



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DETERIORO COGNOSCITIVO EN ADULTOS DE 50 AÑOS Y MÁS CON
SÍNDROME DE FRAGILIDAD Y VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA/ SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
(VIH/SIDA)

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:
ALFONSO ZAMUDIO RODRÍGUEZ;
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECTOR DE TESIS:
JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES, MD, PHD;
INSTITUTONACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. PATRICIA CLARK PERALTA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	3
2. RESUMEN	4
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1 MARCO TEÓRICO	7
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3.3 JUSTIFICACIÓN	22
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
5. HIPÓTESIS	24
6. OBJETIVOS	24
6.1 GENERAL	24
6.2 ESPECÍFICOS	24
7. MATERIAL Y MÉTODOS	25
7.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
7.2 DESENLACES Y VARIABLES	26
7.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
8. RESULTADOS	34
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
10. CONCLUSIONES	46
11. BIBLIOGRAFÍA	47
12. ANEXOS	59

ABREVIATURAS

ABVD Actividades básicas de la vida diaria

AIVD Actividades instrumentadas de la vida diaria

ANA Alteración neurocognitiva asintomática asociada al VIH

ANOVA Análisis de la varianza con un factor

CDC Centro para la prevención y control de enfermedades

CDR *Clinical dementia rating*

CES-D Escala de depresión el centro de estudios epidemiológicos

CHS *Cardiovascular health study*

DTI *Difusión tensor imagen*

EIDV Escala internacional de demencia en VIH

ELISA *Enzyme linked immuno sorbent assay*

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FAST *Functional assesment staging*

GDS Escala de depresión geriátrica

HAND *HIV-Associated neurocognitive disorder*

IC Intervalos de confianza

IMC Índice de masa corporal

SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

MACS *Multicenter AIDS cohort study*

MMSE Examen mínimo del estado metal

NYHA *New York heart association*

OR *Odds ratio*

PASE Escala de la actividad física del adulto mayor

SPSS *Statistical package for the social sciences*

SSA Secretaría de Salud

TARAA Terapia antiretroviral altamente activa

TNL Trastorno neurocognitivo leve asociado al VIH

VGI Valoración geriátrica integral

VIH Virus de inmunodeficiencia huma

RESUMEN

Antecedentes: La población de adultos mayores que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está en aumento en todo el mundo y la evidencia sugiere que los síndromes geriátricos, como la fragilidad, ocurren prematuramente en esta población. La fragilidad se ha asociado con el deterioro cognitivo y se ha propuesto incluso como un factor de riesgo para la demencia. Del mismo modo, la infección por el VIH se ha asociado con deterioro cognitivo. Sin embargo, no se sabe si las personas con síndrome de fragilidad e infección por VIH tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con las personas que viven con el VIH pero que no son frágiles.

Objetivo: Determinar la asociación entre la fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH en adultos de 50 años y más que viven con VIH/SIDA.

Diseño, metodología y participantes: Estudio transversal de 192 participantes que acudieron a la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La fragilidad se definió por la presencia de al menos uno de los cinco criterios siguientes: pérdida de peso, extenuación, baja actividad física, disminución en la velocidad de la marcha y disminución de la fuerza de prensión (puntaje posible de 0 a 5, un puntaje más alto reflejó mayor fragilidad). Los trastornos neurocognitivos asociados al VIH se establecieron de acuerdo con los criterios de Antinori et al.: Alteración neurocognitiva asintomática asociada al VIH (ANA), trastorno neurocognitivo leve asociado al VIH (TNL) y sin deterioro cognitivo. Se utilizaron modelos de regresión logística multinomial para determinar la asociación independiente entre la fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH tomando en cuenta el efecto de posibles confusores.

Resultados: La edad media de los participantes fue de 60.4 ± 6.2 años y el 85.9% fueron hombres. La prevalencia del trastorno neurocognitivo asociado al VIH fue de 65.2% y 3.5% fueron frágiles. El análisis de regresión logística multinomial no ajustado mostró que la

fragilidad se asoció con el TNL pero no con la ANA. Al realizar el ajuste por posibles variables confusoras (edad, años de escolaridad, el tiempo de diagnóstico de VIH, la carga viral, las células T CD4 + y la comorbilidad), la asociación entre fragilidad y el TNL permaneció sin cambio (OR = 2.81, IC del 95%: 1.35 a 5.86, $P = 0.006$).

Conclusión: La fragilidad se encuentra asociada a los trastornos neurocognitivos asociados al VIH. A mayor fragilidad existe una mayor probabilidad de presentar un deterioro cognitivo más avanzado, como lo representa el TNL. No se encontró asociación entre la fragilidad y la ANA. La presencia de fragilidad en esta población relativamente joven debe alertar de la presencia de posible deterioro cognitivo concomitante.

Palabras clave: Fragilidad, deterioro cognitivo, VIH/SIDA, adultos mayores.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe una transición epidemiológica en la población infectada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En 2014, el 17% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizaron en personas de 50 años y más en los Estados Unidos y, en algunos años, este grupo de edad será el principalmente afectado. Este cambio se ha debido a la mayor incidencia de casos con VIH en la población de adultos mayores y así mismo por el aumento de los casos prevalentes debido al éxito de la terapia antirretroviral altamente activa o TARAA. La cronicidad de la infección por el VIH ha traído consigo nuevos desafíos en salud. Estos enfermos enfrentan la aparición temprana de síndromes tradicionalmente vistos en el grupo de los adultos mayores, como son los llamados “síndromes geriátricos”, entre los que se incluye el síndrome de fragilidad. En geriatría, la fragilidad se refiere a un estado fisiológico de mayor vulnerabilidad asociado con un riesgo elevado de desarrollar distintos desenlaces adversos para la salud. La fragilidad es un estado íntimamente ligado con el tiempo. En el mismo sentido, cambios en la función cognitiva son un fenómeno casi universal del envejecimiento y se ha observado que aquellos que desarrollan un fenotipo “frágil” suelen evolucionar más frecuentemente hacia el deterioro cognitivo. Sin embargo, no se sabe si la aparición temprana de fragilidad en los adultos infectados por el VIH/SIDA pudiera aumentar también el riesgo de deterioro cognitivo en esta población de por sí vulnerable. Y es en este sentido que el propósito de esta investigación es el establecer la asociación entre la fragilidad y el deterioro cognitivo en la población adulta de 50 años y más que viven con el VIH.

MARCO TEÓRICO

La epidemiología del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha cambiado en función del envejecimiento poblacional⁽¹⁾. En el año 2014, según datos del Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), el 17% de los nuevos casos de infección por el VIH se realizó en personas de 50 años y más en los Estados Unidos⁽²⁾. Recientemente, el *New York City Medical Center* reportó que 1 de cada 5 nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas mayores de 50 años⁽³⁾. Este fenómeno ha provocado que la proporción de personas adultas mayores con el diagnóstico de VIH/SIDA aumente, lo cual ha resultado de dos principales razones:

- 1) El aumento en las tasas de contagio por la infección con VIH en la población adulta mayor, ya que esta población no se percibe como en riesgo de contagio de infecciones de transmisión sexual, y
- 2) Por el cambio dramático en la historia natural de la enfermedad que de ser una enfermedad que llevaba a la muerte en poco tiempo se ha convertido ahora en una enfermedad crónica⁽⁴⁾, lo cual se debe principalmente al uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). De esta manera, para el año 2020 más del 50% de las personas que viven con la infección por el VIH tendrán 50 años o más en la Unión Americana⁽⁵⁾.

Los adultos mayores portadores del VIH en su mayoría no sospechan que están infectados⁽⁶⁾ y esta es una de las razones por las que el diagnóstico suele realizarse en estadios más avanzados de la enfermedad en comparación con los pacientes más jóvenes⁽⁷⁾, lo que favorece el desarrollo de otros problemas de salud concomitantes tales como más enfermedades crónicas, menor apego al tratamiento y la aparición temprana de síndromes geriátricos. En este sentido, la infección por el VIH/SIDA supone un modelo de

“envejecimiento acelerado” donde las personas infectadas pueden desarrollar diversos síndromes vistos tradicionalmente en la vejez incluso hasta 15 años más temprano que en las personas no infectadas⁽⁸⁾. De igual manera, los cambios fisiopatológicos inducidos por el virus pudieran más bien magnificar la expresión de los síndromes geriátricos en vez de precipitar su aparición. Uno de estos síndromes es el de “fragilidad”, el cual tiene importantes repercusiones sobre la salud del adulto mayor.

El síndrome de fragilidad describe un estado de gran vulnerabilidad y pobre resiliencia en el adulto mayor, cuya incidencia se relaciona estrechamente con el paso del tiempo e incrementa el riesgo de desenlaces adversos para la salud tales como la discapacidad, la mortalidad y el deterioro cognitivo⁽⁹⁻¹⁴⁾. Así como la fragilidad, la declinación de la función cognitiva es un fenómeno relacionado con el envejecimiento⁽¹⁵⁾ y es casi universal. Por otro lado, la infección por el VIH también se ha asociado con la aparición de cambios cognoscitivos durante el curso de la enfermedad. De esta manera, es plausible que haya una interacción entre la fragilidad, la vejez y la infección por el VIH, la cual podría favorecer una mayor probabilidad de deterioro cognitivo en las personas que presentan dicho escenario en comparación con aquellos que no tienen estos problemas. Sin embargo, existe poca información sobre la relación entre esos tres factores y el desarrollo de deterioro cognitivo en las personas adultas mayores.

VIH Y ENVEJECIMIENTO

El proceso del envejecimiento humano resulta de una interrelación entre factores genéticos, biológicos, del medio ambiente y el estilo de vida del individuo cuya expresión es heterogénea⁽¹⁶⁾. En este sentido, la infección por el VIH/SIDA induce también múltiples cambios en los diferentes sistemas del organismo como el cardiovascular, renal, músculo esquelético o inmunológicos durante todo el transcurso de la enfermedad y aún bajo

tratamiento antirretroviral⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Dentro de los sistemas más afectados por el virus está el sistema inmunológico⁽²⁰⁾ donde el VIH, desde el inicio de la infección, induce una respuesta inflamatoria (proteína C-reactiva, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa FNT α) y procoagulante (fibrinógeno, dímero D) sostenida relacionada con la carga viral, la cual es muy similar a la descrita en las personas adultas mayores no infectadas por el VIH^(21, 22).

Por otro lado, existe una elevada toxicidad generada por el uso crónico de la TARAA, la cual también se ha asociado con la reducción de la homeostasis en los pacientes con VIH, lo que llega a ocasiona un daño multisistémico en el organismo y que termina conduciendo a un mayor deterioro del mismo^(23, 24). Sin embargo, al mismo tiempo, el inicio temprano de la TARAA en las personas infectadas por el VIH y el tener una cuentas de linfocitos T CD4+ normales se han asociado con alcanzar una expectativa de vida similar a la de la población en general^(25, 26).

Otro problema de las personas con VIH que envejecen, es el mayor número de enfermedades crónicas que se pueden presentar simultáneamente, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia renal, diabetes, entre otras más y que disminuyen en gran medida la calidad de vida de los mismos⁽⁸⁾. Además, estas patologías han mostrado una prevalencia más alta en etapas más tempranas de la vida en esta población en comparación con aquellos que no padecen VIH de la misma edad a pesar de una cuenta normal de CD4+ y una supresión viral⁽²⁷⁾. Aunadas a estas comorbilidades se encuentran aquellas que están asociadas con la infección por el virus, las cuales por sí mismas complican el estado de salud del individuo y que en combinación condicionan un mayor riesgo de polifarmacia, mayor probabilidad de toxicidad, así como de interacciones medicamentosas que a su vez pueden predisponer a otras patologías (arritmias, caídas, depresión, insuficiencia renal, etc.)⁽²⁸⁾.

Además, es conocido que la población infectada por el VIH tiene una alta frecuencia

de adicciones y uso de drogas tanto lícitas como ilícitas como lo es el tabaquismo (3 veces más frecuente en VIH), el cual conlleva a un aumento de múltiples riesgos como el infarto agudo del miocardio, cáncer de pulmón, enfisema o accidentes cerebrovasculares. Así mismo, el uso de otras sustancias en estos individuos como las anfetaminas y el consumo de cocaína se han implicado en problemas de memoria, pérdida mineral ósea y enfermedades del corazón, lo que en combinación favorece desenlaces adversos⁽²⁹⁾.

En este sentido, el aumento de la población adulta mayor con VIH supone un reto para los diversos sistemas de salud mundial, al encontrarse con poblaciones en alto riesgo de presentar un mayor número de comorbilidades propiciadas tanto por la edad como por el mismo virus. Por lo tanto, es necesario crear iniciativas y acciones que se adapten a las necesidades de esta población y que incluyan la prevención específica de los síndromes característicos del paciente adulto mayor, los cuales se pueden presentar en edades más tempranas en la población que vive con el VIH.

