencia o no de síntomas depresivos.
  - ii. El diagnóstico de depresión se realizó con los criterios para trastorno depresivo mayor del DSM IV-V, de acuerdo a la temporalidad en qué se hicieron las evaluaciones.<sup>(27,28)</sup>
- c. Estado Nutricional.
- i. Se evaluó con el examen mínimo del estado nutricional (MNA).<sup>(29)</sup> Se tomaron los siguientes puntos de corte: Desnutrición:  $\leq 17$ , estado nutricional normal  $\geq 24$ . Variable dicotómica, presencia o no de desnutrición.
- d. Polifarmacia:  $> 3$  fármacos.<sup>(30)</sup> Variable dicotómica, presencia o no de polifarmacia.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis y la descripción de la muestra se realizaron con frecuencias y proporciones, así como medias y desviaciones estándar según la naturaleza de las variables.

Para la comparación entre los grupos de acuerdo al desempeño cognitivo se utilizaron las pruebas de  $\chi^2$  para las variables categóricas, en el caso de variables continuas se usó prueba de t de Student.

Se construyeron modelos de regresión logística univariados para evaluar la asociación entre el daño renal evaluado por HUGÉ y el desempeño cognitivo en aquellos sujetos con aparente daño renal según las evaluaciones convencionales.

Se consideraron los resultados estadísticamente significativos cuando el valor de p fue  $\leq 0.05$ . Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico IBM SPSS 20 para Windows®.

## RESULTADOS

La muestra final fue de 484 pacientes de edad igual o mayor a 70 años. De los cuales 230 fueron mujeres (47.5%). La edad media fue de 76.9 (DE  $\pm$ 5.8) con rango de edad de 70 a 93 años. La escolaridad media fue de 10 años (DE  $\pm$ 5.8) con un rango entre 0 a 30 años.

**Tabla 1. Características sociodemográficas entre desempeño cognitivo**

VARIABLES	MMSE Total N=484	MMSE normal N=440	MMSE alterado N=44	p
Edad, m (DE)	76.9(5.8)	76.9 (5.8)	77.2 (6.5)	0.960
Género,(%) Mujeres	47.5	47.5	64.3	0.212
Escolaridad,m(DE)	10(5.8)	9.9(5.8)	10.6(6.1)	.782
VARIABLES	RELOJ Total N=484	RELOJ normal N=305	RELOJ alterado N=178	p
Edad m, (DE)	76.9(5.8)	76.30 (5.33)	77.89(6.49)	0.006
Género, (%) Mujeres	47.5	149(48.9)	81(45.5)	0.477
Escolaridad m, (DE)	10(5.8)	10.75(5.54)	8.75(6.13)	<.001
VARIABLES	DCG Total	DCG Normal	DCG Alterado	P
Edad m, (DE)	76.9(5.8)	76.3(5.3)	77.8(6.5)	.018
Género, (%) Mujeres	47.5	48.7	45.6	.512
Escolaridad m, (DE)	10(5.8)	10.8(5.5)	8.7(6.1)	<.001

Dentro de las características sociodemográficas la edad ( $p = .006$ ) y la escolaridad ( $p < .001$ ) tuvieron significancia estadística en relación a la prueba de reloj, siendo más jóvenes y teniendo mayor escolaridad los del grupo de adecuado desempeño al igual que en el desempeño cognitivo global, con una  $p = .018$  para la edad y  $p < .001$  para escolaridad. En contraste, las mismas variables no fueron estadísticamente diferentes cuando la función cognitiva fue evaluada con la prueba de MiniMental, edad ( $p = 0.548$ ) y escolaridad ( $p = 0.846$ ). En relación al género no hubo diferencia en ninguna de las pruebas de evaluación cognitiva ni tuvieron significancia estadística.

La tabla 1 muestra el análisis comparativo de las características sociodemográficas según el desempeño cognitivo.

