



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA

RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

“Función cognitiva en personas adultas mayores que viven con VIH: estudio comparativo con adultos mayores deprimidos y con deterioro cognitivo leve de origen vascular”

ANTEPROYECTO DE

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

Presenta: Irina Melinee Tapia Gámez

TUTOR TEÓRICO
DR. GUILLERMO VELAZQUEZ LÓPEZ

TUTOR METODOLÓGICO
DR. JOSÉ ALBERTO AVILA FUNES



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. Introducción.....	3-4
Antecedentes	
2.1 La transición demográfica en México.....	5
2.2 Cambios Neurocognitivos en el Envejecimiento.....	5-6
2.3 Cambios Estructurales y Funcionales del Cerebro en el Envejecimiento.....	6-7
2.4 Deterioro Cognitivo en las personas con VIH.....	7-8
2.5 Deterioro Cognitivo en Adultos Mayores con VIH/SIDA.....	9-10
2.6 Condiciones Asociadas al VIH sin SIDA (HANA).....	10-11
2.7 Mecanismos de lesión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Sistema Nervioso Central (SNC).....	11
2.8 Nomenclatura de las Manifestaciones Neurológicas de la Infección por el VIH.....	12-13
2.9 Perfiles Cognitivos y Neuropsicológicos Asociados a VIH.....	13 - 15
2.10 Retos actuales en el estudio de los trastornos neurocognitivos relacionados con el VIH (HAND).....	15
2.11 Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y VIH en adultos mayores.....	16
2.12 Deterioro Cognitivo en Adultos Mayores con Trastorno Depresivo Mayor (TDM).....	16-18
2.13 Deterioro Cognitivo Vascular (DCV) en el Envejecimiento.....	18-19
2.14 Deterioro Cognitivo Leve (DCL).....	19-20
2.15 Subtipos de DCL convencionales.....	20
2. Metodología	
3.1 Planteamiento del problema.....	21
3.2 Justificación.....	21
3.3 Pregunta de investigación.....	21
3.4 Objetivos.....	21
3.5 Objetivo General.....	21
3.6 Objetivos Específicos.....	22
3.7 Hipótesis.....	22
3. Material y métodos	
4.1 Tipo de estudio.....	22
4.2 Tamaño de la muestra.....	22-23
4.3 Población.....	23-24
4.4 Criterios de inclusión.....	23-24
4.5 Criterios de exclusión.....	23-24
4.6 Criterios de eliminación.....	23-24
4.7 Definición conceptual y operacional de las principales variables del estudio.....	24-26
4.8 Escalas de medición.....	24-26
4. Procedimientos.....	27
5. Análisis estadístico.....	28
5.1 Recursos humanos, Materiales, y Cronograma de Actividades.....	29-30
6. Consideraciones éticas.....	31
7. Resultados.....	32-36
8. Discusión.....	37-40
9. Conclusiones.....	41-42
10. Referencias.....	43-48
11. Anexos	
9.1 Certificado de curso de bioética del <i>National Institutes of Health (NIH)</i>	50
9.2 Carta de consentimiento informado para participantes.....	51-56

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el envejecimiento de la población mexicana se acelerará significativamente en el presente siglo. En el 2000, las personas de 60 años o más representaban 6.8 % de la población total del país y se espera serán el 28 % para el 2050. En 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de bajos y medianos ingresos. ¹

Aunque operacionalmente podemos definir a los adultos mayores como aquellos sujetos con edad cronológica de 60 años o más, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estableció la "edad avanzada" como 50 años de edad o más en personas con VIH. ²

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para el deterioro cognitivo; existen cambios estructurales y funcionales del cerebro en el envejecimiento que están bien documentados y que explican los déficits en habilidades cognitivas a medida que los sujetos adquieren mayor edad. ³

La población de adultos mayores que viven con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana está creciendo en todo el mundo, representan el 17.7% de los nuevos diagnósticos de VIH y son el 33.3% de los que viven con VIH. Sin embargo, se prevé que la proporción aumente a más del 50% para 2020. ⁴ A pesar de los avances en el tratamiento y cuidado, los problemas neurocognitivos siguen siendo comunes entre las personas que viven con VIH, presentándose entre un 30 y 50% de ellos. Aunque en la mayoría de los pacientes que viven con VIH el deterioro es leve, su desarrollo tiene un impacto negativo en las funciones de la vida diaria. ⁴

El deterioro cognitivo descrito en el VIH se ha clasificado en el mismo espectro (patrón subcortical) que el de otras enfermedades tales como la depresión o el deterioro cognitivo leve (DCL) de origen vascular, quizá debido a que podrían compartir algunos mecanismos fisiopatológicos, aunque su origen sea diferente. Por lo tanto, es probable que los patrones de deterioro cognitivo sean a su vez distintos.

Para el estudio integral del deterioro cognitivo deberían utilizarse protocolos neuropsicológicos completos cuyo contenido y construcciones sean apropiados para la edad y nivel educativo de los participantes / pacientes; sin embargo, estas pruebas pueden no estar disponibles en muchos casos.

A la fecha, escasa es la información que compare estas tres entidades clínicas (VIH, depresión, DCL vascular) y que exponga las aparentes similitudes o diferencias de sus perfiles cognitivos. Además, los estudios de investigación publicados no han evaluado dichos dominios en población mexicana bajo herramientas validadas para este grupo poblacional.