FRAGILIDAD EN VIH

La fragilidad es un estado de gran vulnerabilidad en los adultos mayores que aumenta el riesgo para desarrollar desenlaces adversos para la salud y que es diferente de la discapacidad y la gran comorbilidad⁽⁹⁾. Si bien las consecuencias para la salud pueden ser desastrosas, se trata de un proceso potencialmente reversible y prevenible⁽³⁰⁾. El concepto de la fragilidad – considerado como un síndrome – aplicado a la persona infectada con el VIH fue inicialmente estudiado en el Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) en donde se estudió la prevalencia y la expresión de la fragilidad en una cohorte de 1946 hombres (edad media 53.8 años; 898 VIH+ con uso de TARAA y 1048 VIH-) entre 2007 y 2011. Este grupo de investigadores reportó un fenotipo similar al descrito en los adultos mayores (*fragilidad-like*) en 477 pacientes, de los cuales el 54% fueron VIH+⁽³¹⁾. Desde entonces ha habido

distintos trabajos científicos interesados en mostrar la prevalencia de este particular estado de vulnerabilidad en personas infectadas con el VIH. Por ejemplo, Desquilbet et al. con una muestra de 2150 participantes (edad media 42 años, rango 37 a 47), reportó una prevalencia de fragilidad del 13.9% en esta población⁽³²⁾. Terzian et al. En un subanálisis del *Women's Interagency HIV Study* (WIHS) (Estudio de cohorte prospectivo iniciado en 1994 en 5 ciudades de los E.E. U.U.) con 1781 participantes (573 VIH- y 1206 VIH+) todos menores de 50 años, demostró una prevalencia de fragilidad en VIH- del 8% comparado con 12% en VIH+ pero esta fue mayor (20%) cuando se consideró la cuenta de linfocitos T CD4+ <100 cel/mm³⁽³³⁾. El análisis transversal de Önen et al. del *Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy* (SUN) (cohorte de 322 participantes con VIH, edad media de 47 años y 79% hombres) determinó la prevalencia de fragilidad del 5% según los criterios del *Cardiovascular Health Study*⁽³⁴⁾.

La prevalencia del síndrome de fragilidad en la población con VIH ha estado en íntima relación con el uso de la TARAA, como fue mostrado en el trabajo de Desquilbet et al. este grupo de autores reportaron una caída en la prevalencia de la fragilidad de más de la mitad (del 24% al 10.1%) después de la introducción de la misma a la práctica clínica habitual⁽³⁵⁾, la cual resultó ser uno de los principales factores protectores para el desarrollo de ese síndrome geriátrico⁽³⁶⁻³⁸⁾. Con base en la evidencia previamente mencionada, la prevalencia de la fragilidad en la población de 55 años con VIH parece ser similar a la reportada en aquellos sin VIH y con una edad mayor de 65 años; esta observación muestra que este síndrome clásicamente geriátrico tiene una aparición temprana en esta población, probablemente debido a condiciones propiciadas por el virus mismo pero con la aparente diferencia de que los pacientes frágiles que son más jóvenes tienen mayor probabilidad de revertir este síndrome en comparación con los adultos mayores de 65 años sin infección por el VIH⁽³⁶⁾. De esta forma, la frecuencia del síndrome de fragilidad entre personas

relativamente jóvenes infectadas por el VIH⁽³⁹⁾ parece ser similar a la reportada por estudios epidemiológicos que suelen incluir a adultos de 65 años y más sin la infección^(9, 40-44). A la luz de esta evidencia, la infección por el VIH pareciera ser un factor promotor de fragilidad en esta población independientemente de la edad de las personas.

FRAGILIDAD Y DETERIORO COGNITIVO

A pesar de las dificultades para encontrar una definición universal de fragilidad, sí hay un consenso de que este estado es el responsable de múltiples desenlaces adversos que incluyen una pobre calidad de vida, mayor discapacidad, más hospitalizaciones, mayor probabilidad de entrar en una institución y mayor riesgo de morir^(9, 11, 45-48). El fenotipo más popular de fragilidad – y con mayor aceptación – es el propuesto por el grupo de Fried et al.⁽⁹⁾, El cual ha demostrado su validez en la predicción de desenlaces adversos para la salud; sin embargo, la crítica más importante a este fenotipo es que sus cinco componentes son de índole física (pérdida de peso, extenuación, debilidad, lentitud y pobre actividad física), por lo que han surgido otros potenciales componentes que suelen afectarse también con el envejecimiento. La acumulación de déficits sobre el tiempo (“índice de fragilidad”) es una de ellas, la cual pondera la presencia de múltiples problemas comunes en la vejez (como el estado funcional, las comorbilidades o factores psicosociales) y, a mayor acúmulo de problemas, mayor será el riesgo de desenlaces adversos⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, los cambios en la función cognitiva (fenómeno casi universal con el envejecimiento) han sido incluidos de forma inconsistente en las definiciones de la fragilidad^(10, 50, 51). En los años recientes, se ha mejorado la comprensión de la relación entre la fragilidad y el desarrollo de deterioro cognitivo.

Los adultos mayores frágiles suelen presentar un peor desempeño en las pruebas cognitivas que se les aplican. Por ejemplo, en un estudio sobre la asociación entre fragilidad y

deterioro cognitivo realizado en 115 adultos mayores sin demencia (media de edad de 67.4 ± 5.4 años), aquellos que resultaron frágiles tuvieron un peor desempeño en diversas pruebas neurocognitivas como el examen mínimo del estado mental (MMSE, por sus siglas en ingles) y el *Montreal Cognitive Test* (MoCA). En este estudio, la fragilidad medida por la *Edmonton Frail Scale* (EFS) tuvo una correlación negativa y estadísticamente significativa con el grado de desempeño cognitivo mostrado a través de las pruebas utilizadas (MMSE $r = -0.622$ $P < 0.001$ y MoCA $r = -0.687$ $P < 0.001$), lo cual traduce que a mayor fragilidad disminuye el desempeño cognitivo⁽⁵²⁾.

La fragilidad se ha visto asociada con el desarrollo de distintos grados de deterioro cognitivo. Boyle et al. reportaron la relación entre una escala de fragilidad (medida en los componentes de fuerza de prensión, velocidad de marcha, índice de masa corporal y extenuación) y el desarrollo de deterioro cognitivo leve (DCL) en 761 personas (media de edad de 79 ± 7.1 años); durante el seguimiento de 12 años, el 40% desarrolló DCL y el riesgo para el mismo se incrementó hasta en un 63% por cada unidad de incremento en la escala de fragilidad (HR = 1.63; IC 95% = 1.27 a 2.08)⁽⁵³⁾. Otro estudio de cohorte con seguimiento de 4 años realizado en población francesa (6030 participantes, media de edad 74.1 ± 5.2 y 61.2% mujeres) mostró que la fragilidad fue un factor de riesgo para demencia. Sin embargo, el riesgo sólo fue estadísticamente significativo entre aquellas personas con un mal desempeño cognitivo (pero no demencia ni DCL) al momento del reclutamiento en el estudio independientemente de su estado físico (HR = 4.98 IC 95% = 2.17 a 11.41, $P < 0.001$)⁽¹¹⁾. En el mismo sentido, Samper-Ternent et al. reportaron con información de 1370 participantes de 65 años y más (edad media de 73.2 ± 4.8 años) del *Hispanic Established Population for the Epidemiological Study of the Elderly* (H-EPESE) que aquellos catalogados como frágiles al momento de entrar en el estudio tenían mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con los no frágiles después de 10 años de seguimiento (OR = 1.27; IC 95% = 1.07 a 1.52)⁽⁵⁴⁾.

Estas observaciones señalan a la fragilidad como un estado que conduce hacia el deterioro cognitivo, aunque no se ha podido dilucidar con claridad las vías fisiopatológicas. Probablemente algunos mecanismos inflamatorios están implicados en la relación de ambos problemas así como cambios vasculares, los cuales pueden favorecer los cambios en la cognición. Esta aseveración resulta de las conclusiones de dos estudios epidemiológicos que señalan a la fragilidad como un factor de riesgo de demencia de tipo vascular^(55, 56). Uno de ellos incluyó 5248 participantes franceses (de 65 a 95 años) y se interesó en el estudio de la relación entre este síndrome geriátrico y la incidencia de demencia de tipo vascular. Después de 7 años de seguimiento, aquellos que fueron frágiles al entrar en el estudio y no tenían demencia tuvieron un mayor riesgo de desarrollar demencia de tipo vascular aún tras el ajuste por múltiples confusores (HR = 2.73, IC 95% = 1.05 a 7.13); este estudio concluyó que la fragilidad es un factor de riesgo mayor de presentar este tipo de demencia⁽⁵⁵⁾. Este hallazgo fue replicado por un estudio italiano con una media de seguimiento de 3.5 años, en donde la fragilidad también resultó como un factor de riesgo para demencia de tipo vascular, incluso después de ser ajustado por posibles confusores (HR = 2.68; IC 95% = 1.16 a 7.17)⁽⁵⁶⁾. A la luz de estos resultados, se ha considerado a la expresión de la fragilidad como un estado prodromico de la demencia vascular, lo cual se ve apoyado por los resultados de un estudio que muestra que cambios vasculares tales como mayor grosor de la íntima-media de la carótida así como mayor diámetro de la luz carotídea (evidenciados por ultrasonografía Doppler) son más frecuentes en personas frágiles en comparación con los no frágiles⁽⁵⁷⁾. Por lo tanto, la aterosclerosis y cambios hemodinámicos en el sistema nervioso central pudieran tener un rol en el desarrollo de este tipo de deterioro neurocognitivo señalando a la fragilidad como un factor de riesgo. Por lo tanto, la identificación temprana de este síndrome geriátrico pudiera ser útil en el esfuerzo de modificar su posible evolución hacia la declinación del estado cognitivo del individuo.

DETERIORO COGNITIVO EN LA PERSONA CON VIH

La introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva ha modificado radicalmente el pronóstico vital y funcional de las personas infectadas por el VIH. En este sentido, un beneficio visto en la población con VIH ha sido la mejoría de su estado cognitivo puesto que, en la era pre-TARAA, habitualmente progresaban hacia el deterioro. Sin embargo, este buen resultado no ha sido consistente ya que aún el 50% de los pacientes infectados presentan algún trastorno neurocognitivo relacionado al VIH (conocido como HAND por sus siglas en inglés)⁽⁵⁸⁾.

El VIH es un virus neurotrópico que se aloja en su sistema inmune, promoviendo la producción de sustancias neurotóxicas como el ácido quinolínico o algunos aminoácidos excitatorios (L-cisteína, glutamato, ácido araquidónico, radicales libres, FNT-alfa, entre otros). Estos factores provenientes de los macrófagos y posiblemente de los astrocitos, contribuyen al daño neuronal, principalmente al daño en la sinapsis de las dendritas e induciendo su apoptosis. La introducción del VIH en los monocitos por la vía de la gp120 detona una serie de eventos que inician con la producción de FNT-alfa e interleucina 1b que a su vez activan a los astrocitos, los cuales liberan glutamato y radicales de óxido nítrico, los que a su vez reaccionan con el superóxido formando moléculas neurotóxicas como el peroxinitrito; así mismo, el óxido nítrico puede activar metaloproteasas de la matriz extracelular que favorecen el daño neuronal y al final su proteólisis, lo que ocasiona un daño directo en el sistema nervioso central⁽⁵⁹⁾.

El daño al sistema nervioso central por el VIH es tanto en su estructura como en su función. Un estudio que reportó la histopatología cerebral de 390 personas infectadas por el VIH en la Universidad de California del Centro Médico de San Diego, mostró grandes alteraciones de este órgano, siendo la encefalitis por VIH y las infecciones oportunistas las

que más afectaban al sistema nervioso central⁽⁶⁰⁾. No hay una región del encéfalo que sea específicamente dañada por el VIH; sin embargo, algunas áreas pueden verse mayormente afectadas que otras, tales como la sustancia blanca temporal (especialmente el hipocampo) y de la corteza parietal⁽⁶¹⁾. El *HIV Neurobehavioral Research Center* reportó el impacto del deterioro neurocognitivo asociado con la infección por el VIH sobre las funciones de la vida diaria en una muestra de 267 participantes VIH+ (media edad de 39.3 ± 7.5 y escolaridad media de 13.6 años). Se demostró que los dominios cognitivos mayormente afectados en las personas infectadas por el virus fueron los relacionados con el aprendizaje, las funciones ejecutivas/abstracción, la atención/memoria de trabajo y las funciones motoras. Por otro lado, las áreas que tuvieron menor afección fueron las relacionadas con la velocidad de procesamiento de la información, las funciones verbales y la memoria diferida⁽⁶²⁾. Estudios realizados con *difusión tensor imagen* (DTI) y *quantitative fiber tracking* en resonancia magnética han mostrado alteraciones del flujo en microestructuras alrededor de la sustancia blanca en cerebros de personas con infección por el VIH (por ejemplo, aumento de la dispersión media y la reducción de la fracción anisotrópica)⁽⁶³⁾. La presencia de estos cambios en microestructuras cerebrales y circuitos neuronales se han asociado con la presencia de padecimientos psiquiátricos (trastorno depresivo mayor, ansiedad, etc.) y neurológicos (desórdenes neurocognitivo, *delirium* o HAND) en las personas infectadas por el VIH^(64, 65).

Por otro lado, se ha demostrado una relación entre el grado de progresión la enfermedad y la severidad del deterioro cognitivo. Por lo tanto, la prevalencia de deterioro cognitivo por ejemplo, en el estadio C fue del 52% en la era pre-TARAA y del 45% en la post-TARAA⁽⁶⁶⁾.

Desde 1991, la Academia Americana de Neurología en SIDA (*American Academy of Neurology AIDS*) propuso una nomenclatura y los criterios diagnósticos de las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH-1. Años después, tras la

implementación de la TARAA, se sugirió la inclusión del término “deterioro neurocognitivo asintomático” para identificar a los individuos que no presentaban un deterioro clínico evidente pero mostraban un desempeño anormal en pruebas neuropsicológicas convencionales. Si bien al inicio contemplaban aspectos exclusivamente cognitivos, para poder establecer el diagnóstico de la enfermedad en diversos estadios se propusieron cambios a esos criterios introduciendo el desempeño funcional como parámetro de la progresión del trastorno neurocognitivo relacionado al VIH. En este sentido, las herramientas escogidas para la evaluación neurocognitiva del paciente con VIH deben tomar en cuenta las siguientes funciones: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora, cuyos resultados deben considerar la edad y el nivel de educación de acuerdo a sus datos normativos existentes⁽⁶⁷⁾. Los trastornos neurocognitivos asociados al VIH suelen ser la consecuencia de la replicación viral en el sistema nervioso central, el cual de por sí ya se encuentra comprometido por una respuesta inflamatoria sistémica; sin embargo, tanto la replicación viral como el daño inflamatorio han disminuido en los pacientes tras la TARAA y, a su vez, modificado la prevalencia de los HAND.