<b>Tabla 2 Variables de salud en relación a desempeño cognitivo</b>				
<b>Variables</b>	<b>Total MMSEE N=484</b>	<b>MMSE normal N= 470</b>	<b>MMSE alterado N= 14</b>	<b>p</b>
Cardiopatía isquémica, (%)	13.6	13.6	14.3	.999
Antecedente de EVC, (%)	5.4	5.3	7.1	.543
Hipertensión Arterial, (%)	61.8	61.7	64.3	.845
Dislipidemia, (%)	30.6	30.2	42.9	.378
Diabetes, (%)	28.9	29.1	21.4	.766
Cáncer, (%)	33.5	34	14.3	.156
Tabaquismo, (%)	44.4	44.6	35.7	.509
Alcoholismo, (%)	29.1	29.3	21.4	.766
<b>Variables</b>	<b>Reloj Total N=484</b>	<b>RELOJ normal N=305</b>	<b>RELOJ alterado N=178</b>	<b>p</b>
Cardiopatía isquémica,n (%)	13.6	10.9	18.3	.021
Antecedente de EVC, n (%)	5.4	5.9	4.4	.486
Hipertensión Arterial, n (%)	61.8	61.2	62.8	.727
Dislipidemia, n (%)	30.6	30.9	30	.832
Diabetes, n (%)	28.9	27	32.2	.218
Cáncer, n (%)	33.5	35.9	29.4	.149
Tabaquismo, n (%)	44.4	44.1	44.7	.907
Alcoholismo, n (%)	29.1	28.8	29.6	.844
<b>Variables</b>	<b>DCG Total N=484</b>	<b>DCT Normal</b>	<b>DCT Alterado</b>	<b>p</b>
Cardiopatía isquémica,n (%)	13.6	10.9	18.1	.025
Antecedente de EVC, n (%)	5.4	5.6	4.9	.746
Hipertensión Arterial, n (%)	61.8	61.3	62.6	.762
Dislipidemia, n (%)	30.6	30.2	42.9	.378
Diabetes, n (%)	28.9	26.8	32.4	.188
Cáncer, n (%)	33.5	36.1	29.1	.115
Tabaquismo, n (%)	44.4	44.6	35.7	.509
Alcoholismo, n (%)	29.1	29.0	29.3	.939

Dentro de las variables de salud, en el grupo de los pacientes con Mini-Mental alterado ninguna variable fue estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes con prueba del reloj alterado hubo una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica en comparación con el grupo de prueba del reloj normal con un porcentaje de 18.3

cardiopatía isquémica en el grupo alterado contra un 10.9%, ( $p=.021$ ), mostrando también una asociación muy parecida en relación al desempeño cognitivo global. El resto de las variables se muestran en la Tabla 2.

<b>Tabla 3 Síndromes geriátricos y desempeño cognitivo</b>				
<b>Variables</b>	<b>MMSE Total N=484</b>	<b>MMSE normal N=440</b>	<b>MMSE alterado N=44</b>	<b>p</b>
Polifarmacia, (%)	68.0	67.7	78.8	.563
Dependencia ABVD, (%)	11.8	10.9	42.9	.003
Dependencia AIVD, (%)	44.6	43.8	71.4	.041
Incontinencia, n (%)	32.9	32.3	50	.246
Síntomas depresivos(%)	18.6	17.2	42.9	.025
Desnutrición, n (%)	10.4	9.4	46.2	.001
<b>Variables</b>	<b>RELOJ Total</b>	<b>RELOJ normal N=305</b>	<b>RELOJ alterado N=178</b>	<b>p</b>
Polifarmacia (%)	68.0	202(66.4)	70.6	.349
Dependencia ABVD (%)	11.8	25(8.2)	17.8	.002
Dependencia AIVD (%)	44.6	113 (37.2)	57.2	<.001
Incontinencia (%)	32.9	82(27)	42.8	<.001
Síntomas depresivos (GDS) (%)	18.6	46(15.1)	22.8	.034
Desnutrición (%)	18.6	23(8.2)	4.2	.043
<b>Variables</b>	<b>DCG Total</b>	<b>DCG Normal</b>	<b>DCG Alterado</b>	<b>p</b>
Polifarmacia (%)	68	66.2	70.9	.288
Dependencia ABVD (%)	11.8	7.9	18.1	.001
Dependencia AIVD (%)	44.6	36.8	57.7	<.001
Incontinencia (%)	32.9	26.5	43.4	<.001
Síntomas depresivos (GDS) (%)	18.1	14.6	23.6	.01
Desnutrición (%)	10.4	7.5	15.2	.010