A lo largo del tiempo, se han creado diversos instrumentos para evaluar deterioro cognitivo en el campo neuropsicológico. Algunos de estos instrumentos representan baterías neuropsicológicas muy extensas, con limitaciones tales como el tiempo que se invierte en aplicarla y calificarla, además de que requieren de especial entrenamiento clínico para ello. En busca de sobrellevar estas dificultades se han creado cuestionarios cortos que evalúan el estado mental y de comportamiento, mismos que son sencillos de administrar, calificar e interpretar; sin embargo, algunas de sus limitaciones son las altas tasas de falsos negativos, además no son sensibles para deterioro cognitivo leve, y en general no son suficientemente específicos.^{5,6,7} A lo anterior, se agrega que las pruebas neuropsicológicas son traducidas de forma literal al español sin tomar en cuenta el ámbito cultural, lo cual puede invalidar los resultados. Debido a las limitaciones antes mencionadas en la evaluación neuropsicológica en la población hispano hablante, se creó una batería estandarizada llamada NEUROPSI.⁸

Este trabajo utilizará la batería estandarizada en población mexicana NEUROPSI para el estudio de los perfiles cognitivos en adultos mayores con VIH, DCL vascular y trastorno depresivo mayor. Se tomará como base a las personas adultas mayores que viven con el VIH. Buscamos establecer un patrón de función cognitiva alterada específica de la persona adulta mayor que vive con VIH, y se comparará con las otras patologías de personas sin VIH para determinar si este patrón es diferente de aquellos donde también se describe un deterioro subcortical (DCL vascular y depresión). De ser así, podrían beneficiarse de abordajes terapéuticos individualizados y dirigidos a las funciones alteradas, con el propósito de mejorar su pronóstico y disminuir el número de las complicaciones inherentes a la evolución de su condición médica de base aunados al efecto del envejecimiento por sí mismo.

ANTECEDENTES

LA TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA EN MÉXICO

La transición demográfica alude al paso de altos y poco controlados niveles de natalidad y de mortalidad, a bajos niveles controlados. La expansión de los servicios educativos y de infraestructura sanitaria se encuentran entre los principales determinantes del fuerte descenso de la mortalidad en nuestro país. ¹

Según las últimas proyecciones (CONAPO, 2002; Partida, 2003), la esperanza de vida aumentaría de 74.0 años en 2000 (71.5 para los hombres y 76.5 para las mujeres) a 76.6 (74.2 y 79.1) en 2010, 79.8 (77.5 y 82.1) en 2030 y, finalmente, a 81.3 años (79.0 para los hombres y 83.6 para las mujeres) en 2050. ¹

La población de las personas adultas mayores se mantendrá en continuo crecimiento, aumentando 76.3 por ciento de 2000 a 2015, 83.3 por ciento en los tres lustros siguientes y 63.2 por ciento en los últimos dos decenios. Así, el número de los adultos mayores del país se cuadruplicarán al pasar de 6.7 millones en 2000 a 36.5 millones en 2050. ¹

CAMBIOS NEUROCOGNITIVOS EN EL ENVEJECIMIENTO

El proceso de envejecimiento humano resulta de la interrelación de múltiples variables, entre ellas: factores genéticos, biológicos, del medio ambiente y de estilo de vida del individuo. El envejecimiento es un proceso heterogéneo y se extiende por diversos dominios, incluidas la inmunosenescencia, la inflamación, los cambios metabólicos, cognitivos y psicosociales.

El cambio cognitivo como un proceso normal y casi universal del envejecimiento, el cual está bien documentado en la literatura científica. ⁹ Algunas habilidades cognitivas, como el vocabulario, son resistentes al envejecimiento del cerebro e incluso pueden mejorar con la edad. Otras habilidades, como el razonamiento conceptual, la memoria y la velocidad de procesamiento, disminuyen gradualmente con el tiempo. ¹⁰

Existe una variabilidad significativa en los cambios cognitivos relacionados con la edad de individuo a individuo, algunos de los cuales pueden atribuirse a diferencias genéticas.¹¹ Las enfermedades médicas,

los factores psicológicos y los déficits sensoriales, como la discapacidad visual y auditiva, también pueden acelerar el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los conceptos de “inteligencia cristalizada” e “inteligencia fluida” se utilizan para describir patrones de cambio cognitivo a lo largo de la vida. La inteligencia cristalizada se refiere a las habilidades y conocimientos sobreaprendidos, bien practicados y familiares, como el vocabulario.¹² Debido a que la inteligencia cristalizada se debe a la acumulación de información basada en las experiencias de la vida, los adultos mayores tienden a desempeñarse mejor en las tareas que requieren este tipo de inteligencia en comparación con los adultos más jóvenes. Las habilidades cristalizadas permanecen estables o mejoran gradualmente a una tasa de 0.02 a 0.003 desviaciones estándar por año durante la sexta y séptima décadas de la vida.¹³ Por el contrario, la inteligencia fluida se refiere a las habilidades que implican la resolución de problemas y el razonamiento sobre las cosas que son menos familiares y son independientes de lo que uno ha aprendido. La cognición fluida incluye la capacidad innata de una persona para procesar y aprender nueva información, resolver problemas, y atender y manipular el propio entorno.¹⁴ La función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la memoria y la capacidad psicomotora se consideran dominios cognitivos fluidos. Muchas habilidades cognitivas fluidas, especialmente la capacidad psicomotora y la velocidad de procesamiento, alcanzan su punto máximo en la tercera década de la vida y luego disminuyen a una tasa estimada de 0.02 desviaciones estándar por año.¹³ A su vez, la capacidad cognitiva se puede dividir en dominios cognitivos específicos que incluyen la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria, el lenguaje, las capacidades visoespaciales y el funcionamiento / razonamiento ejecutivo.

CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL CEREBRO EN EL ENVEJECIMIENTO

a) Disminución en el volumen de materia gris

El volumen de materia gris comienza a disminuir después de los 20 años de edad, especialmente en la corteza prefrontal.¹⁵ Los cambios relacionados con la edad en los lóbulos temporales son moderados e implican disminuciones en el volumen del hipocampo.¹⁵ A pesar de las numerosas teorías que explican a la pérdida neuronal como una posible causa de pérdida de volumen de materia gris; el declive se explica mejor por una disminución en el tamaño neuronal y el número de conexiones entre ellas.¹⁵ Esta reducción

en la densidad sináptica está bien documentada en adultos mayores, y de acuerdo con el modelo creado por Terry y Katzman, ¹⁵ a la edad de 130 años un adulto cognitivamente normal tendrá una densidad sináptica equivalente a alguien con EA. Las neuronas experimentan cambios morfológicos con el envejecimiento, incluida una disminución en la complejidad de la arborización de la dendrita, la disminución de la longitud de la dendrita y la disminución de las espinas neuríticas (los principales sitios para las sinapsis excitatorias). ¹⁶

b) Disminución en el volumen de materia blanca

Las disminuciones en el volumen de materia blanca son mucho mayores que en la sustancia gris con el aumento de la edad. ¹⁷ En un estudio que usó métodos morfométricos a partir de datos de autopsias de sujetos neurológicamente normales, se documentó una disminución del 16% al 20% en el volumen de materia blanca en sujetos mayores de 70 años en comparación con sujetos más jóvenes. ¹⁸ Además de los cambios en la estructura de la sustancia blanca, se ha estudiado un declive en la función de la sustancia blanca usando imágenes de tensor de difusión (DTI). O'Sullivan et al. demostraron que las disminuciones relacionadas con la edad en la integridad del tracto de materia blanca son más marcadas en la sustancia blanca anterior y se asocian con déficits en la función ejecutiva. ¹⁹ Madden y colegas demostraron que la pérdida de integridad de la porción central del cuerpo calloso puede mediar el deterioro cognitivo relacionado con la edad. ²⁰

DETERIORO COGNITIVO EN LAS PERSONAS CON VIH

El interés neurológico inicial en la infección por VIH se centró en las infecciones oportunistas y las neoplasias que afectan al sistema nervioso central (SNC). En ese momento, se consideró que el sistema nervioso central solo estaba indirectamente involucrado en la progresión de la enfermedad del VIH. ²¹

Hoy sabemos que el SNC y el sistema inmunitario son objetivos principales en la infección por el VIH. El VIH penetra el SNC en una fase inicial de la infección. Durante este período, la carga viral en la sangre periférica es tan alta como en la fase terminal de la enfermedad. ²² La presencia de VIH en el SNC es necesaria pero no suficiente por sí misma para desarrollar un deterioro cognitivo. ²³ La introducción de la terapia antirretroviral combinada (cART) ha modificado radicalmente el pronóstico vital y funcional de las personas infectadas por el VIH. En este sentido, un beneficio visto en la población VIH + ha sido la

mejoría de su estado cognitivo, pues en la era anterior a cART habitualmente progresaban hacia el deterioro. Sin embargo, este resultado no ha sido consistente, ya que aún el 50% de los pacientes infectados por el VIH presentan algún trastorno neurocognitivo relacionado con el virus (HAND, por sus siglas en inglés) ^{23,24}. Los HAND confieren un mayor riesgo de mortalidad temprana, independientemente de los predictores médicos.² Aunque el trastorno neurocognitivo mayor asociado al VIH ya es raro, afecta aproximadamente al 2% de la población que vive con el VIH.²⁵ Varios estudios han proporcionado evidencia de un menor rendimiento cognitivo para personas VIH positivas en comparación con sus contrapartes VIH negativas en los dominios de funcionamiento psicomotor, atención, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y memoria, lo que refleja un patrón de disfunción de circuitos fronto-subcorticales.^{26,27} Estos dominios cognitivos también están sujetos a disminuciones en el envejecimiento normal como se mencionó previamente. Dado que las habilidades cognitivas subyacen a la realización de muchas actividades cotidianas en personas con VIH, como el manejo de medicamentos o conducir, el examen del deterioro neurocognitivo en el VIH es particularmente importante.²⁸