La presencia de problemas neurocognitivos en los pacientes con VIH tienen otras implicaciones clínicas. Aquellos con algún grado de deterioro podrían tener una menor adherencia al tratamiento, mayor discapacidad para sus actividades de todos los días, además de pérdida de sus actividades laborales, deterioro en la calidad de vida en general y un aumento en el riesgo de la mortalidad. Debido a que el daño cognitivo relacionado con el VIH es un factor de riesgo para desenlaces adversos sobre la salud y la calidad de vida de las personas infectadas, debe considerarse su evaluación cognitiva rutinaria de estas personas para poder implementar medidas de intervención oportunas de acuerdo a sus necesidades.

DETERIORO COGNITIVO EN LA PERSONA CON VIH Y FRAGILIDAD

Diversos estudios han sugerido que el padecer alguna forma de HAND pudiera contribuir a la aparición del fenotipo de fragilidad en los pacientes con VIH como se demostró en el estudio MACS. En un subanálisis realizado de septiembre del 2005 a septiembre del 2011 de esta cohorte en la que se incluyó la participación de 505 pacientes (edad media 52 años, rango 32 a 69 y 36.9% con escolaridad \geq 16 años) donde el 12.7% tuvo deterioro cognitivo asintomático, 36.6% deterioro cognitivo sintomático, 12.9% con demencia asociada al VIH y los restantes sin deterioro. Los resultados de este análisis fueron realizados sobre los diagnósticos de HAND (que incluye el deterioro neurocognitivo asintomático, el trastorno neurocognitivo leve y la demencia asociada al VIH) o HAND sintomáticos (trastorno neurocognitivo leve o demencia asociada al VIH). Se determinó que aquellos que presentaban algún tipo de HAND tenían hasta dos veces más riesgo de presentar fragilidad (al menos 3 de los 5 componentes de Fried et al.) (OR = 2.18; IC 95% = 1.05 a 4.54, $P = 0.036$). Sin embargo, para los individuos que presentaban únicamente las formas sintomáticas del HAND (como el “deterioro cognitivo sintomático” y la “demencia asociada a VIH”) el riesgo fue de hasta tres veces más de presentar la fragilidad (OR = 2.99 IC 95% 1.49 a 5.96 $P = 0.002$). En un segundo análisis de esta cohorte pero ajustado por edad, raza, nivel educativo, empleo, carga de CD4, fumar, uso de marihuana, drogas intravenosas y depresión, se mostró que de igual forma existía el doble de riesgo para fragilidad en quien presentaba HAND (OR = 2.2, IC 95% 1.03 a 4.68, $P = 0.042$), así mismo este riesgo fue de tres veces más en aquellos que presentaban HAND de manera sintomática (OR = 2.8, IC 95% 1.37 a 5.75, $P = 0.005$). Estos resultados demostraron la existencia de una relación significativa entre la presencia de HAND y la fragilidad. Con estos resultado se recomienda el uso de evaluaciones cognitivas de manera rutinaria en personas que son frágiles y que viven con el VIH por la gran probabilidad de presentar ya algún tipo de deterioro⁽⁶⁸⁾.

En el mismo sentido, la presencia de deterioro cognitivo también es un indicador de deterioro funcional en las personas que viven con el VIH. Esto fue mostrado en el estudio *Geriatric-HIV Program: The Experience of an Urban Academic Center at One Year Follow-Up* en el *Medical Center of Louisiana in New Orleans*. Un total de 60 pacientes fueron evaluados para determinar la presencia de *fragilidad-like* y de entre ellos, sólo 20 ingresaron al programa (12 hombres y 8 mujeres con media de edad de 63.5 años) y fueron a su vez divididos en tres subgrupos según su grado de fragilidad (tomando en cuenta estos dominios: disfunción cognitiva, actividades básica e instrumentadas de la vida diaria, evaluación nutricional, depresión, déficit auditivo, déficit visual y movilidad): leve (20%) tan sólo 1 dominio afectado, moderado (50%) 2 dominios afectados y severa (30%) 3 o más dominios afectados. En este estudio con seguimiento de un año, la prevalencia en los participantes que presentaron demencia fue del 30%, 0% (0), 10% (1) y 20% (1), así como en total el 50% presentó algún tipo de deterioro cognitivo y del cual se observó con respecto a los grados de fragilidad que se midieron. El deterioro cognitivo podría relacionarse con el deterioro funcional siendo que la presencia de disfunción cognitiva está en el 50% del total de los participantes⁽⁶⁹⁾.

En el mismo sentido, el estudio del *Hospital HIV clinic* y del *the San Francisco Veterans Affairs Medical Center Infectious Diseases Clinic* (155 participantes, 93.6% hombres y con media de edad de 57 años) mostró la presencia de fragilidad en un 9% y de deterioro cognitivo en el 46.7%, lo cual es un reflejo de la alta prevalencia de estas dos entidades vistas comúnmente en el adulto mayor pero también entre una población relativamente joven que vive con el VIH⁽⁷⁰⁾.

Los estudios mencionados apoyan la hipótesis de que el síndrome de fragilidad se puede observar en otras poblaciones vulnerables como es la población con VIH+ más allá de la edad de las personas. De este modo, los pacientes infectados con el VIH son más

propensos a más desenlaces adversos para la salud incluyendo mayor institucionalización, más hospitalizaciones e incluso mayor probabilidad de morir. Al ser la fragilidad un estado de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo, es plausible que en las personas que viven con el VIH la presencia del síndrome de fragilidad pueda promover un deterioro cognitivo más acentuado o acelerado en comparación con aquellos frágiles sin infección por el VIH. La identificación temprana de fragilidad en personas que viven con el VIH puede ser útil para investigar de forma intencionada la presencia de algún tipo de deterioro cognitivo. Al hacerlo así, se abriría la posibilidad de instaurar intervenciones tempranas con el fin de modificar el curso de la fragilidad y así evitar sus desastrosas complicaciones. Es deseable el promover estudios que investiguen mejor la posible interacción entre la fragilidad y la infección del VIH sobre la aparición temprana de deterioro cognitivo así como de otros síndromes geriátricos en poblaciones más jóvenes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población adulta mayor que vive con el VIH/SIDA está en aumento, lo cual está muy en relación con el envejecimiento poblacional⁽¹⁾. Este cambio se ha derivado tanto por un mayor número de nuevos casos así como por la mejoría en los tratamiento para la misma^(5, 7). Por lo mismo, este cambio epidemiológico trae consigo nuevos desafíos para la atención de esta población.

Debido al peculiar comportamiento clínico del VIH en las personas de 50 años y más, los CDC de los Estados Unidos sugieren que es después de esta edad cuando las personas infectadas sean consideradas como adultos mayores. La principal razón es que estos pacientes parecen expresar un fenotipo de envejecimiento prematuro expresando tempranamente síndromes característicos del adulto mayor como lo es el síndrome de fragilidad⁽¹⁾. Por su parte, la incidencia del deterioro cognitivo también se ve incrementada en la población de adultos mayores pero también entre las personas que viven con el VIH. Tanto la fragilidad como el deterioro cognitivo no son raros en las personas que viven con el VIH y ambas entidades conllevan a desenlaces poco favorables para la salud de estos pacientes. Si bien es plausible una interrelación de ambos problemas, no se ha determinado la relación de ambas variables en esta población ya de por sí vulnerable. Considerando el tropismo del virus hacia el sistema nervioso central y su relación con un proceso de deterioro cognitivo específico englobado en los “trastornos neurocognitivos asociados al VIH”, no se sabe cuál sería el efecto de la coincidencia del síndrome de fragilidad sobre esta población y tampoco si la presencia de este síndrome geriátrico conlleva a un mayor estado de deterioro cognitivo.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, existe una necesidad apremiante de mayor información sobre el comportamiento clínico de la infección por el VIH/SIDA en los adultos mayores; sin embargo, la mayor parte de la investigación se ha enfocado en aspectos inmunológicos y fisiopatológicos. La infección por el VIH o el tratamiento de la misma pueden jugar un rol central en el desarrollo temprano de enfermedades “propias” del envejecimiento como lo son la fragilidad o el deterioro cognitivo, las cuales ya son vistas en sujetos más jóvenes con la infección por el VIH y que contribuyen a pobres desenlaces clínicos para esta población. Los escasos estudios que han evaluado el estado cognitivo en este contexto clínico han sido realizados en su mayoría en personas menores de 50 años o en estudios mixtos con pocos adultos mayores incluidos, utilizando diferentes instrumentos de evaluación y con resultados diversos ^(70, 72). Por lo tanto, es importante generar nuevo conocimiento alrededor de este sector emergente de la población con el propósito de entender como la aparición temprana de síndromes geriátricos pudiera modificar la historia de la infección por el VIH en esta población. El deterioro cognitivo y la fragilidad son predictores conocidos de mortalidad y de mala calidad de vida en personas que viven en la comunidad con o sin enfermedades crónicas, así como en aquellas que están institucionalizadas. Lo anterior, justifica la necesidad de realizar mayor investigación al respecto, con la finalidad de generar áreas de especialización y de oportunidad de intervención en un futuro que permitan enfrentar el reto de un grupo de pacientes cada vez mayor con VIH y con problemas típicamente vistos en la vejez como es el llamado “síndrome de fragilidad” así como la presencia de deterioro cognitivo. El estado cognitivo de los adultos mayores es un aspecto clave de la calidad de vida, así como un fuerte predictor de sobrevida, un determinante de las necesidades de cuidados y de los costos relacionados a la salud, así como un factor

importante en las decisiones sobre procedimientos médicos. La presencia simultánea de tales problemas podría requerir intervenciones de manejo diferentes a las que habitualmente reciben las personas con estos problemas, siendo de gran interés para un tratamiento global adecuado de ambos problemas de salud en una población que de por sí es vulnerable como son los adultos mayores que viven con el VIH.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El presente proyecto de investigación pretende responder a la siguiente pregunta:

La fragilidad ¿está asociada con el deterioro cognoscitivo en personas adultas de 50 años y más que viven con el VIH?

HIPÓTESIS GENERAL

La fragilidad está asociada con el deterioro cognoscitivo en adultos mayores de 50 años y más que viven con el VIH.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Establecer la asociación entre la fragilidad y el deterioro cognoscitivo en adultos de 50 años y más que viven con el VIH.

ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los adultos de 50 años y más que viven con VIH/SIDA.
- Determinar la frecuencia del deterioro cognitivo y del síndrome de fragilidad en adultos de 50 años y más que viven con VIH/SIDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Transversal, analítico, comparativo.

Descripción de maniobra o intervención.

Los participantes de este estudio son pacientes del Departamento de Infectología (Clínica de VIH) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”. Se reclutaron los participantes de manera no aleatoria y consecutiva cuando ellos asistieron a su consulta de seguimiento a la Clínica de VIH o cuando acudieron a recibir el apoyo del programa gubernamental de antirretrovirales gratuitos al Instituto. Una vez explicada la naturaleza del presente estudio y tras aceptar participar, ellos firmaron un Consentimiento Informado (ver ANEXOS). Los participantes fueron sometidos a una valoración geriátrica integral (VGI) siguiendo procedimientos previamente estandarizados. Tras la VGI, se consultó también su expediente clínico institucional y una base de datos de la Clínica de VIH con el propósito de recabar información clínica y paraclínica complementaria. La duración de la entrevista clínica, la VGI y la evaluación cognitiva planeada tuvo una duración de 60 minutos aproximadamente por cada participante. La evaluación se realizó en una sola entrevista y se dejó abierta la posibilidad de nuevos contactos para un seguimiento posterior. Toda la información que se obtuvo fue procesada y vertida en una base de datos informatizada con acceso exclusivo del equipo de trabajo y donde su confidencialidad se garantizada de acuerdo a las recomendaciones dadas por el Comité de Investigación y de Comité de Ética en Investigación del Instituto. Los datos del presente trabajo corresponden al periodo de estudio entre Agosto del 2014 a Agosto de 2016.

Universo del estudio

Se consideró como universo de estudio a los pacientes que asisten de manera regular a

la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la Secretaría de Salud (SSA) de México. Las personas con una edad igual o mayor de 50 años que se encontraban activos en dicha Clínica fueron invitados a participar siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión.

Mecanismo de asignación.

Muestreo no probabilístico.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Edad de 50 años y más.
- Diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana por métodos estandarizados (ELISA, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* y métodos de confirmación por método de *Western blot*, ensayo por inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación o inmunoensayo lineal).
- Consentimiento informado escrito (por el paciente o por su responsable legal).

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión consideraron la presencia de problemas de salud que clínicamente pudieran mimetizar al síndrome de fragilidad o que pudieran modificar los resultados de las mediciones en términos de los instrumentos utilizados para evaluar tanto a la fragilidad como el deterioro cognitivo.

Enfermedad crónica descompensada o severa:

- Insuficiencia cardíaca NYHA III-IV (*New York Heart Association*, 1999) o agudización.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] clasificación GOLD III-IV (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2003) o agudización.
- Artritis reumatoide, clasificación de ACR III-IV (*American College of Rheumatology*, 1991).

- Enfermedad de Parkinson severa (etapa 4 y 5, de Hoehn y Yahr).
- Enfermedad vascular cerebral isquémica o embólica con secuelas motoras.
- Cardiopatía isquémica, < 3 meses.
- Demencia severa: FAST 5-7 (*Functional Assessment Staging*, 1985) para demencia tipo Alzheimer, CDR 3 (*Clinical Dementia Rating*) para demencias no Alzheimer, estadio 3 de Demencia asociada a VIH/SIDA (Consortio NEAD, 2003).
- Extremidades inferiores y superiores ausentes y/o con amputación.