En relación a los síndromes geriátricos y el desempeño cognitivo evaluado por separado cada una de las pruebas, Mini-Mental y Reloj y el Desempeño cognitivo global, en ninguna fue significativo para polifarmacia, hubo mayor dependencia en para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria en los 3 grupos de desempeño cognitivo alterado, siendo estadísticamente significativo en cada uno. La presencia de incontinencia urinaria aunque fue mayor en el grupo de Mini-Mental alterado (50%) aunque con una  $p=.46$ , en el grupo de Reloj alterado el porcentaje fue 42.8 ( $p<.001$ ) y en el grupo de DCG fue del 43.4 con siendo también significativo ( $p<.001$ ). Los síntomas depresivo ( $GDS \geq 6$ ) estuvieron presentes en un 42.9% del grupo de MMSE alterado ( $p=.025$ ), en un 22.8% en el grupo del reloj alterado ( $p=.034$ ) y en el 23.6% del DCG alterado con una  $p=.02$ . La presencia de desnutrición resultó estadísticamente significativa en los tres grupos, teniendo mayor número de pacientes desnutridos en los grupos con problemas de desempeño cognitivo, el porcentaje en el grupo de MiniMental alterado fue de 46.2 ( $p=.001$ ). El resto de los resultados se muestran en la Tabla 3.

Dentro de las variables nefrológicas, en relación con el desempeño cognitivo, los niveles de creatinina no fueron estadísticamente significativos, en el grupo de MiniMental alterado los niveles fueron de 1.1( $DE \pm 0.6$ ),  $p=.245$ , en el grupo de reloj alterado los niveles fueron de 1.33 ( $DE \pm 1.025$ ), ligeramente más elevados que en el grupo de desempeño de Reloj normal, 1.17 ( $DE \pm 0.98$ ) pero con una  $p=.105$ , en el grupo de DCG alterado fue muy similar al reloj sin alcanzar significancia estadística ( $p=0.537$ ). Los niveles de albúmina son menores en los tres grupos de cognición alterada con respecto al desempeño normal de las pruebas, teniendo en el grupo del MiniMental alterado una albúmina de 3.1( $DE \pm 0.9$ ) vs 3.8( $DE \pm 0.07$ ) con una  $p= .001$ , en el grupo de DCG alterado fue de 3.6 ( $DE \pm 0.7$ ) comparado con el grupo con mejor desempeño que fue de 3.9( $DE \pm 0.07$ ) también con significancia estadística,  $p<.001$ , lo mismo sucedió en el grupo de reloj alterado 3.58( $DE \pm .72$ ) contra 3.89 ( $DE \pm 0.67$ ) ( $p<.001$ ).

La prevalencia de enfermedad renal crónica mediante las fórmulas MDRD y CKD-EPI, 42.8 y 43% respectivamente y con la ecuación de HUGO una prevalencia del 30.8%; esto es de importancia ya que en este estudio se estaría clasificando como enfermo renal crónico a un 28.3 % de la población que realmente sólo tiene disminución de la función renal relacionada con la edad. En relación a la presencia de daño renal con las

<b>Tabla 4. Ecuación de HUGE y Desempeño Cognitivo Global en relación MDRD y CKD-EPI</b>				
<b>Función Renal</b>	<b>DCG Total N=484</b>	<b>DCG Normal N=304</b>	<b>DCG Alterado N=180</b>	<b>p</b>
MDRD Falla renal				
HUGE con daño renal	52.4	46.1	62.5	.021
CKD-EPI Falla renal				
HUGE con daño renal	51.7	44.9	62.5	.014

<b>Tabla 5. Falla renal medida por las diferentes ecuaciones y desempeño cognitivo</b>				
<b>Variabes</b>	<b>MMSE Total N=484</b>	<b>MMSE normal N=470</b>	<b>MMSE alterado N=14</b>	<b>p</b>
HUGE-ERC, (%)	30.8	31.1	21.4	.362
MDRD, (%)	43	43.0	42.9	.993
CKD-EPI (%)	42.8	42.8	42.9	.995
<b>Variabes</b>	<b>Reloj Total N=484</b>	<b>Reloj Normal N=304</b>	<b>Reloj alterado N=180</b>	<b>p</b>
HUGE-ERC, (%)	30.8	85 (28)	64(35.6)	.080
MDRD (%)	43	128 (42.1)	80 (44.4)	.615
CKD-EPI (%)	42.8	127(41.8)	80(44.4)	.566
<b>Variabes</b>	<b>DCG Tota N=484</b>	<b>DCG Normal N=183</b>	<b>DCG Alterado N=301</b>	<b>p</b>
HUGE-ERC, (%)	30.8	28.1	35.2	.105
MDRD (%)	43	42.4	44	.735
CKD-EPI (%)	42.8	42.1	44	.682