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 de 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 VIH fueron los relacionados con el aprendizaje, las funciones ejecutivas/abstracción, la atención/memoria de trabajo y las funciones motoras.²⁹ Por otro lado, las áreas que menos se afectaron fueron las relacionadas con la velocidad de procesamiento de la información, las funciones verbales, y la memoria diferida. Estudios realizados con resonancia magnética han mostrado alteraciones en el flujo en microestructuras alrededor de la sustancia blanca en cerebros de personas con infección por el VIH (p. ej. Aumento de la dispersión media y reducción de la fracción anisotrópica).³⁰ Precisamente la presencia de estos cambios microestructurales cerebrales y circuitos neuronales se ha asociado con padecimientos psiquiátricos (trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad, etc.) y neurológicos (trastornos neurocognitivos, *delirium* o HAND) en las personas infectadas por el VIH.³¹

DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES CON VIH/SIDA

Los cambios anatómicos y fisiológicos promovidos por el envejecimiento, aunados a los efectos del VIH sobre el sistema inmunitario, metabólico, cardiovascular, etc., generan un estado de mayor vulnerabilidad que ha demostrado estar relacionado con la aparición de deterioro cognitivo.³² Los mecanismos inflamatorios de ambas afecciones abren la posibilidad de que alteraciones vasculares puedan ser las causantes del compromiso en la función cognitiva, tal como se observa en personas sin VIH. Sin embargo, las peculiaridades de esta infección crónica, así como la presencia de factores como la cART o la comorbilidad de una población cada vez más añosa, pudieran tener un papel fundamental en la aparición temprana o magnificada del deterioro cognitivo en las personas infectadas.³²

La epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y del SIDA ha cambiado en función del envejecimiento poblacional. En el 2014, según los datos del centro para la prevención y el control de las Enfermedades de los EEUU, el 17% de los nuevos casos de infección por el VIH en ese país correspondieron a personas de 50 años y más. Este fenómeno ha provocado que la proporción de personas adultas mayores con diagnóstico de VIH/SIDA aumente, lo cual es resultado de dos principales razones: la mayor incidencia de la infección en esta población que no es percibida como riesgo para infecciones de transmisión sexual, y 2) el drástico cambio en la evolución natural de la enfermedad, que ha pasado de ser una enfermedad que conducía a la muerte, a ser una enfermedad crónica, debido principalmente al uso de la terapia antirretroviral altamente efectiva. De esta manera se estimó que, para el año 2015, el 50% de la población con VIH/sida tenía 50 años o más, y representaba el 15% de los nuevos diagnósticos de infección por este virus en la unión americana.³² A medida que la infección por el VIH se va convirtiendo en una enfermedad crónica, han surgido nuevos desafíos; por ejemplo, la aparición de manera temprana de síndromes geriátricos, como la fragilidad, en estos pacientes. La fragilidad se refiere a un estado fisiológico de vulnerabilidad que aumenta el riesgo de resultados adversos relacionados con la salud. Los individuos frágiles tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo.³²

Los adultos mayores que viven con el VIH, en su mayoría, no sospechan que están infectados, y esta es una de las razones por las que el diagnóstico suele realizarse en los estadios más avanzados en comparación con los pacientes más jóvenes, lo que favorece desarrollo de comorbilidad, menor apego a tratamiento y la aparición temprana de síndromes geriátricos. En este sentido, el VIH/SIDA supone un modelo de “envejecimiento acelerado” debido a que las personas afectadas pueden desarrollar diversos

síndromes, vistos tradicionalmente en la vejez, incluso hasta 15 años más temprano que en las personas no infectadas.³³

También se ha propuesto que los adultos mayores con infección por VIH de larga evolución pueden experimentar una mayor vulnerabilidad a la enfermedad de Alzheimer (EA) u otros procesos neurodegenerativos, en oposición al envejecimiento típico acelerado; sin embargo, el apoyo para esta hipótesis ha sido mixto.³⁴ Esta diferenciación tiene implicaciones importantes para el tratamiento y para el pronóstico, ya que los mecanismos relacionados con la EA conferirían un peor pronóstico que los mecanismos vasculares asociados a la edad. El examen del perfil neuropsicológico puede ayudar en este diferencial, ya que se esperaría un patrón cortical de deterioro de la memoria en el contexto de la patología EA³⁵, mientras que un patrón frontal-subcortical sería más consistente con la hipótesis del envejecimiento acelerado.³⁶

CONDICIONES ASOCIADAS AL VIH SIN SIDA (HANA)

La relación entre el VIH y la edad ha generado el concepto de condiciones asociadas al VIH sin SIDA (HANA por sus siglas en inglés). Los tres pilares patogénicos de las condiciones de las HANA son: 1) la enfermedad por el VIH 2) la toxicidad de los fármacos antirretrovirales 3) los factores de riesgo relacionados con el huésped.³² Este proceso biológico genera un mayor número de enfermedades crónicas que se pueden presentar simultáneamente, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia renal y diabetes, cuyas consecuencias para la salud son ampliamente reconocidas. Además, estas enfermedades han mostrado una prevalencia más alta en etapas más tempranas de la vida entre personas que viven con VIH en comparación con aquellos que no tienen VIH y tienen la misma edad.³⁷ El mayor estudio epidemiológico que aborda la prevalencia de las HANA (*Veterans Administration Cohort Study*, VACS) indicó una prevalencia del 60-63%.³⁸ Algunos investigadores han informado una prevalencia aún mayor (94%) con un promedio de tres enfermedades crónicas en personas infectadas por el VIH mayores de 50 años que viven en los EE. UU.³⁹ Además, entre las personas mayores que viven con el VIH, el aumento de las comorbilidades psiquiátricas está relacionado con la disminución de la calidad de vida.⁴⁰ La pluripatología es un factor de riesgo para polifarmacia, lo que a su vez incrementa

la probabilidad de toxicidad y de interacciones medicamentosas que precipitan la cascada de prescripción y pueden predisponer a otras enfermedades (depresión, caídas, insuficiencia renal, etc.).