Criterios de eliminación

- Pacientes con evaluación incompleta.

Variable dependiente:

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo fue considerado de acuerdo a las recomendaciones hechas para los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND por sus siglas en inglés). Estos trastornos constituyen un espectro de condiciones neurológicas que pueden estar presentes en estos enfermos y que causan deterioro cognitivo como posible resultado de una respuesta del sistema inmunológico en reacción a la infección por el VIH. El deterioro cognitivo fue operacionalizado en tres grupos siguiendo las recomendaciones para esta población según los criterios de Antinori et al. (2007)⁽⁷³⁾:

1) **Alteración neurocognitiva asintomática (ANA)**: Se determinó la presencia de ANA cuando hubo alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos con un desempeño ≥ 1 DE por debajo de la media esperada. La alteración cognitiva no debía interferir con las actividades de la vida diaria, incluidas las del trabajo, tareas del hogar y actividades sociales. El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes y no debía cumplir criterios para el diagnóstico de demencia o *delirium* asociados al VIH. No se evidenciaba otra causa

preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas.

2) **Trastorno neurocognitivo leve (TNL):** Sus criterios son similares a la ANA pero con leve-moderada interferencia con las actividades de la vida diaria: incluidas las del trabajo, tareas del hogar y actividades sociales. El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes. No debe cumplir criterios para diagnosticar demencia o *delirium* asociados al VIH. No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas.

3) **Sin deterioro cognitivo:** Aquellos que no observaron ninguno de los criterios mencionados en 1 y 2.

En el presente estudio, para llegar a la clasificación final de los participantes, la función cognitiva fue evaluada mediante el uso de una prueba neuropsicológica global y estandarizada (Neuropsi) ⁽⁷⁴⁾, la cual fue aplicada por personal capacitado para la misma y bajo la supervisión en su interpretación y análisis de un neuropsicólogo certificado. La prueba del Neuropsi mide un gran espectro de funciones cognitivas que incluyen: orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. Estas funciones están incluidas en las recomendaciones de Antinori et al. para la elección de los instrumentos que evalúen la función cognitiva de las personas que viven con el VIH. El Neuropsi se encuentra estratificado en cuatro grupos de edad: (1) 16–30 años; (2) 31–50 años; (3) 51–65 años y (4) 66–85 años. También está dividida por escolaridad en 4 niveles: (1) Analfabetas (0 años de escolaridad); (2) 1–4 años de escolaridad; (3) 5–9 años de escolaridad y (4) 10 o más años de escolaridad. Por lo tanto, los resultados del estado cognitivo de los participantes en este estudio se categorizaron mediante datos normativos estratificados por edad y años de escolaridad en los tres grupos anteriormente mencionados (sin deterioro, trastorno neurocognitivo asintomático o trastorno neurocognitivo sintomático).

Para determinar el impacto sobre la funcionalidad, el cual es considerado en los criterios de identificación del deterioro cognitivo, se utilizó la prueba de las actividades instrumentadas de la vida diaria de Lawton & Brody⁽⁷⁵⁾, la cual incluye 8 componentes: trasporte, compras, cocina, aseo de casa, lavandería, uso del teléfono, toma de medicamentos y manejo de finanzas. Así también, se utilizó la pregunta 10 del cuestionario de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage⁽⁷⁶⁾ en su versión en español para determinar la autopercepción de mayor dificultad en la memoria con respecto a los demás.

Además, para apoyar el diagnóstico de deterioro cognitivo y con fines comparativos se utilizaron otras pruebas de aceptación universal como el examen mínimo del estado mental (MMSE) de Folstein⁽⁷⁷⁾.

Se consideró también el resultado en la Escala Internacional de Demencia en VIH (EIDV)⁽⁷⁸⁾, la cual evalúa tres áreas: memoria, rapidez motora y rapidez psicomotora. Con un puntaje posible de 0 a 12 (donde un mayor puntaje traduce una mejor función cognitiva), en aquellos con un puntaje menor o igual a 10 son considerados con probable deterioro cognitivo.

Variable independiente:

Síndrome de fragilidad

La fragilidad fue definida de acuerdo al fenotipo propuesto por Fried et al. el cual deriva del *Cardiovascular Health Study* (CHS) y que ha sido validado en múltiples contextos socio-culturales incluyendo población mexicana^(9, 79). Los cinco componentes del fenotipo de fragilidad son: 1) Pérdida de peso: en quien reporta una pérdida de 5 kg o más de manera no intencionada durante el último año. 2) Extenuación fue definida a partir de dos preguntas provenientes de la escala de depresión el centro de estudios epidemiológicos (CES-D): a) ¿Siente que todo lo que hace requiere un gran esfuerzo?, b) ¿Siente que ya no puede seguir adelante? Respuestas: 0= más de 1 día, 1= 1-2 días, 2= 3-4 días, 3= casi todo el tiempo. Si el

participante respondió 2 ó 3 a cualquiera de las dos preguntas se tomó como criterio para fragilidad. 3) Enlentecimiento: se determinó al estimar la velocidad de la marcha, la cual fue evaluada mediante el tiempo de recorrido de 4 metros (se hacen dos mediciones y se toma en cuenta el mejor tiempo) cuyo resultado se ajustó por sexo y talla. Hombres con una talla de ≤ 160 cm y mujeres con una talla de ≤ 148 cm que caminaron en más de ≥ 7.89 segundos y ≥ 11.13 , respectivamente, fueron considerados frágiles; mientras que los hombres con > 160 cm y mujeres > 148 cm que caminan los 4 metros en ≥ 6.93 segundos y ≥ 8.32 segundos, respectivamente, fueron considerados frágiles. 4) Debilidad fue establecida ante la disminución de la fuerza de prensión que se midió tres veces en la mano dominante usando un dinamómetro de mango Jamar cuyo resultado fue ajustado por sexo y el índice de masa corporal (IMC). Los hombres con $\text{IMC} \leq 24$ y se consideró frágil si la fuerza de prensión fue de ≤ 16.06 Kg; con un IMC de 24.1 a 26 fue frágil si obtuvo ≤ 21.16 ; con un IMC de 26.1 a 28 si obtuvo < 21.33 y con un IMC de > 28 se clasificó como frágil si resultó con ≤ 21.66 . En el caso de las mujeres, aquellas con un IMC de ≤ 23 fue considerada frágil si tuvo < 12.16 ; en aquellas con un IMC de 23.1 a 26 fue considerada frágil si la prensión fue < 11.56 ; con un IMC de 26.1 a 29 es considerado frágil si < 12.46 mientras que en aquellas con un IMC > 29 fue considerada frágil si tuvo un desempeño < 12.26 . 5) Disminución en la actividad física fue determinada con la versión en español de la Escala de la Actividad Física del Adulto Mayor (PASE)⁽⁸⁰⁾. Aquellos que calificaron como frágiles por este componente fueron cuando los hombre tuvieron ≤ 25.71 kcal/por semana y las mujeres ≤ 27.14 kcal/semana. Para fines descriptivos, los sujetos que cumplían tres o más criterios se clasificaron como frágiles; aquellos que cumplían uno o dos fueron considerados prefráiles; y los que no tuvieron ninguno como no frágiles. Debido a que el propósito de este estudio es mostrar como un mayor nivel de vulnerabilidad aumenta la probabilidad de desarrollar el deterioro cognitivo, la variable fragilidad fue analizada como continua. Con un puntaje posible de 0 a 5, un

puntaje mayor indica un mayor nivel de fragilidad.

Covariables:

Las variables sociodemográficas incluyeron a la edad (continua), el sexo y los años de escolaridad.

Los participantes fueron encuestados acerca de si presentaban o no otras comorbilidades como diabetes, hipertensión, dislipidemia, cáncer, infarto del miocardio, evento vascular cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, osteoartritis, artritis y enfermedad renal crónica. La presencia de cada una de las enfermedades fue sumada en un puntaje total con un rango posible de 0 a 12 en donde un mayor puntaje demuestra un mayor número de comorbilidades.

Fueron explorados tres tipos de discapacidad: las actividades instrumentadas (AIVD)⁽⁷⁵⁾ y básicas de la vida diaria (ABVD)⁽⁸¹⁾ además de la movilidad evaluada por la escala de Rosow-Breslow⁽⁸²⁾. Para determinar las AIVD los participantes respondieron sobre si eran capaces de llevar a cabo ocho actividades que incluyeron el uso de un teléfono, toma de sus propios medicamentos, manejo del dinero, el uso del transporte público o privado, compras, servicio de limpieza, cocina y lavado de la ropa (los tres últimos se ajustaron por género, si son hombres no fueron tomado en cuenta para el puntaje final). Para las ABVD, se preguntó a los participantes si podían hacer seis tareas: bañarse, vestirse, pasar de la cama a la silla, subir escaleras, ir al baño, incontinencia urinaria y fecal y la alimentación. La movilidad se evaluó al determinar la capacidad para realizar tres tareas: caminar 500 mts, subir las escaleras, y hacer tareas domésticas pesadas. Si los participantes reportaban que no podían hacer al menos de alguna de las actividades antes mencionadas fueron catalogados con el nivel de discapacidad correspondiente.

Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) en su versión de 15 preguntas⁽⁷⁶⁾. Si los participantes obtuvieron una puntuación >5

puntos indicaba su presencia.

La evaluación de déficit visual se consideró en el autorreporte de mala percepción visual o incluso con el uso de lentes si tienen la misma percepción.

La pérdida de audición se consideró si se reportó una mala percepción auditiva o el uso de auxiliar auditivo.

También se registró el número total de medicamentos de venta con receta.

La cuenta actual de linfocitos T CD4 + que fueron medidos mediante citometría de flujo (BD FACSCalibur™). Esta variable fue tratada como continua y categórica (CD4+ ≤ 200 vs. > 200). Fue considerada la cuenta de CD4+ tomada no con más de dos meses de diferencia con relación a la valoración geriátrica integral. La carga viral de VIH se midió utilizando el Amplicor de Roche o Abbot PCR en tiempo real con el menor límite de detección, los actuales niveles de ARN del VIH se incluyeron con un punto de corte de ≤ 40 copias / ml (carga viral indetectable). Por lo tanto, esta variable también fue analizada como categórica (indetectable vs. detectable) y como continua. Fue considerada la carga viral tomada no con más de dos meses de diferencia con relación a la valoración geriátrica integral. Se tomó en cuenta también el tiempo desde el diagnóstico del VIH en años y fue tratada como covariable continua.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar y los datos categóricos se expresaron en proporciones y porcentajes. Para el análisis comparativo se utilizó χ^2 o prueba de ANOVA con un factor (o sus equivalentes no paramétricos) según la naturaleza de la variable. La edad, tiempo de diagnóstico con VIH, comorbilidades, MMSE y fragilidad fueron analizados usando el análisis de varianza de una vía (ANOVA), con los

trastornos cognitivos relacionados con el VIH (sin deterioro, ANA y TNL) como factor independiente. Si hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P < 0.05$), se hizo un análisis post hoc por el método de Bonferroni. Para probar la asociación entre la fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (variable dependiente) se construyeron modelos de regresión logística multinomial. Posteriormente, se construyeron modelos de regresión logística multinomial multivariados para probar la asociación independiente entre la fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH tomando en cuenta el efecto de variables potencialmente confusoras como fueron: edad, años de escolaridad, tiempo de diagnóstico de VIH, carga viral, cuenta de linfocitos T CD4+ y comorbilidades. Para todos los análisis se consideró como estadísticamente significativo el valor de $P < 0.05$ y se estimaron los intervalos de confianza (IC) al 95%. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa SPSS para Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, versión 20.0).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la descripción sociodemográfica y de salud de la población en estudio. Este estudio fue realizado con un total de 192 participantes, de los cuales el 85.9% fueron hombres. La media de edad fue de 60.4 ± 6.2 años y tuvieron una media de escolaridad de 12.7 ± 5.1 años. El promedio de enfermedades crónicas fue de 1.3 ± 1.1 enfermedades y de estas, la que se presentaron con mayor frecuencia fueron la dislipidemia (49.5%), la hipertensión (28.1%) y la diabetes (16.1%). La prevalencia de discapacidad para las ABVD fue de 24.5 % y de 7.8% para las AIVD mientras que la discapacidad para la movilidad fue de 29.2%. En cuanto a la evaluación cognitiva, el puntaje medio en el MMSE fue de 27.9 ± 1.9 y hubo presencia de deterioro en el 45.8% participantes según los resultados de la EIDV (puntaje $\leq 10/12$). Acerca del estado inmunológico, la proporción de participantes con linfocitos T CD4+ < 200 cel/ μ l fue de 6.8% y la carga viral indetectable estuvo presente en el 96.4% de ellos. La media en cuanto al tiempo de diagnóstico de VIH de los participantes fue de 10.9 ± 6.9 años. Por otro lado, el puntaje medio de fragilidad fue de 0.38 ± 0.72 . Al revisar a la fragilidad por categorías, la prevalencia de frágiles fue de 3.5%, prefrágiles 26.8% y no frágiles de 69.7%. Por su parte, la prevalencia de los HAND fue del 65.2%. De forma individual, el deterioro cognitivo se distribuyó de la siguiente manera: ANA 58.9% y TNL 6.3% mientras que el 34.8% no tuvo deterioro cognitivo.

La tabla 2 presenta el análisis comparativo de las características sociodemográficas y de salud según el estado neurocognitivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la media de edad entre los tres grupos ($P = 0.807$). En relación con el número de enfermedades crónicas, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cada uno de los grupos. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de cada una de las patologías crónicas estudiadas.