diferentes fórmulas, HUGÉ, MDRD y CKD-EPI, no se encontró asociación en relación al desempeño cognitivo medido de manera independiente MiniMental y Reloj, o de manera global; con alteración en alguna de las dos pruebas o en las dos, al considerar presencia de daño renal de acuerdo a HUGÉ positivo o negativo y una depuración menor o mayor de 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup> con MDR o CKD-EPI; sin embargo, al aplicar la ecuación de HUGÉ para evaluar si el daño renal era crónico o sólo disminución de la depuración de creatinina asociada a la edad en aquellos pacientes con depuración menor a 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup> determinado por MDRD y CKD-EPI, se pudo descartar daño renal aproximadamente en el 50% de los pacientes, además de tener asociación con el desempeño cognitivo global medida por alteración en cualquiera de las dos pruebas o en las dos, teniendo que al aplicar HUGÉ a la depuración menor de 60 por MDRD, los pacientes con enfermedad renal crónica con alteración cognitiva fue del 62.2% con una *p* de .023, al hacer el mismo proceso pero con CKD-EPI el porcentaje de pacientes con daño renal y afección cognitiva fue idéntico resultando también con significancia estadística (*p*=.014).

El análisis de regresión logística univariado mostró que entre aquellos con un aparente daño renal según la fórmula MDRD, el tener un HUGÉ por arriba de 0 (verdadero daño renal estuvo asociado con un desempeño cognitivo alterado (OR = 1.95, IC 95%:1.10–3.4; *p*=.022). Los resultados fueron similares entre aquellos con aparente daño renal según la ecuación CKD-EPI y aquellos con un HUGÉ mayor a 0 tuvieron una asociación positiva con el desempeño cognitivo alterado (OR 2.05, IC 95%:1.15-3.63; *p* =0.014).

<b>Tabla 6. Regresión logística de función cognitiva global alterada de acuerdo CKD-EPI</b>			
<b>n=207</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>p</i></b>
HUGE >0	2.05	1.15 – 3.63	.014

<b>Tabla 7. Regresión logística univariada de función cognitiva global alterada de acuerdo MDRD</b>			
<b>n=208</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>p</i></b>
HUGE >0	1.95	1.10 – 3.44	.022

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los pacientes mayores de 70 años sanos con depuración disminuida asociada a la edad de acuerdo a la ecuación de HUGÉ presentan un desempeño cognitivo con mejores resultados que en los enfermos renales crónicos.

En las siguientes décadas, el envejecimiento poblacional de nuestro país será un reto sanitario en lo que respecta a sectores públicos y privados ya que aumentarán las enfermedades crónico degenerativas como son el aumento de la prevalencia de enfermedad renal crónica y de deterioro cognitivo, siendo estas dos entidades potenciales para discapacidad y dependencia en la población mayor.

En este estudio se exploró por primera ocasión la asociación entre la función renal alterada por el envejecimiento sin llegar a ser enfermedad renal crónica y el desempeño cognitivo global evaluado con las pruebas de Mini-Mental y Reloj. Mediante este estudio, se pudo evaluar la prevalencia de enfermedad renal crónica mediante las fórmulas convencionales y HUGÉ, disminuyendo de manera importante con esta última, lo que demuestra que es útil aplicar esta ecuación en los pacientes clasificados como enfermos crónicos por otro tipo de herramientas, ya que en la práctica diaria esto tiene como consecuencia toma de decisiones sobre la terapéutica de múltiples enfermedades dejando sin manejo a enfermos con un envejecimiento renal normal. Esto refleja lo que se ha hecho hasta el momento en los distintos estudios en relación a función renal y desempeño cognitivo, donde no se han tomado en cuenta estos cambios.

Se habla de que la causa del deterioro cognitivo en relación a la falla renal es multifactorial teniendo peso importante los factores cardiovasculares; sin embargo, en este estudio la presencia de diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo no tuvieron asociación significativa, únicamente el antecedente de isquemia cardiaca fue significativo en la prueba del reloj pero no para Mini-Mental, por lo que habría que tomarlo en cuenta ya que probablemente hay otros factores asociados al envejecimiento que en combinación con otro tipo de comorbilidades se pudieran asociar

a un desempeño cognitivo alterado, sin embargo hasta el momento se tiene que implementar un adecuado control de estos factores de riesgo.