MECANISMOS DE LESIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El sistema nervioso central se ve particularmente afectado por el VIH y el daño se ha evidenciado tanto en su estructura como en su función. El VIH es un virus neurotrópico que se aloja en el sistema inmunitario, promoviendo la producción de sustancias neurotóxicas como el ácido quinolínico y algunos aminoácidos excitatorios (L-cisteína, glutamato, ácido araquidónico, radicales libres, α -TNF). Estos factores, provenientes de los macrófagos y posiblemente de los astrocitos, contribuyen al daño neuronal, principalmente al daño en las sinapsis de las dendritas e inducen su apoptosis.³² El VIH puede infectar dos tipos de células del SNC: células derivadas de monocitos (microglía y macrófagos) y astrocitos. Como las neuronas no tienen receptores de superficie celular CD4+, no están directamente infectadas por el VIH.²³ La neurotoxicidad no es necesariamente inducida por la exposición prolongada y continua a las proteínas virales. La exposición transitoria puede ser suficiente para iniciar una cascada de eventos que provocan daño neuronal.⁴¹

Un estudio que reportó la histopatología cerebral de 390 personas infectadas por VIH, realizado en el Centro Médico de San Diego de la Universidad de California, mostró grandes alteraciones en este órgano, siendo la encefalitis por el VIH y las infecciones oportunistas las que más afectaban al sistema nervioso central. A la fecha no existen reportes de un área del encéfalo que sea específicamente dañada por el VIH; sin embargo, algunas zonas pueden verse mayormente afectadas que otras, como la sustancia blanca temporal (especialmente el hipocampo) y la corteza parietal.⁴² La quimiocina MCP-1 se acumula en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con trastorno neurocognitivo mayor asociado al VIH y su nivel se correlaciona con la gravedad de esta. La relación entre el nivel de MCP-1 y la carga viral en LCR sugiere que uno es un estímulo potente para el otro.⁴³ Los polimorfismos en los genes que codifican MCP-1 y su receptor, CCR2, confieren un riesgo elevado de deterioro neurocognitivo en VIH.⁴⁴ Además, los factores genéticos en el genoma viral y del huésped también pueden alterar el curso de la enfermedad del VIH y la efectividad del tratamiento⁴⁵⁻⁴⁷ y hay evidencia de que la diversidad genética del genoma del VIH ha aumentado con el tiempo.⁴⁸

NOMENCLATURA DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

En 1990, un grupo de trabajo auspiciado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) recomendó evaluar el deterioro neurocognitivo entre las personas que viven con el VIH + utilizando evaluaciones clínicas del rendimiento en una batería neuropsicológica integral.⁴⁹

En 1991, la *American Academy of Neurology AIDS* propuso la nomenclatura y los criterios diagnósticos de las manifestaciones neurológicas de la infección por el VIH-1. Años después, tras la implementación de la cART, se adaptaron y se sugirió la inclusión del término “*deterioro cognitivo asintomático*” para identificar a los individuos que no presentaban un deterioro clínico evidente, pero mostraban un desempeño anormal en las pruebas neuropsicológicas convencionales. Para poder establecer el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH, se propusieron cambios a estos criterios introduciendo también la evaluación del desempeño funcional como parámetro de la progresión del trastorno neurocognitivo relacionado con el VIH. En este sentido, se recomienda que la evaluación neurocognitiva de pacientes con VIH debe 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 las personas, y de acuerdo con los datos normativos existentes.

Los criterios de Frascati caracterizan al trastorno neurocognitivo asociado con el VIH (HAND por sus siglas en inglés) según el rendimiento neuropsicológico y el nivel de deterioro funcional, utilizando tres niveles de deterioro: deterioro neurocognitivo asintomático (ANI por sus siglas en inglés), trastorno neurocognitivo leve (MND por sus siglas en inglés) y demencia asociada al VIH (HAD por sus siglas en inglés). ANI se define por una puntuación de al menos una desviación estándar por debajo de la media, en al menos dos áreas cognitivas de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, sin que este déficit cause un deterioro funcional observable. La MND se define por una puntuación de una desviación estándar por debajo de la media, en al menos dos áreas cognitivas de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con al menos un deterioro leve del funcionamiento. HAD se define por un puntaje de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media, en al menos dos áreas cognitivas de las pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con marcado deterioro asociado en las actividades de la vida diaria.⁵⁰ Los individuos con ANI tienen un mayor riesgo de desarrollar MND o HAD longitudinalmente que aquellos con cognición intacta, lo que sugiere que ANI puede ser un indicador temprano útil para el tratamiento preventivo.⁵¹

La presencia de problemas neurocognitivos en los pacientes con VIH tiene otras implicaciones clínicas. Aquellos con algún grado de deterioro podrían tener una menor adherencia al tratamiento y mayor discapacidad para sus actividades cotidianas, además de pérdida de sus actividades laborales, deterioro de la calidad de vida en general y aumento en el riesgo de muerte. 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 la evaluación cognitiva sistemática en estos pacientes para poder implementar medidas de intervención oportunas de acuerdo con sus necesidades.