En cuanto a la escolaridad, los participantes sin deterioro cognitivo presentaron una media mayor de escolaridad 14.0 ± 5.1 , en comparación con los ANA (12.0 ± 4.9) y los de TNL (11.0 ± 5.5) siendo estadísticamente significativa la diferencia ($P= 0.020$). Por otro lado, las personas con TNL reportaron mayor frecuencia de discapacidad para las AIVD (50.0%, vs 3.5% vs 7.5%, respectivamente; $P < 0.001$), así como para las ABVD (66.7% vs 21.2% vs 22.4%, respectivamente; $P = 0.002$) en comparación con aquellos con el ANA y los cognitivamente normales. En el mismo sentido, aquellos con TNL también reportaron mayor discapacidad para la movilidad que los otros dos grupos (50.0 vs 27.4 vs 28.4; $P = 0.258$). Cabe señalar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a número de los CD4+, la carga viral o el tiempo con el diagnóstico con el VIH.

Tal y como se esperaba, la puntuación media del MMSE en los sujetos con TNL fue significativamente menor en comparación con aquellos con ANA o cognitivamente sanos ($P < 0.001$) así como la proporción de personas con deterioro cognitivo según la EIDV fue mayor entre aquellos con TNL en comparación a los otros dos subgrupos ($P = 0.002$). Finalmente, la puntuación media del puntaje de fragilidad fue mayor en aquellos con TNL (1.08 ± 0.9) en comparación con aquellos con ANA (0.34 ± 0.7) o cognitivamente normales (0.33 ± 0.6) ($P < 0.002$). En el análisis post hoc efectuado, utilizando el método de Bonferroni, el grupo de los TNL fue estadísticamente diferente de los ANA y del grupo sin deterioro cognitivo ($P= 0.002$).

Los resultados de los análisis de regresión logística multinomial se presentan en la tabla 3. El modelo no ajustado mostró que el puntaje de fragilidad estuvo asociado con el TNL (OR = 2.40, IC al 95% = 1.27 a 4.51; $P = 0.007$) pero no fue estadísticamente significativo con respecto a la ANA (OR= 1.93, IC al 95%: 0.63 a 1.63; $P = 0.937$). Después del ajuste por múltiples variables potencialmente confusoras (edad, años de escolaridad, el tiempo de diagnóstico de VIH, la carga viral, las células T CD4 + y la comorbilidad), la

asociación entre la fragilidad y el TNL se mantuvo estadísticamente significativa (OR = 2.81, IC al 95%: 1.35 a 5.86; $P = 0.006$) y, nuevamente, no hubo asociación con la ANA. Este resultado traduce que por cada aumento de un punto en la escala de la fragilidad, la probabilidad de que la persona que vive con el VIH presente un TNL es de uno punto ochenta y un veces más en comparación con aquellas personas que no tienen deterioro cognitivo.

Tabla 1. Descripción sociodemográfica y de salud de la población de estudio.

VARIABLES	N= 192
Hombres (%)	85.9
Edad, media \pm DE	60.4 \pm 6.2
Años de escolaridad, media \pm DE	12.5 \pm 5.1
Número de enfermedades crónicas, media \pm DE	1.3 \pm 1.1
Diabetes (%)	16.1
Hipertensión (%)	28.1
Dislipidemia (%)	49.5
Discapacidad en al menos 1 ABVD (Barthel) (%)	24.5
Discapacidad en al menos 1 AIVD (Lawton) (%)	7.8
Discapacidad en al menos 1 movilidad (Rosow-Breslow) (%)	29.2
Puntaje MMSE (Folstein), media \pm DE	28 \pm 2.0
Escala internacional de demencia en VIH. Deterioro cognitivo (%)	45.8
Puntaje en la escala de Fragilidad, media \pm DE	0.38 \pm 0.72
Fenotipo de Fragilidad (Fried) %	
Robusto	71.9
Prefrágil	25.0
Frágil	3.1
CD4+ <200 cel/ μ l, (%)	6.8
Carga viral indetectable (%)	96.4
Tiempo de diagnóstico con VIH, media \pm DE	10.9 \pm 6.9

DE = Desviación estándar, ABVD = Actividades básicas de la vida diaria (Escala de Barthel), AIVD= Actividades instrumentadas de la vida diaria (Escala de Lawton), MMSE = Examen mínimo del estado mental, EIDV = Escala internacional e demencia en VIH.

Tabla 2. Características sociodemográficas y de salud de la población con trastornos neurocognitivo asociados al VIH.

	Total	Normal	ANA	TNL	P
	n= 192	67 (34.8%)	113 (58.9%)	12 (6.3%)	
Hombres (%)	85.9	91.0	84.1	75.0	0.228
Edad, media ± DE	60.4 ± 6.2	60.7 ± 6.5	60.1 ± 5.7	61.1 ± 9.0	0.295
Años de escolaridad, media ± DE	12.7 ± 5.1	14.0 ± 5.1 ^a	12.0 ± 4.9 ^b	11.0 ± 5.5 ^{a,b}	0.020
*Número de enfermedades crónicas, media ± DE	1.3 ± 1.1	1.4 ± 1.3	1.2 ± 1.0	1.1 ± 1.0	0.444
Diabetes (%)	16.1	17.9	15.0	16.7	0.879
Hipertensión (%)	28.1	32.8	24.8	33.3	0.467
Dislipidemia (%)	49.5	52.2	48.7	41.7	0.769
CD4+ <200 cel. /µl (%)	6.8	7.5	6.2	8.3	0.925
Carga viral indetectable (%)	96.4	95.5	96.5	100.0	0.745
Tiempo de diagnóstico con VIH, media ± DE	10.9 ± 6.9	10.2 ± 6.6	11.3 ± 7.0	11.0 ± 8.1	0.570
Discapacidad en al menos 1 ABVD (%)	24.5	22.4	21.2	66.7	0.002
Discapacidad en al menos 1 AIVD (%)	7.8	7.5	3.5	50.0	<0.001
Discapacidad para la movilidad (%)	29.2	28.4	27.4	50.0	0.258
Puntaje MMSE, media ± DE	27.9 ± 2.1	28.7 ± 1.5 ^a	27.7 ± 2.2 ^b	26 ± 2.3 ^c	<0.001
Deterioro cognitivo según la EIDV (%)	45.8	35.8	47.8	83.3	0.008
Puntaje de fragilidad, media ± DE	0.38 ± 0.7	0.33 ± 0.6 ^a	0.34 ± 0.7 ^a	1.08 ± 0.9 ^b	0.002

*Enfermedades Crónicas = hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fracturas (femorales o vertebrales), cáncer y osteoartritis (puntuación más alta significa más enfermedades crónicas).

MMSE= Examen mínimo del estado mental (0-30 puntos).

EIDV= Escala internacional de demencia en VIH: Puntaje ≤ 10/12 indica deterioro cognitivo.

Fragilidad Puntuación: 0-5 (pérdida de peso, extenuación, debilidad, lentitud en la marcha, y la escasa de actividad física); puntuación más alta indica más fragilidad.

^{a,b,c} Las letras diferentes significan que los valores son estadísticamente diferentes; cuando los valores comparten las mismas letras significa que los valores no son estadísticamente diferentes (corrección de Bonferroni).

Tabla 3. Regresión logística multinomial de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH

	OR	IC 95%	Valor - P
No ajustado			
ANA (n= 113)			
Fragilidad puntuación	1.01	0.63 -1.63	0.937
TNL (n=12)			
Fragilidad puntuación	2.40	1.27 - 4.51	0.007
Ajustado*			
ANA (n= 113)			
Fragilidad puntuación	1.06	0.65 - 1.73	0.064
TNL (n= 12)			
Fragilidad puntuación	2.81	1.35 - 5.86	0.006

El grupo de referencia es representado por el grupo sin deterioro cognitivo.

*Regresión logística multivariada ajustada por edad, años de escolaridad, el tiempo de diagnóstico de VIH, la carga viral, las células T CD4 y la comorbilidad.

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; ANA: Alteración neurocognitiva asintomática; TNL: Trastorno neurocognitivo leve.

DISCUSIÓN

La presente investigación muestra una asociación entre la fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH en personas de 50 años y más que viven con el VIH/SIDA. En este mismo sentido, este estudio demuestra que conforme hay un aumento en el puntaje de la fragilidad – según los criterios del *Cardiovascular Health Study* – existe una mayor probabilidad de presentar el trastorno neurocognitivo leve (más no una alteración neurocognitiva asintomática) en esta misma población. Así mismo, la asociación se mantuvo estadísticamente significativa e independiente cuando se ajustó por posibles confusores como son la edad, los años de escolaridad, el tiempo de diagnóstico de VIH, la carga viral, la cuenta de células T CD4+ y la comorbilidad. Tras una investigación exhaustiva de la literatura, este trabajo de investigación es el primero en interesarse en investigar la asociación entre el síndrome de fragilidad y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND) en población de adultos mayores.

Los resultados de este estudio son consistentes con la literatura que señalan a la fragilidad como un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo^(40, 52, 83) además de que es un estado que suele ser el responsable de múltiples desenlaces adversos para la salud que incluyen una pobre calidad de vida, mayor discapacidad, más hospitalizaciones, mayor probabilidad de entrar en una institución o mayor riesgo de morir^(9, 11).

Posiblemente por su media de edad, en diversos estudios previos se ha reportado que en la población que vive con el VIH, la prevalencia de la fragilidad oscila entre el 5% hasta un 20%^(33, 84, 85). En el presente estudio, cuya media de edad es de 60 años, la prevalencia de fragilidad según los criterios del CHS es del 3.5%, lo cual es discretamente menor a lo reportado en otras poblaciones^(33, 84, 86). Esta diferencia puede deberse a elementos culturales que influyen en la percepción de la salud y / o en la interpretación de las cuestiones relativas

a la fragilidad. Sin embargo, la identificación del fenotipo del CHS continúa siendo útil para identificar a los sujetos frágiles, con la misma validez predictiva para desenlaces adversos, independientemente de su origen étnico, lo que refuerza su validez en diferentes culturas.

Si bien la fragilidad ha sido vista como un estado de riesgo para múltiples desenlaces adversos, desde hace apenas unos años ha crecido el interés en su estudio como un estado que aumenta la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo pero, principalmente, en personas adultas mayores no infectadas por el VIH. Boyle et al. reportaron la relación entre una escala de fragilidad (medida en los componentes de fuerza de prensión, velocidad de marcha, índice de masa corporal y extenuación) y el desarrollo de deterioro cognitivo leve en personas de edad avanzada sin VIH, en el cual por cada aumento en escala de fragilidad hubo un aumento del 63% para el riesgo de presentar deterioro cognitivo leve⁽⁵³⁾. Otro estudio realizado en población francesa sin VIH mostró que la fragilidad fue un factor de riesgo para demencia aunque los subgrupos en los que se pudo demostrar ese riesgo fueron aquellos en los que en la evaluación basal del estudio presentaban ya un mal desempeño cognitivo (pero no reunían criterios ni para demencia ni para DCL) sin importar su estado de fragilidad física⁽¹¹⁾. En el mismo sentido, Samper-Ternent et al. reportaron que aquellos catalogados como frágiles al ingreso en el estudio tuvieron mayor riesgo de presentar un declive en la función cognitiva en comparación con aquellos no frágiles después de 10 años de seguimiento⁽⁵⁴⁾. Por lo tanto, estos estudios señalan a la fragilidad como un estado de riesgo que conduce hacia el deterioro cognitivo aunque no se ha podido dilucidar con claridad las vías fisiopatológicas implicadas.

La infección por el VIH se ha asociado con un inicio temprano de la fragilidad, particularmente entre aquellos con antecedentes de SIDA, incluso cuando el paciente ha presentado una supresión de la carga viral bajo el uso de la TARAA⁽³²⁾. La forma en la que la fragilidad podría estar asociada con la presencia de deterioro cognitivo en adultos mayores infectados con el VIH no se ha podido dilucidar de manera clara. Tanto la fragilidad como la

infección por el VIH se entrecruzan en distintos mecanismos fisiopatológicos en las personas adultas mayores⁽⁸⁷⁾. Probablemente, algunos mecanismos inflamatorios que están implicados en la fisiopatología tanto de la fragilidad como de la infección por el VIH conducen a cambios vasculares, los cuales pueden mediar los cambios en la función cognitiva^(57, 88-91). Esta aseveración se ve apoyada por los hallazgos de estudios epidemiológicos que vinculan a la fragilidad como un factor de riesgo de deterioro cognitivo, preferentemente de tipo vascular^(55, 56).

De hecho, los resultados del *Cardiovascular Health Study* mostraron que la fragilidad medida a través de sus componentes físicos se asoció con biomarcadores vasculares subclínicos y a un mayor grado de lesiones de daño vascular cerebral. Lo que podría llegar a explicar en cierta medida el por qué no hubo asociación entre la fragilidad y la forma más leve de HAND (ANA), pero sí con una forma más severa como lo es el TNL. Tomando en cuenta los criterios del TNL que incluyen al deterioro funcional, no es sorprendente que este último esté asociado con el hecho de ser frágil.

Por otra parte, un factor que podría también estar implicado en los cambios del estado funcional así como en el desarrollo del deterioro del estado cognitivo (como lo es el TNL) es la presencia de sarcopenia, la cual además de ser un elemento cardinal de la fragilidad, es también muy común en las personas que viven con VIH y en cuyo desarrollo también se hayan envueltos cambios vasculares⁽⁹²⁻⁹⁵⁾. La sarcopenia, íntimamente relacionada con la edad, como ya es conocido, podría ser el efector en la disminución en el estado funcional en población adulta mayor que tiene deterioro cognitivo⁽⁹⁶⁾. En comparación con los adultos mayores no infectados por el VIH, la presarcopenia y la sarcopenia son una condición altamente frecuente en personas con la infección por VIH estando inclusive presente en edades tempranas, aún con el uso regular de TARAA y con una carga viral indetectable⁽⁹⁷⁾.