Por otro lado los resultados en este estudio en relación a dependencia y deterioro cognitivo concuerda con otros estudios, existe mayor dependencia para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria en pacientes con desempeño cognitivo alterado en relación a demencia así como mayor síntomas depresivos y diagnóstico de trastorno depresivo mayor, que este último puede ser la causa del menor desempeño cognitivo por el trastorno psiquiátrico en sí o asociado a diagnóstico de demencia.

Lo relevante de este estudio al usar la ecuación de HUGO sobre los pacientes clasificados como pacientes con enfermedad renal crónica y posteriormente comparar los grupos de acuerdo al desempeño cognitivo, es que se dejan fuera el 50% de los pacientes previamente clasificados con falla renal de acuerdo con las fórmulas empleadas normalmente, MDRD y CKD-EPI, y es aquí donde encontramos mayor tendencia sobre los pacientes sin falla renal evaluada con la ecuación de HUGO y un mejor desempeño cognitivo global. Esto es de importancia por los cambios normales por el envejecimiento y la fisiología que comparten el sistema nervioso central y el funcionamiento renal y siendo congruente los cambios cognitivos esperados secundarios al envejecimiento y la disminución de la filtración glomerular secundaria a la edad, por lo que lo esperado es que una persona con función renal normal y sólo con disminución de la depuración por la edad el desempeño cognitivo únicamente tendrá los cambios normales por el envejecimiento y no los cambios secundarios a la fisiopatología que compartiría a nivel renal y el sistema nervioso central secundario a enfermedad renal crónica respaldada por resultados en neuroimagen que demuestran que los individuos con menor tasa de filtración glomerular tienen mayor daño en la materia blanca, más infartos silentes y mayor lesiones por microsangrado. <sup>(31)</sup> Es importante resaltar que en los estudios previos relacionados con falla renal y deterioro cognitivo no se ha tomado en cuenta la disminución de la tasa de filtración secundaria a envejecimiento, en la mayoría se usan fórmulas convencionales con medición de la creatinina en una sola ocasión<sup>(32)</sup>, por lo que sería el primer estudio donde se hace esta diferencia, además de usar herramientas sencillas para la evaluación cognitiva como

son el MiniMental y la prueba del Reloj, hasta el momento se ha empleado el MiniMental para la evaluación cognitiva asociada a falla renal en 3 estudios, de los cuales en 2 no hubo diferencia significativa y en el tercero, donde se evaluó la falla renal con MDRD y CKD-EPI, donde la enfermedad renal crónica al momento inicial se asoció con un riesgo mayor de tener demencia de cualquier causa; HR 1.96 (95% IC 1.08 a 3.58).<sup>(7)</sup>

Por la evidencia de los cambios que se presentan en el sistema nervioso central y renal es de suma importancia el estudio a la par de la fisiología del envejecimiento en ambas áreas ya que tendríamos un reflejo del funcionamiento cerebral con la función renal y viceversa y esto a través de pruebas neuropsicológicas hablarnos de cambios normales o no en el área cognitiva.

Este estudio tiene limitaciones por ser un estudio transversal y por el tipo de pruebas neurocognitivas que se tomaron para evaluar la función cognitiva global ya que en la mayoría de los estudios se han realizado pruebas neuropsicológicas más extensas; sin embargo, es el primer estudio donde se toman en cuenta los cambios de la función renal asociada a la edad con el desempeño cognitivo y esto da pauta a que se realicen estudios prospectivos donde se tome en cuenta la ecuación de HUGO para diferenciar estos cambios a la edad asociándola con evaluaciones cognitivas neuropsicológicas extensas y en un futuro realizar intervenciones que nos ayuden a prevenir el daño renal y neuronal así como hacer intervenciones conociendo la utilidad que tendría poder hacerlo en estas dos áreas tan importantes para la prevención de comorbilidades que aumentan la discapacidad, reducen la calidad de vida y aumentan la mortalidad además de implicar un alto costo para los servicios de salud.