Los criterios de Frascati también señalan que cuando la evaluación neuropsicológica integral no está disponible, HAND se puede diagnosticar a través de exámenes de estado mental (MSEs). Estos incluyen el *Mini-Mental Status Examination* y el *Montreal Assessment of Cognitive Function*, así como aquellos desarrollados expresamente para la detección de HAND, como el *HIV Dementia Scale* y la *International HIV Dementia Scale*. Sin embargo, las MSEs no están diseñados para evaluar adecuadamente el rendimiento en dominios cognitivos específicos. Normalmente, solo se validan sus puntajes compuestos, mientras que sus componentes generalmente tienen propiedades psicométricas pobres o desconocidas. Por lo tanto, aunque el examen de elementos de MSE individuales puede ayudar a garantizar que el diagnóstico de HAND esté justificado, los MSEs no son apropiadas para explorar el patrón de fortalezas y debilidades.²⁵ Por lo general, la única información que se puede extraer con precisión de un MSE es una medida aproximada del deterioro general, en función de si el rendimiento general cae por encima o por debajo de un límite normativo.

PERFILES COGNITIVOS Y NEUROPSICOLÓGICOS ASOCIADOS A VIH

Se han realizado tres estudios conocidos para examinar los perfiles cognitivos en el VIH. En un estudio de Gorp y sus colegas⁵² se examinaron los subtipos cognitivos en varones VIH + (M edad = 38,9) y arrojaron una solución de tres grupos, con un grupo cognitivo normal (39% de la muestra), un grupo definido como deprimido con desaceleración psicomotora y disminución de la memoria verbal (28%), y un grupo con bajo rendimiento cognitivo general y estado de ánimo normal (33%).⁵² Los grupos no difirieron en el conteo actual de CD4 +, pero difirieron en edad, educación y estado de síntomas del VIH. Este estudio fue el primero en proporcionar evidencia sólida de heterogeneidad en el patrón y el nivel de deterioro neuropsicológico en personas con infección por VIH, así como en la evidencia preliminar de características clínico-demográficas distintas de los subtipos neuropsicológicos. Otro estudio analítico

agrupado de Lojek y Bornstein examinó los patrones de funcionamiento cognitivo en hombres que viven con VIH (Media de edad = 34.3) y VIH- (Media de edad = 33.1) describiendo los siguientes cuatro grupos: aquellos con disfunción de velocidad psicomotora (7.4% de la muestra); aquellos con disfunciones de memoria y aprendizaje (29.6%); aquellos con todos los dominios cognitivos afectados (10.4%); y aquellos sin déficits cognitivos o deterioro subclínico (50.6%). Los grupos no difirieron en cuanto al nivel de ansiedad y depresión, la edad, el recuento actual de CD4 + o el tipo de medicamento contra el VIH, pero difirieron en cuanto a la educación y el estado de los síntomas del VIH.²⁷

Un último estudio de análisis de conglomerados realizado por Dawes y sus colegas de subtipos cognitivos en adultos con VIH (Media edad = 40.68) arrojó seis grupos o perfiles distintos.⁵³ A diferencia de los dos estudios analíticos agrupados antes mencionados, este estudio utilizó puntaje de análisis ipsativo en los factores cognitivos para definir los grupos basados en el patrón (no en el nivel general) del rendimiento. En este estudio no se encontraron diferencias de grupos para la edad, educación, sexo, gravedad de la enfermedad, recuento actual o nadir de CD4 +, carga viral, estado de HAART, coinfección con hepatitis C, quejas cognitivas subjetivas o tasas actuales de depresión mayor o trastornos por consumo de sustancias. Sin embargo, la metodología utilizada en el análisis de conglomerados por Dawes y colegas arrojó resultados que pueden ser difíciles de interpretar, ya que son relativos sólo al patrón, en lugar del nivel de rendimiento, que puede ser importante cuando el objetivo es aislar a aquellos con deterioro neurocognitivo. Además, este enfoque para el análisis de conglomerados arrojó el doble de clústeres que los otros dos estudios, que pueden ser difíciles de interpretar debido a la falta de parsimonia.

Desafortunadamente, estos estudios tienen varias limitaciones, incluyendo muestras de adultos relativamente jóvenes (es decir, la edad media más alta es de 40.7 años en el estudio de Dawes y colegas), dos de los estudios están hecho sólo con participantes hombres, el estudio de van Gorp y colegas se publicó antes de la era del cART, y sólo uno de los estudios examinó el nadir de recuento de CD4 +. Además, sólo el estudio de Lojek y Borstein comparó explícitamente sus agrupaciones de VIH + con un grupo de referencia de VIH -. Por lo tanto, es necesario realizar más análisis de grupos de los subtipos cognitivos en el VIH utilizando muestras con población de mayor edad, incluidos hombres y mujeres, incluido un grupo de referencia del VIH, y examinar más cofactores.