La fragilidad y los HAND son entidades complejas y heterogéneas donde múltiples

factores podrían explicar su asociación. A pesar de que la fragilidad se ha asociado con el desarrollo de deterioro cognitivo e incluso con el desarrollo de demencia, actualmente poco se sabe de la relación entre estos dos problemas en una población ya de por sí vulnerable como lo es la población que vive con el VIH. La mayor parte de la investigación en este campo relativamente nuevo se centra en cómo la infección por el VIH agota los recuentos de células T CD4+ y agota el sistema inmunitario de las personas enfermas^(98, 99). De esta manera, se ha demostrado que en la población infectada por VIH es el que presentan un agotamiento inmunológico temprano que conduce a una inmunosenescencia prematura comparable a las personas sanas de mayor edad⁽¹⁰⁰⁾. Varios estudios han observado que la comorbilidad, como las enfermedades cardiovasculares, el deterioro cognitivo, la diabetes y la osteoporosis, que normalmente se observan en etapas tardías de la vida como resultado del envejecimiento natural, son cada vez más prominentes entre la población que vive con el VIH^(8, 27). De esta manera, es posible observar la expresión del fenotipo de fragilidad en personas infectadas por el VIH en etapas más tempranas de la vida (es decir, que en el sentido cronológico no son adultos mayores) lo que podría considerarse como un marcador clínico de envejecimiento temprano. Este hallazgo podría también fortalecer la idea de que la infección por este retrovirus constituye un estado que acelera los cambios fisiológicos que son vistos comúnmente en las personas adultas mayores.

Es necesario comentar que, como era de esperarse, el nivel educativo más alto fue más frecuente en aquellos sin deterioro cognitivo, lo cual que se encuentra ampliamente establecido en la literatura, por lo que el efectos protector de una alta escolaridad podría también estar preservado en personas que viven con el VIH.

En este estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables inmunológicas (carga viral o recuento de células T CD4+) y el deterioro cognitivo. Estos resultados sugieren que el sistema inmunológico probablemente no explica

completamente el estado cognitivo disminuido entre las personas que viven con el VIH. En la era pre HAART, la inmunosupresión se asoció con el deterioro cognitivo^(66, 101, 102). Sin embargo, estudios posteriores no han encontrado una asociación entre el recuento de las células CD4 + o el estado de la carga viral con el deterioro cognitivo ya que el deterioro cognitivo persiste aún entre las personas bajo tratamientos antirretrovirales altamente activos⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Estos resultados son consistentes con la literatura con relación con los hallazgos entre un carga viral elevada y los niveles bajos de CD4 + en plasma y la presencia de deterioro cognitivo en esta población⁽¹⁰⁶⁾.

Limitaciones del estudio. La principal limitación de este estudio es su naturaleza transversal, con la consiguiente incapacidad para establecer la dirección temporal de las asociación entre la fragilidad y el deterioro cognitivo. Otra limitación del estudio es el número de participantes analizados así como la potencial introducción de un sesgo de selección asociado al perfil médico de los pacientes que asisten a un hospital de tercer nivel el cual ofrece servicios especializados y un programa antirretroviral gratuito y supervisado para ellos. Esto último pudiera no reflejar la realidad para el cuidado de la población que vive con el VIH en los países en desarrollo. Es también posible que este posible mayor apego en nuestros participantes provoque que sólo las formas clínicamente más avanzadas como la que representa el TNL son las que estén asociadas con el fenotipo de fragilidad, el cual es clínicamente más evidente y fácil de buscar. Por lo tanto, los presentes resultados deben interpretarse con precaución cuando serán traspolados a otras poblaciones con realidades diferentes.

Fortalezas del estudio. En este estudio se utilizaron instrumentos que han sido validados tanto para población adulta mayor como para personas que viven con VIH así como para la población mexicana, tanto para la medición de los síndromes geriátricos así como del estado cognitivo. Además, todo el personal que participó fue estandarizado para

realizar las mediciones y la aplicación de los cuestionarios en esta población adulta mayor que vive con VIH. Por otro lado, este estudio parece ser el primer estudio que ha proporcionado la oportunidad de reconocer y describir a la fragilidad en una población adulta mayor que vive con el VIH y ver su influencia sobre su estado cognitivo.

Una mejor comprensión de la fragilidad permitirá mejorar la atención ya de por sí compleja de los adultos mayores que viven con el VIH. Al hacerlo, se permitirá a los clínicos e investigadores a centrarse en las necesidades apremiantes de salud de esta población. Se debe fomentar la investigación en los países en vías de desarrollo, donde se sabe poco sobre la fragilidad en este contexto y donde la prevalencia de la fragilidad puede ser subestimada, con terribles consecuencias para la salud de las personas mayores con VIH/SIDA.

CONCLUSIONES

La fragilidad se asocia con los trastornos neurocognitivos asociados al VIH en adultos mayores. Mientras más frágil es la persona, hay una mayor probabilidad de presentar un trastorno neurocognitivo leve. En este estudio no se encontró asociación entre la fragilidad y la alteración neurocognitiva asintomática. Sin embargo, es necesario realizar estudios longitudinales con el fin de establecer la causalidad entre la fragilidad como un estado que podría preceder a la aparición de los trastornos neurocognitivo asociados al VIH en esta población adulta mayor. Es muy probable que la presencia de fragilidad sea prodrómica del deterioro cognitivo como ya se ha demostrado en personas no infectadas por este retrovirus. Es necesario que los pacientes que viven con el VIH/SIDA sean evaluados sobre síndromes geriátricos como la fragilidad como parte de su evaluación integral por la posible coincidencia con algún tipo de deterioro cognitivo. Es posible que al hacerlo se pudieran prevenir muchos de los desenlaces adversos para la salud dentro de esta población. La réplica de estos resultados en contextos culturales diferentes podrá fortalecer la idea de la asociación entre la fragilidad y el deterioro de la función cognoscitiva en adultos que viven con el virus de inmunodeficiencia humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008;3:453-472.
2. Bernstein L. The graying of HIV: 1 in 6 new U.S. cases are people older than 50. *The Washington Post*. 2016; www.washingtonpost.com/national/health-html.
3. Centers for Disease Control and Prevention; CDC (2015); HIV Transmission'. <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/group/age/olderamericans/index.html>
4. Deeks SG, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
5. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. *Am J Public Health*. 2012;102(8):1516-26. doi: 10.2105/AJPH.2012.300844
6. Abel T, Werner M. HIV risk behaviour of older persons. *Eur J Public Health*. 2003;13(4):350-2.
7. Centers for Disease Control and Prevention (USA). AIDS among persons aged > or = 50 years –. *MMWR* 1991–1996:Rep. 1998;47:21–7.
8. Guaraldi G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120–1126. doi: 10.1093/cid/cir627
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
10. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489-95.
11. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for

- adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):453-61.
12. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *NEJM.* 2010;362(13):1173-80.
 13. Avila-Funes JA, Pina-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, Gutierrez-Robledo LM, Ruiz-Arregui L, Amieva H. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(8):683-9.
 14. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(11):2129-38. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x
 15. Bergman H FL, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm - issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-7.
 16. Manton KG. Dynamic paradigms for human mortality and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999;54(6):B247-54.
 17. van Leuven SI FR, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;1:3-7.
 18. Hazleton JE BJ, Eugenin EA. Novel mechanisms of CNS damage in HIV infection. *HIV/AIDS - Res Palliative Care* 2010;2:39-49.
 19. DB. C. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med.* 2008;2:94-8.
 20. Padilla L, Martin HO, Iguain JL. Anomalous diffusion with log-periodic modulation in a selected time interval. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2011;83(2 Pt 1):020105.
 21. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003;107(1):87-92.

22. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*. 2011;62:141-55. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756.
23. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2001;358(9290):1322-1327.
24. Reisler RB HC, Burman WJ, Tedaldi EM and Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:379-86.
25. May MT, Ingle SM. Life expectancy of HIV-positive adults: a review. *Sex Health*. 2011;8(4):526-533.
26. Bendavid E, Ford N, Mills EJ. HIV and Africa's elderly: the problems and possibilities. *AIDS*. 2012;26 Suppl 1:S85-91.
27. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *Bmj*. 2009;338:a3172. doi: 10.1136/bmj.a3172.
28. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63. doi: 10.2147/CIA.S37738
29. HIV and Aging. POZ. Last Revised: February 14, 2016. Available from: <https://www.poz.com/basics/hiv-basics/hiv-aging>.
30. Thomas M. Gill MEAG, MD, MPH; Heather G. Allore, PhD; Ling Han, MD, MSc. Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):418-23.
31. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, Detels R, Phair JP, Li X, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):189-98.
32. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al.

HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(11):1279-86.

33. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, Robison E, Weber K, Young M, et al. Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV-uninfected women in the era of cART. *Journal of women's health*. 2009;18(12):1965-74.

34. Onen NF, Patel P, Baker J, Conley L, Brooks JT, Bush T, et al. Frailty and Pre-Frailty in a Contemporary Cohort of HIV-Infected Adults. *J Frailty Aging*. 2014;3(3):158-65.

35. Desquilbet L MJ, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(3):299-306.

36. Hilary C. Rees VI. Measuring Frailty in HIV-infected Individuals. Identification of Frail Patients is the First Step to Amelioration and Reversal of Frailty.

37. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1321-30.

38. Lee DH BK, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail Patients Are at Increased Risk for Mortality and Prolonged Institutional Care After Cardiac Surgery. *Circulation* 2010 16.

39. Desquilbet L JL, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1279–86.

40. Avila-Funes JA HC, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. . Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63 (10):1089-96

41. Aguilar-Navarro SG, Amieva H, Gutierrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Frailty among Mexican community-dwelling elderly: a story told 11 years later. *The Mexican Health*

and Aging Study. *Salud publica de Mexico*. 2015;57 Suppl 1:S62-9.

42. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1487-92.

43. Ferrer A, Badia T, Formiga F, Sanz H, Megido MJ, Pujol R, et al. Frailty in the oldest old: prevalence and associated factors. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(2):294-6.

44. Sanchez-Garcia S, Sanchez-Arenas R, Garcia-Pena C, Rosas-Carrasco O, Avila-Funes JA, Ruiz-Arregui L, et al. Frailty among community-dwelling elderly Mexican people: prevalence and association with sociodemographic characteristics, health state and the use of health services. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14(2):395-402.

45. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008;63(10):1089-96.

46. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Science of aging knowledge environment* : SAGE KE. 2005;2005(31):pe24.

47. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2002;57(3):B115-25.

48. Bortz WM, 2nd. The physics of frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(9):1004-8.

49. Mitnitski AB MA, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World*. 2001;1:323–36.

50. Garcia-Gonzalez JJ, Garcia-Pena C, Franco-Marina F, Gutierrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC geriatrics*. 2009;9:47.
51. Rockwood K. Conceptual Models of Frailty: Accumulation of Deficits. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(9):1046-50.
52. Motassem S, Amer RMEA, Heba S. Association of cognitive impairment with frailty in elderly: a cross-sectional study on communitydwelling non demented elderly referred to an outpatient geriatric service in Egypt. *Indian Journal of Applied Research*. 2015;5(9).
53. Boyle PA BA, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:248-55.
54. Samper-Ternent R, Al Snih, S., Raji, M.A., Markides, K.S., Ottenbacher, K.J., . Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56:1845–52.
55. Avila-Funes JA, Carcaillon, L., Helmer, C., Carriere, I., Ritchie, K., Rouaud, O., Tzou-rio, C., Dartigues, J.F., Amieva, H. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the three-city study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60:1708–12.
56. Solfrizzi V, Scafato, E., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Maggi, S., Imbimbo,B.P., Galluzzo, L., Baldereschi, M., Gandin, C., di Carlo, A., Inzitari, D., Crepaldi,G., Pilotto, A., Panza, F. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia,The Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimer’s & Dementia*. 2013;9:113–22.
57. Avila-Funes JA, Meillon C, Gonzalez-Colaco Harmand M, Tzourio C, Dartigues JF, Amieva H. Association between frailty and carotid central structure changes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1906-11.

58. Cody SL, Vance DE. The neurobiology of HIV and its impact on cognitive reserve: A review of cognitive interventions for an aging population. *Neurobiology of disease*. 2016.
59. Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. *Cell death and differentiation*. 2005;12 Suppl 1:878-92.
60. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000;14(1):69-74.
61. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(43):15647-52.
62. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2004;10(3):317-31.
63. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage. *Brain*. 2007;130(Pt 1):48-64.
64. Watkins CC, Treisman GJ. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *J Neurovirol*. 2012;18(4):277-90.
65. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012;18(4):256-63.
66. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-96.
67. Schouten J CP, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive

- impairment in the cART era: a review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;5:561-75.
68. Smith B, Skolasky R, SO, et al. . Association of HIV-associated neurocognitive disorder with frailty in HIV-1 seropositive men. . 3rd International Workshop on HIV and Aging 2012:5-6.
69. Marco Ruiz M, MPH1 and Charles Cefalu, MD, MS2 Characteristics of Frail Patients in a Geriatric-HIV Program: The Experience of an Urban Academic Center at One Year Follow-Up *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 10(3):138-43
70. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015;69(2):161-7.
71. Hariri S, McKenna MT. Epidemiology of human immunodeficiency virus in the United States. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(3):478-88, table of contents.
72. Guaraldi G. The transition from co-morbidities to geriatric syndromes in HIV. *Germes*. 2016;6(3):79-81.
73. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.
74. Ostrosky-Solis F, Esther Gomez-Perez M, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: a neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Applied neuropsychology*. 2007;14(3):156-70.
75. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
76. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 1982;17(1):37-49.

77. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
78. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *Aids*. 2005;19(13):1367-74.
79. Aguilar-Navarro S, Gutierrez-Robledo LM, Garcia-Lara JM, Payette H, Amieva H, Avila-Funes JA. The Phenotype of Frailty Predicts Disability and Mortality among Mexican Community-Dwelling Elderly. *The Journal of frailty & aging*. 2012;1(3):111-7.
80. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of clinical epidemiology*. 1993;46(2):153-62.
81. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
82. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *Journal of gerontology*. 1966;21(4):556-9.
83. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1339-44.
84. Desquiblet L JL, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:1279- 86.
85. O'nen NF. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting
86. Onen N. F. OET, Seyfried W., Stumm E. R., Snell M., Mondy K. et al. Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population.

HIV Clin Trials 2010;11:100–9.

87. Avila-Funes JA, Belaunzaran-Zamudio PF, Tamez-Rivera O, Crabtree-Ramirez B, Navarrete-Reyes AP, Cuellar-Rodriguez J, et al. Correlates of Prevalent Disability Among HIV-Infected Elderly Patients. *AIDS research and human retroviruses*. 2016;32(2):155-62.
88. Partridge JS, Fuller M, Harari D, Taylor PR, Martin FC, Dhesi JK. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular surgical patients and affect postoperative outcomes. *International journal of surgery*. 2015;18:57-63.
89. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment--a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):840-51.
90. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Anaya-Escamilla A, Gutierrez-Robledo LM. Frailty and Vascular Cognitive Impairment: Mechanisms Behind the Link. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2016;68(1):25-32.
91. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009;73(16):1292-9.
92. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(12):1164 e7- e15.
93. Maeda K, Akagi J. Cognitive impairment is independently associated with definitive and possible sarcopenia in hospitalized older adults: The prevalence and impact of comorbidities. *Geriatrics & gerontology international*. 2016.
94. Moon JH, Moon JH, Kim KM, Choi SH, Lim S, Park KS, et al. Sarcopenia as a Predictor of Future Cognitive Impairment in Older Adults. *The journal of nutrition, health & aging*. 2016;20(5):496-502.

95. Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Current Alzheimer research*. 2016;13(6):718-26.
96. Tolea MI, Galvin JE. Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:663-71.
97. Pinto Neto LF, Sales MC, Scaramussa ES, da Paz CJ, Morelato RL. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2016;20(1):99-102.
98. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *The Journal of pathology*. 2008;214(2):231-41.
99. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Current HIV/AIDS reports*. 2010;7(1):4-10.
100. Sachdeva M, Fischl MA, Pahwa R, Sachdeva N, Pahwa S. Immune exhaustion occurs concomitantly with immune activation and decrease in regulatory T cells in viremic chronically HIV-1-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;54(5):447-54.
101. Tozzi V, Balestra P, Serraino D, Bellagamba R, Corpolongo A, Piselli P, et al. Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS research and human retroviruses*. 2005;21(8):706-13.
102. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*. 2007;21(14):1915-21.
103. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active

antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;45(2):174-82.

104. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, Bernard C, Bruyand M, Dauchy FA, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *Aids*. 2013;27(3):391-400.

105. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *Aids*. 2010;24(9):1243-50.

106. Ellis RJ, Hsia K, Spector SA, Nelson JA, Heaton RK, Wallace MR, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Annals of neurology*. 1997;42(5):679-88.



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**



DEPARTAMENTO DE GERIATRIA

NOMBRE: _____
 EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____
 FECHA DE INGRESO: _____ FECHA DE EVALUACIÓN: _____

Número de registro del CIIBH: GER-698-12/12-1

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (BARTHEL)	Tiempo	
		Aotual
Baño/Ducha		
<i>Independiente. Se baña completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin ayuda, ni ser supervisado.</i>		5
<i>Dependiente. Necesita ayuda o supervisión.</i>		0
Vestido		
<i>Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, amarrarse los zapatos, abotonarse y colocarse otros complementos sin necesitar ayuda.</i>		10
<i>Ayuda. Necesita ayuda, pero al menos realiza la mitad de las tareas en un tiempo razonable sin ayuda.</i>		5
<i>Dependiente. Necesita ayuda para la mayoría de las tareas.</i>		0
Aseo personal		
<i>Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, incluye lavarse la cara y las manos, peinarse, lavarse los dientes, maquillarse y afeitarse.</i>		5
<i>Dependiente. Necesita alguna ayuda para alguna de estas actividades.</i>		0
Uso del retrete (taza de baño)		
<i>Independiente. Usa el retrete o taza de baño. Se sienta, se levanta, se limpia y se pone la ropa solo.</i>		10
<i>Ayuda. Necesita ayuda para mantener el equilibrio sentado, limpiarse, ponerse o quitarse la ropa.</i>		5
<i>Dependiente. Necesita ayuda completa para el uso del retrete o taza de baño.</i>		0
Uso de escaleras		
<i>Independiente. Sube o baja escaleras sin supervisión, puede utilizar el barandal o bastón si lo necesita.</i>		10
<i>Ayuda. Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras.</i>		5
<i>Dependiente. Es incapaz de subir y bajar escaleras, requiere de ascensor o de ayuda completa.</i>		0
Traslado cama-sillón		
<i>Independiente. No necesita ayuda. Si usa silla de ruedas se traslada a la cama independientemente.</i>		15
<i>Mínima ayuda. Incluye supervisión o una pequeña ayuda para el traslado.</i>		10
<i>Gran ayuda. Requiere de una gran ayuda para el traslado (de una persona fuerte o entrenada), es capaz de permanecer sentado sin ayuda.</i>		5
<i>Dependiente. Requiere de 2 personas o una grúa de transporte, es incapaz de permanecer sentado.</i>		0
Desplazamiento		
<i>Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica, excepto un andador. Si utiliza prótesis, puede ponérsela y quitársela solo.</i>		15
<i>Ayuda. Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda o supervisión por otra persona (física o verbal), o utiliza andador.</i>		10
<i>Independiente en silla de ruedas. Propulsa su silla de ruedas al menos 50 metros sin ayuda ni supervisión.</i>		5
<i>Dependiente. No camina solo o no propulsa su silla solo.</i>		0
Control de orina		
<i>Contínente. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, es capaz de atender solo su cuidado.</i>		10
<i>Incontinencia ocasional. Como máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Necesita ayuda para el cuidado de la sonda o el colector.</i>		5
<i>Incontinente. Episodios de incontinencia con frecuencia más de una vez en 24 horas incapaz de manejarse solo con sonda o colector.</i>		0
Control de heces		
<i>Contínente. No presenta episodios de incontinencia. Si usa enemas o supositorios, se los administra solo.</i>		10
<i>Incontinente ocasional. Episodios ocasionales una vez por semana. Necesita ayuda para usar enemas o supositorios.</i>		5
<i>Incontinente. Más de un episodio por semana.</i>		0
Alimentación		
<i>Independiente. Capaz de utilizar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada o servida por otra persona.</i>		10
<i>Ayuda. Necesita ayuda para cortar la carne, el pan, extender la mantequilla, pero es capaz de comer solo.</i>		5
<i>Dependiente. Depende de otra persona para comer.</i>		0
TOTAL		_____/100

FUNCIONALIDAD

FUNCIONALIDAD	ACTIVIDADES INSTRUMENTADAS DE LA VIDA DIARIA (LAWTON)		Tiempo	<input type="text"/>
	1) Capacidad para usar el teléfono	1: Lo opera por iniciativa propia, lo marca sin problema. 1: Marca sólo unos cuantos números bien conocidos. 1: Contesta el teléfono pero no llama. 0: No usa el teléfono.		<input type="checkbox"/>
	2) Transporte	1: Se transporta solo. 1: Se transporta solo, únicamente en taxi pero no puede usar otros recursos. 1: Viaja en transporte colectivo acompañado. 0: Viaja en taxi o auto acompañado. 0: No sale.		<input type="checkbox"/>
	3) Medicación	1: Es capaz de tomarla a su hora y dosis correctas. 0: Se hace responsable sólo si le preparan por adelantado. 0: Es incapaz de hacerse cargo.		<input type="checkbox"/>
	4) Finanzas	1: Maneja sus asuntos independientemente. 0: Sólo puede manejar lo necesario para pequeñas compras. 0: Es incapaz de manejar dinero.		<input type="checkbox"/>
	5) Compras	1: Vigila sus necesidades independientemente. 0: Hace independientemente sólo pequeñas compras. 0: Necesita compañía para cualquier compra. 0: Incapaz de cualquier compra.		<input type="checkbox"/>
	6) Cocina	1: Planea, prepara y sirve los alimentos correctamente. 0: Prepara los alimentos sólo si se le provee lo necesario. 0: Calienta, sirve y prepara pero no lleva una dieta adecuada. 0: Necesita que le preparen los alimentos.		<input type="checkbox"/>
	7) Cuidado del Hogar	1: Mantiene la casa solo o con ayuda mínima. 1: Efectúa diariamente trabajo ligero eficientemente. 1: Efectúa diariamente trabajo ligero sin eficiencia. 1: Necesita ayuda en todas las actividades. 0: No participa.		<input type="checkbox"/>
	8) Lavandería	1: Se ocupa de su ropa independientemente. 1: Lava sólo pequeñas cosas. 0: Todos se lo tienen que lavar.		<input type="checkbox"/>
		TOTAL		<input type="text"/>

FUNCIONALIDAD	ESCALA DE ROSOW-BRESLAU (MOVILIDAD)		Tiempo	<input type="text"/>
	1. Sube y baja escaleras para llegar al siguiente piso.			<input type="checkbox"/>
	2. Es capaz de caminar 500 metros.			<input type="checkbox"/>
	3. Realiza trabajo pesado en casa (ej. lavar paredes).			<input type="checkbox"/>
	TOTAL		<input type="text"/>	<input type="text"/> /3

Fuerza de prensión: 1ª _____, 2ª _____, 3ª _____,
 promedio _____

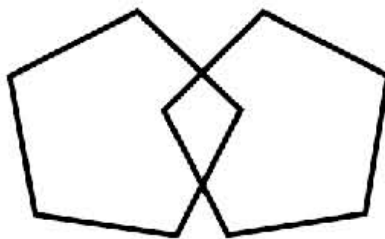
Marcha (4 metros): 1ª _____, 2ª _____; Mejor velocidad: _____

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1. ¿Qué fecha es hoy? (día, mes, año, día de la semana, estación) | _____ /5 |
| 2. ¿En dónde estamos? (hospital, piso, delegación, ciudad, país) | _____ /5 |
| 3. ¿Repita estos 3 objetos? (MESA, LLAVE, LIBRO) | _____ /3 |
| 4. Reste 7 a 100 y al resultado vuélvale a restar 7 (93, 86, 79, 72, 65)
Deletree la palabra M-U-N-D-O al revés | _____ /5 |
| 5. ¿Cuáles fueron los 3 objetos mencionados anteriormente? | _____ /3 |
| 6. Muestre una Pluma y un Reloj y pida que los identifique | _____ /2 |
| 7. Repita la siguiente frase: "NI SI ES, NI NO ES, NI PEROS" | _____ /1 |
| 8. Cumpla la siguiente orden verbal (no se podrá repetir nuevamente):
"Tome esta hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y colóquela en el piso" | _____ /3 |
| 9. Lea la siguiente frase y realice lo que en ella dice "CIERRE
LOS OJOS" | _____ /1 |
| 10. Escriba una Frase, Enunciado u Oración con cualquier cosa
que me quiera decir | _____ /1 |
| 11. Copie estos dibujos (Pentágonos cruzados) | _____ /1 |

TOTAL

 /30

Cierre los ojos



ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA		Sí	No
ESTADO DE ÁNIMO	1. En general, ¿está satisfecho/a con su vida?	0	1
	2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	1	0
	3. ¿Siente que su vida esta vacía?	1	0
	4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?	1	0
	5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	0	1
	6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	1	0
	7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	0	1
	8. ¿Con frecuencia se siente desamparado o desprotegido?	1	0
	9. ¿Prefiere quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	1	0
	10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
	11. En estos momentos, ¿piensa que es estupendo estar vivo/a?	0	1
	12. ¿Actualmente se siente inútil?	1	0
	13. ¿Se siente lleno/a de energía?	0	1
	14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?	1	0
	15. ¿Piensa que la mayoría de la gente esta en mejor situación que usted?	1	0
TOTAL		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 10px;"> _____ / 15 </div>	
EXTENUACIÓN FÍSICA			
1. ¿Siente que todo lo que hace requiere un gran esfuerzo?			
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Frecuencia _____			
2. ¿Siente que ya no puede seguir adelante?			
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Frecuencia _____			
<small>0= Muy raramente (<1 día). 1= Alguna vez o un poco (1-2 días). 2= Una cantidad moderada (3-4 días). 3= La mayor parte del tiempo (3-4 días).</small>			
CAÍDAS	CAÍDAS		
	1. ¿Se ha caído el paciente en el último año? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas?		
	<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>		
2. En el último evento:			
a) ¿Necesitó ser levantado/a?		Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
b) ¿Perdió el conocimiento?		Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
c) ¿En que circunstancia sucedió? _____			

NEUROPSI: PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Nombre: _____ Edad: _____ Reg. _____

Sexo ____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____ Fecha: ____ / ____ / ____

Desviaciones	ORIENTACION			ATENCION Y CONCENTRACION			MEMORIA EPISODICA						LENGUAJE						LECTO-ESCRITURA		FUNCIONES EJECUTIVAS							
							VISUAL			VERBAL											CONCEPTUALES			MOTORAS				
	Tiempo	Espacio	Persona	Dígitos en serie	Detección visual	20-3	Registro: Copia	Evocación	Registro: de dibujos	Evocación	E. Por categorías	Reconocimiento	Denominación	Repetición	Comprensión	Fluidez verbal	Fluidez verbal	Lectura	Dictado	Copia	Similitudes	Cálculo	Secuenciación	Mano derecha	Mano izquierda	Movimientos alternos	Reacciones opuestas	
3																												
2																												
1																												
0																												