## **CONCLUSIONES**

En consecuencia del envejecimiento poblacional, y al aumento de la prevalencia de deterioro en la función renal y desempeño cognitivo, es importante identificar estados mórbidos de estados asociados al envejecimiento normal, por lo que la adecuada clasificación de la función renal nos daría un reflejo del estado cognitivo del paciente. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio donde se ha empleado la ecuación de HUGO para diferenciar la función renal en relación al desempeño cognitivo y poder evidenciar que hay diferencia entre el desempeño normal asociado a la edad con una función renal baja asociada al envejecimiento y enfermedad renal crónica y el peor desempeño cognitivo, por lo que las estrategias preventivas en estas dos áreas son de importancia y hasta el momento muy similares por la fisiología que comparten estos órganos, sin embargo estos tratamientos de protección óptima aún están en espera. Estos resultados dan pauta para futuros estudios de intervención en este grupo de pacientes en los que no hay falla renal real donde se puede explorar el área cognitiva desde otra perspectiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. México: INEGI, 2011. Disponible en: [http://www.inegi.org.mx/ineg/Proyecciones de la población de México 2010-2050- CONAPO](http://www.inegi.org.mx/ineg/Proyecciones%20de%20la%20poblaci3n%20de%20M3xico%202010-2050-CONAPO)
2. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Disponible en <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
3. Kitzman DW, Taffet GE, Effects of Aging on Cardiovascular Structure and Function. In: Geriatric Medicine and Gerontology, 6th ed, Hazzard WR, Halter JB, Ouslander Joseph G. et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2009. p.883-885.
4. Stratton JR, Cerqueira MD, Schwartz RS. Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1992;86(2):504.
5. Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med*. 2005;26(3):469.
6. Lavizzo-Mourey RJ. Dehydration in the elderly: a short review. *J Natl Med Assoc*. 1987 Oct;79(10):1033-8.
7. Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2014; 82:1051–1057.
8. Selinger S.L., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.O., et al. Moderate Renal Impairment and Risk of Dementia among Older Adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1904–19115.
9. Davies, D.F, Shock N.W., Age changes in glomerular filtration rate, effective renalplasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*, 1950.29 (5)496-507.

10. Wiggins J., Patel S R., Changes in Kidney Function In: Geriatric Medicine and Gerontology, 6th ed, Hazzard WR, Halter JB, Ouslander Joseph G. et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2009. p.1011.
11. Elahy Jackaman C, Mamo J.C.L., et al., Blood–brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immunity & Ageing* (2015) 12:2 DOI 10.1186/s12979-015-0029-9.
12. Akintola A.A, van Heemst D. Insulin, aging, and the brain: mechanisms and implications. *Front. Endocrinol.*, 06 February 2015 | doi: 10.3389/fendo.2015.00013.
13. Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al., Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997 Jan 18;349(9046):151-4.
14. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476–483.
15. Denny S.D., et al. Impact of Anemia on Mortality, Cognition, and Function in Community-Dwelling Elderly. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 327-334.
16. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, et al. (2008) Association of Mild Anemia with Cognitive, Functional, Mood and Quality of Life Outcomes in the Elderly: The "Health and Anemia" Study. *PLoS ONE* 3(4): e1920.
17. Papageorgiou SG, Christou Y, Kontaxis T, et al. Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: favourable outcome after surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110:1038 –1040.
18. Hagström E, Kilander L, Nylander R., et al. Plasma Parathyroid Hormone Is Associated with Vascular Dementia and Cerebral Hyperintensities in Two Community-Based Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov; 99(11):41819.
19. Buchman A.S., Tanne D., Boyle P.A., et al. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009;73:920–927

20. Alvarez-Gregori J.A., Robles N.R., Mena C., et al. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. Volume 15, Number 6, 2011.
21. 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 Nov; 12(3):189-98.
22. Hind Mokri, José Alberto Ávila Funes, Céline Meillon. Normative data for the MiniMental State Examination, the Free and Cued Selective Reminding Test and the Isaacs Test for an older adult Mexican population: The Coyoacán Cohort Study, *The Clinical Neuropsychologist*, 27:6,1004-1018.
23. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(5):588.
24. Katz S, Down TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970, 10:20.
25. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, 9:179.
26. Sheikh, JI, Yesavage, JA, Brooks, JO 3d, et al. Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *Int Psychogeriatr* 1991; 3:23.
27. First, M. B., and H. A. Pincus. 2002. The *DSM-IV* text revision: Rationale and potential impact on clinical practice. *Psychiatric Services* 53:588–592.

28. Regier, D. A., E. A. Kuhl, and D. J. Kupfer. 2013. The *DSM-5*: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 12:92–98.
29. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients en Facts and reseach. *Gerontology*. 1994; Supl2:15–59.
30. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: A systematic review. *Drugs Aging*. 2013; 30:285-307.
31. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014; 13:823–33.
32. Thorleif Etgen, Kidney disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Etgen Alzheimer's Research & Therapy* (2015) 7:29