NORMAL -1 A 1

LEVE: -2 a -1

MODERADO: -3 a -2

SEVERO: < -3

NEUROPSI EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL

(Ostrosky, Ardila Roselli, 1999)

Nombre: _____ Fecha: ___/___/___

Lugar y fecha de nac. _____ Edad: _____ Sexo: _____ Reg: _____

Escolaridad: _____ Ocupación: _____ Lateralidad: _____

Motivo de consulta: _____

1.- ORIENTACION

- a) Tiempo:** ¿En qué día estamos? _____ 0 1
¿En qué mes estamos? _____ 0 1
¿En qué año estamos? _____ 0 1
- b) Espacio:** ¿En qué ciudad estamos? _____ 0 1
¿En qué lugar estamos? _____ 0 1
- c) Persona:** ¿Cuántos años tiene Ud.? _____ 0 1 Total (6) _____

2.- ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN

a) Dígitos en regresión: Total (6) _____

4-6 ____ (2) 2-8-3 ____ (3) 8-6-3-2 ____ (4) 6-3-5-9-1 ____ (5) 5-2-7-9-1-8 ____ (6)

9-1 ____ (2) 7-1-6 ____ (3) 2-6-1-7 ____ (4) 3-8-1-6-2 ____ (5) 1-4-9-3-2-7 ____ (6)

b) Detección visual (1 minuto):

Total de errores _____ Total de aciertos (16) _____

c) 20-3:

Respuesta: 17 - 14 - 11 - 8 - 5 _____ Total (5) _____

3.- MEMORIA EPISODICA

a) Codificación Verbal: Curva de memoria espontánea

1er. Ensayo	2º ensayo	3er. Ensayo		
gato _____	mano _____	codo _____	Intrusiones	_____
pera _____	vaca _____	fresa _____	Perseveraciones	_____

mano _____ fresa _____ pera _____ Primacía _____
 fresa _____ gato _____ vaca _____ Resencia _____
 vaca _____ codo _____ gato _____
 codo _____ pera _____ mano _____
 Totales _____ Total promedio (6): _____

b) Codificación visual y Proceso Visoespacial: Copia de la figura semicompleja:

Puntaje por elementos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____
 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10 _____ 11 _____ 12 _____ Total (12) _____

4.- LENGUAJE

a) Denominación (láminas 2 - 9):

CHIVO _____ GUITARRA _____ TROMPETA _____ DEDO _____
 RELOJ _____ SERPIENTE _____ LLAVE _____ BICICLETA _____ Total (8) _____

NOTA: los pacientes con problemas de agudeza visual deben denominar:

LÁPIZ _____ RELOJ _____ BOTÓN _____ TECHO _____
 CODO _____ TOBILLO _____ ZAPATO _____ LLAVE _____ Total (8) _____

b) Repetición:

Sol _____ 0 1
 Ventana _____ 0 1
 El niño llora _____ 0 1
 El hombre camina lentamente por la calle _____ 0 1 Total(4): _____

c) Comprensión

Señale el cuadrado pequeño

_____ 0 1

Señale un círculo y un cuadrado _____ 0 1

Señale un círculo pequeño y un cuadrado grande _____ 0 1

Toque el círculo pequeño, si hay un cuadrado grande _____ 0 1

Toque el cuadrado grande, en lugar del círculo pequeño _____ 0 1

Además de tocar los círculos, toque el cuadrado pequeño _____ 0 1

Total (6) _____

d) Fluidez verbal (1 min c/u):

Semántica (animales)		Fonológica ("F")	
1.- _____	15.- _____	1.- _____	15.- _____
2.- _____	16.- _____	2.- _____	16.- _____
3.- _____	17.- _____	3.- _____	17.- _____
4.- _____	18.- _____	4.- _____	18.- _____
5.- _____	19.- _____	5.- _____	19.- _____
6.- _____	20.- _____	6.- _____	20.- _____
7.- _____	21.- _____	7.- _____	21.- _____
8.- _____	22.- _____	8.- _____	22.- _____
9.- _____	23.- _____	9.- _____	23.- _____
10.- _____	24.- _____	10.- _____	24.- _____
11.- _____	25.- _____	11.- _____	25.- _____
12.- _____	26.- _____	12.- _____	26.- _____
13.- _____	27.- _____	13.- _____	27.- _____
14.- _____	28.- _____	14.- _____	28.- _____

Perseveraciones: _____ Intrusiones: _____ Perseveraciones: _____ Intrusiones: _____

Total correctas: _____ Total correctas: _____

5.- LECTURA

a) ¿Por qué se ahogó el gusano?

_____ 0 1 b)

¿Qué pasó con el otro gusano?

_____ 0 1

c) ¿Cómo se salvó el otro gusano?

_____ 0 1

Total (3) _____

¿Cuál es la moraleja del texto?

6.- ESCRITURA

DICTADO: El perro camina por la calle _____ 0 1

ESCRITURA: Las naranjas crecen en los árboles _____ 0 1

b) Cálculo (1 min. para cada respuesta):

¿Cuánto es $13 + 15$? (28) _____ 0 1

¿Cuántas naranjas hay en dos docenas y media? (30) _____ 0 1

Juan tenía 12 pesos, recibió 9 y gastó 14 ¿cuánto le quedó? (7) _____ 0 1

Total (3) _____

c) Secuenciación:

Lámina 13 _____ Total (1) _____

B. Funciones ejecutivas motoras:

a) Cambio de posición de la mano:

Mano derecha: 0 = (no lo hizo) 1 = (2 ó 3 ensayos) 2 = (un ensayo)

Mano izquierda: 0 = (no lo hizo) 1 = (2 ó 3 ensayos) 2 = (un ensayo)

Total (4) _____

b) Movimientos alternos de las dos manos:

0 = (no lo hizo) 1 = (desautomatizado) 2 = (correctamente) Total (2) _____

c) Reacciones opuestas:

0 = (no lo hizo) 1 = (con errores) 2 = (correctamente) Total (2) _____

8.- MEMORIA: EVOCAION

a) Memoria visoespacial

Puntaje por elementos: 1 ____ 2 ____ 3 ____ 4 ____ 5 ____ 6 ____
 7 ____ 8 ____ 9 ____ 10 ____ 11 ____ 12 ____ Total (12) ____

b) Memoria verbal:

1.- Espontánea:

gato ____ mano ____ codo ____ pera ____ vaca ____ fresa ____

Intrusiones _____ Perseveraciones _____ Total (6) _____

2.- Por claves:

Partes del cuerpo: _____ Intrusiones: _____

Frutas: _____ Perseveraciones: _____

Animales: _____ Total (6) _____

3.- Reconocimiento:

boca ____ **gato*** ____ cama ____ **pera*** ____ **codo*** ____ árbol ____ gallo ____

lápiz ____ zorro ____ **mano*** ____ **fresa*** ____ ceja ____ **vaca*** ____ flor ____

Intrusiones: _____ Errores: _____ Total (6) _____

7.- FUNCIONES EJECUTIVAS

A. Conceptual (Ejemplo: Mesa – Silla _____)

a) Semejanzas:

Naranja – Pera _____ 0 1 2

Perro – Caballo _____ 0 1 2

Ojo – Naríz _____ 0 1 2

Total (3) _____

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

Factores asociados a la discapacidad de adultos de 50 años y más con Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA)

Número de registro CIIBH: GER-698-12/12-1

Investigador principal: Dr. José Alberto Ávila Funes

Investigadores participantes: Dr. Juan Sierra Madero, Dr. Pablo Francisco Belaunzarán Zamudio, Dra. Brenda E. Crabtree Ramírez, Dr. Alfonso Zamudio Rodríguez.

Dirección del investigador: Av. Vasco de Quiroga 15. Colonia Sección XVI. Tlalpan. DF. CP 14000.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 54870900, ext. 5701 ó 5703. Urgencias INCMNSZ Ext. 5003 ó 5070. Cel.2281144271.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 2, 01/enero/2015.

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga. Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética. Para decidir si participa o no en este estudio, Usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios que esto implica, con el fin de tomar una decisión informada. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

El número de personas que tienen el virus de inmunodeficiencia humana o VIH, ha aumentado de forma importante en los últimos años, lo cual ha sido consecuencia de las mejorías en su tratamiento. Cada vez existe una mayor información sobre esta enfermedad, pero la investigación en cierto grupos de personas, como son los que tienen más de 50 años es poca todavía. Con la información conocida a la fecha, se ha considerado que la infección por VIH se comporta como una enfermedad crónica, como lo es la diabetes o la hipertensión y que los cambios producidos por esta infección pudieran acelerar el proceso de envejecimiento, es decir, que puede desencadenar una serie de cambios en el cuerpo en las personas con VIH que se parecen a los cambios que las personas van teniendo cuando envejecen. Conforme todas las personas vamos envejeciendo se ha observado que disminuye la capacidad para realizar múltiples actividades cotidianas y puede haber una mayor necesidad de depender de otras personas para hacerlas. Se desconoce si las personas con VIH pueden también presentar una menor capacidad para hacer sus actividades así como tampoco cuáles son las características de esta enfermedad que se asocian con tener alguna discapacidad o por ser “frágil”.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo principal el conocer cuáles son las características médicas que se pueden asociar a una discapacidad para realizar actividades de todos los días (como bañarse, vestirse o hacer labores del hogar, por ejemplo) en personas que como Usted tienen esta enfermedad y son iguales o mayores de 18 años de edad.

Su participación en este estudio consistirá en hacerle una entrevista (en la cual se le aplicarán diversos cuestionarios) y una revisión física breves, lo cual se hará en este hospital por un médico relacionado con la especialidad en Geriátrica. Para la evaluación no requiere ninguna condición especial sobre su vestimenta, alimentación o toma de sus medicamentos. La entrevista contempla un tiempo de 60 minutos aproximadamente y solamente se realizará en una sola ocasión. Durante la entrevista, se le solicitará que conteste de forma breve una serie de preguntas previamente diseñadas acerca de las actividades cotidianas que Usted puede o no realizar actualmente. Además, esta

valoración incluye preguntas breves y dirigidas sobre el estado de su memoria y su estado emocional, las cuales lo podrían hacer sentir un poco incómodo o triste. Sin embargo, si tiene algún inconveniente, Usted está en su derecho de no responder a alguna pregunta que lo haga sentir mal. Incluso, puede Usted expresar si desea contestarlas estando solo en caso de que alguien más lo acompañe en ese momento. Después de la entrevista, en caso de que encontremos alguna anormalidad, será referido para que tenga una evaluación específica por alguna de las especialidades que esté relacionada con su problema. También se incluirá una evaluación de la fuerza de prensión de su mano así como una prueba de la marcha. Este estudio NO incluye la obtención de nuevas muestras de sangre o de laboratorio; ni estudios de rayos X. Otros datos de su estado de salud se obtendrán de su expediente en este hospital.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en este estudio se considera que el único riesgo posible es que Usted se sienta incómodo o molesto por las preguntas sobre su estado emocional o de su memoria por lo cual se cataloga como de “riesgo mínimo”. No existen procedimientos invasivos o punciones. Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por lo tanto, en la recolección de datos clínicos Usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad, la cual será protegida mediante la codificación de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio NO está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender este problema médico. Si se detecta una condición que limite su funcionalidad o requiera tratamiento, Usted será referido a alguna de las especialidades médicas de este instituto para recibir el manejo necesario.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS Y COMPENSACIONES

Es importante resaltar que no habrá costos adicionales por la evaluación de este estudio. Proponemos realizarla cuando Usted acuda de forma programada a este hospital por otros motivos (como consultas, estudios de laboratorio, etc.) para evitar costos adicionales en sus visitas o traslados a este hospital. También hacemos notar que Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio, así como tampoco recibirá compensaciones o incentivos económicos, de medicamentos o sobre su atención médica en este hospital. Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por otro tipo de lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir daños.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es voluntaria, y por lo tanto, Usted puede decidir participar o no en esta investigación sin que su decisión afecte su atención médica subsecuente en cualquier servicio de este Instituto. Igualmente, Usted tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento que lo desee sin repercusión alguna o penalización en su atención de salud. Usted también tiene derecho a pedir cualquier aclaración o resolver cualquier duda durante el proceso de esta investigación. Usted puede solicitar los resultados o las conclusiones del estudio al Dr. José Alberto Ávila Funes o al Dr. Alfonso Zamudio Rodríguez (tel.: 54870900, extensión 5701 ó 5703). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Es posible que su información médica pueda ser usada para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto si es solicitado por la ley. La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de este estudio. Dicho Comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en

humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con dicha Comisión de Ética que supervisa el estudio para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán siempre eliminados antes de usar los datos. Si Usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Para cualquier otra información o si tiene alguna duda de esta investigación, podrá contactar al Dr. José Alberto Ávila Funes o al Dr. Alfonso Zamudio Rodríguez al teléfono 54870900, extensión 5701 ó 5703, para que cualquier duda o inquietud sean resueltas. Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador de la Comisión de Ética en Investigación del Instituto (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101 ó 7901).

Atentamente,

Dr. José Alberto Ávila Funes

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo con que mi información médica podrá ser utilizada en este estudio.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

• **Por favor responda las siguiente preguntas**

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha recibido Usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Entiende Usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no cumplió con los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente:

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en este estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerse en contacto con el Dr. José Alberto Ávila Funes o el Dr. Alfonso Zamudio Rodríguez, teléfono 54870900, extensión 5701 ó 5703. Si tengo preguntas acerca de mis derechos como participante en el estudio, puedo hablar con el presidente de la Comisión de Ética en Investigación del Instituto (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101 ó 7901). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal	Firma del representante legal	Fecha

(si aplica)

Nombre del Investigador	Firma del Investigador	Fecha

que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)