En un meta-análisis de las secuelas neurocognitivas de la infección por VIH, Reger y colaboradores⁵⁴ encontraron una variabilidad significativa entre los estudios en el grado en que los dominios cognitivos específicos se alteraron en el contexto de la infección por VIH. En estudios de personas que viven con el VIH + asintomáticos, hubo heterogeneidad significativa en 7 de 10 dominios cognitivos. Si bien hubo

algo menos de heterogeneidad (5 de 10 dominios) en los estudios de individuos VIH + sintomáticos, los estudios en pacientes con SIDA no fueron menos variables, con una heterogeneidad significativa en 8 de 10 dominios. Esta variabilidad en el rendimiento neuropsicológico refleja la versatilidad de la presentación neuropatológica en la infección por VIH ⁵⁵⁻⁵⁸

RETOS ACTUALES EN EL ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS RELACIONADOS CON EL VIH (HAND)

Comprender la etiología del HAND en la era posterior a la cART ha sido un desafío constante. En la era previa, el deterioro neurocognitivo asociado con el VIH se observaba con mayor frecuencia entre individuos con un recuento bajo de linfocitos TCD4+ o con enfermedades definatorias de SIDA. ⁵⁹ Sin embargo, estos marcadores ya no predicen de forma consistente el HAND, que ahora ocurre con mayor frecuencia en pacientes médicamente asintomáticos con supresión viral. ^{60,61} Además, las comparaciones entre las eras pre-cART y cART indican cambios en el perfil neuropsicológico de HAND, con mayores tasas de aprendizaje, función ejecutiva y dificultades de memoria de trabajo, y menores tasas de déficit de atención, déficit motor y velocidad de procesamiento de la información, lo que sugiere cambios en los mecanismos neuropatológicos. ^{61,62} Las posibles explicaciones para la persistencia del HAND a pesar de los éxitos de cART incluyen mecanismos relacionados con la infección y el tratamiento del VIH, factores demográficos y condiciones comórbidas, cada una de las cuales también puede estar asociada con la heterogeneidad de HAND.

Con respecto a los factores relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral, las personas que viven con VIH varían no sólo en su grado actual de control virológico y de salud inmunitaria sino también en la gravedad de su enfermedad en el pasado. Asociaciones de anormalidades cognitivas y cerebrales con el conteo de linfocitos T CD4+ previo más bajo de un individuo (es decir, nadir CD4+) han llevado a la hipótesis de que la inmunosupresión puede tener efectos duraderos en la cognición mucho después de recuperar la salud con cART. ^{63,64} Se ha demostrado que el perfil de los déficits, no sólo el grado de deterioro, varía con la etapa de la enfermedad del VIH⁵⁴, por lo que los mecanismos de disfunción neuropsicológica en la infección por VIH crónica y bien tratada pueden diferir de los de una infección aguda o mal tratada. En particular, mientras que la replicación viral y los productos virales tóxicos pueden desempeñar un papel más importante en la infección no tratada, la activación inmune persistente de bajo

nivel puede ser más un efector predominante de la disfunción cognitiva en el contexto de la infección crónica.^{65,66}

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM) Y VIH EN ADULTOS MAYORES

El trastorno depresivo mayor (TDM) es el diagnóstico psiquiátrico más común en el VIH / SIDA con una prevalencia superior al doble de las tasas observadas en la población general. Sin embargo, no está claro si los adultos mayores infectados con VIH experimentan tasas más altas de TDM que los adultos más jóvenes.² Las estimaciones sugieren que la prevalencia de TDM actual es hasta de un 45% en algún momento de la enfermedad, pero sus riesgos y neurobiología son poco conocidos.²¹ Algunos estudios informan que las tasas de depresión aumentan con la edad, mientras que otros informan la ausencia de la disminución de la depresión dependiente de la edad habitual para los adultos mayores infectados por el VIH. ² La depresión se ha asociado con déficits en todos los dominios del funcionamiento cognitivo en entre las personas que viven con el VIH, pero en particular, la velocidad de procesamiento, el aprendizaje y la memoria. ⁶⁷

La depresión es un factor de riesgo para el aumento de la carga viral del VIH y la disminución de las células T CD4+, lo que indica que la depresión puede actuar para aumentar la replicación viral o suprimir la función inmune.⁶⁸ Diagnosticar TDM en el contexto del VIH puede ser un desafío, porque los síntomas pueden ser atribuibles a cualquier morbilidad.

La naturaleza de la asociación entre el TDM y el VIH es un tema de debate, y algunos sugieren que la depresión es simplemente una manifestación de la enfermedad cerebral del VIH mientras que otros consideran que el TDM es un trastorno primario que puede agravarse con el VIH. Otra teoría sugiere que la depresión puede representar una reacción de ajuste al diagnóstico de infección por VIH. ²¹ La investigación aún no ha proporcionado un consenso sobre si el TDM puede ser una manifestación inicial de un trastorno cerebral causado por la infección por VIH.

DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)

La depresión se asocia con deterioro cognitivo en adultos mayores y un meta-análisis realizado en 2001 de estudios prospectivos y casos y controles en el que evaluaron la asociación entre depresión y trastorno

neurocognitivo mayor, concluyó que el historial de depresión aproximadamente duplicó el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor.⁶⁹ También se ha demostrado una asociación entre la cronicidad de los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo.⁷⁰⁻⁷¹ De hecho, hay evidencia de estudios clínicos de casos y controles para una asociación entre una historia inicial de depresión o síntomas depresivos y el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor 10 o más años después.⁷²⁻⁷⁴ Los hallazgos de estudios epidemiológicos longitudinales, son menos consistentes, con algunos estudios que encontraron que la sintomatología depresiva era un factor de riesgo para el trastorno neurocognitivo mayor 3-7 años después, y otros que no observaron asociación, o una asociación en solo subgrupos seleccionados.⁷⁵⁻⁷⁷

Graziane y sus colaboradores⁷⁸ encontraron que aquellos con síntomas depresivos de grado moderado tenían un alto riesgo de una función cognitiva persistentemente más baja durante un período de 5 años. Un estudio de cohorte basado en la población llevado a cabo por Saczynski y colaboradores examinó la asociación entre síntomas depresivos al inicio del estudio y el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor incidente durante un período de seguimiento de 17 años en participantes del *Framingham Heart Study*.⁷⁷ Sus hallazgos concluyen que estar deprimido casi duplica el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor y enfermedad de Alzheimer después de controlar variables por edad y sexo, por lo que respaldan trabajos previos que identifican a la depresión como un factor de riesgo para el trastorno neurocognitivo mayor y la enfermedad de Alzheimer, y extienden este hallazgo a un período de seguimiento de hasta 17 años.⁷⁷

Hay una serie de mecanismos por los cuales la depresión puede influir en el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor. Los cambios inflamatorios crónicos que ocurren en la depresión pueden contribuir al desarrollo del trastorno neurocognitivo mayor y la EA.⁷⁹ En particular, la interleucina-6, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral aumentan en las personas con depresión.⁷⁹⁻⁸⁰ La hipersecreción de cortisol en la depresión ha sido bien documentada por varios estudios.^{81,82} Los meta-análisis concluyen que los niveles de cortisol aumentan significativamente en pacientes deprimidos en comparación con los controles tanto en la mañana como en la noche.^{83,84} La exposición excesiva prolongada al cortisol debido a otras causas como el síndrome de Cushing⁸⁵ y el tratamiento a largo plazo con corticosteroides⁸⁶ se asocia con alteraciones cognitivas; resultados sugestivos de un efecto neurotóxico. Sin embargo, la asociación entre la actividad del eje HHA y el rendimiento cognitivo en individuos deprimidos sigue sin estar clara. El hecho de que la depresión tiende a recurrir en el 50-80% de los pacientes, infligiendo hipersecreción prolongada de cortisol, también plantea la cuestión de si existen perfiles cognitivos diferentes para los pacientes con depresión recurrente y de un solo episodio, como sugieren algunos estudios.⁸⁷ Además del componente inflamatorio, varios factores del estilo de vida asociados con la

depresión de larga data, como la dieta, la actividad física y el compromiso social pueden aumentar el riesgo de trastorno neurocognitivo mayor.

Se ha descrito que los déficits cognitivos asociados al TDM son más comunes en los dominios de la memoria⁸¹, funcionamiento ejecutivo (resolución de problemas, toma de decisiones y juicio), atención⁸⁸ y velocidad psicomotora⁸⁹. Sin embargo, la búsqueda de un perfil neuropsicológico característico para la depresión mayor ha resultado difícil y los hallazgos son diversos. Otros estudios no logran encontrar déficits cognitivos sustanciales en individuos deprimidos^{90,91}. En un estudio llevado a cabo por Høifødt y colaboradores⁹², que incluyó pacientes ambulatorios con síntomas depresivos en el rango leve a moderado, describieron perfiles cognitivos significativamente diferentes para 3 grupos: “actualmente deprimidos” (n=37), “previamente deprimidos” (n=81) y “nunca deprimidos” (n=50), con una media de edad de 37.5, 37.4 y 38.1 años, respectivamente. El grupo “actualmente deprimido” mostró memoria de trabajo deteriorada en comparación con el grupo sin depresión, y tanto aquellos “actualmente deprimidos” como “previamente deprimidos” se desempeñaron peor en las tareas atencionales. Los hallazgos por Høifødt y colaboradores indican deficiencias específicas en el grupo deprimido relacionadas con la memoria de trabajo y la atención, con resultados significativamente peores en tareas atencionales que persisten en un estado remitido.⁹²

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR (DCV) EN EL ENVEJECIMIENTO

El deterioro cognitivo vascular se refiere a un grupo heterogéneo de condiciones en las cuales las lesiones vasculares causan o contribuyen a la función cognitiva deteriorada. Incorpora las complejas interacciones entre las etiologías vasculares, los factores de riesgo y los cambios celulares en el cerebro y la cognición.⁹³ En términos de severidad, el DCV varía desde el trastorno neurocognitivo leve hasta la demencia; la ubicación así como el número y tamaño de las lesiones son determinantes importantes del tipo y la gravedad del deterioro cognitivo.⁹³ La principal alteración hemodinámica en esta afección es una disminución crónica y significativa del flujo sanguíneo cerebral (FSC). La función vascular cerebral sana se define como la regulación coordinada del flujo sanguíneo cerebral para cumplir con los requisitos neuronales⁹⁴. Durante el proceso de envejecimiento, la vasculatura cerebral y otros componentes de la unidad neurovascular se someten a múltiples cambios que predisponen al cerebro a enfermedades

neurovasculares, tales como: rigidez arterial, senescencia replicativa endotelial, estrechamiento de la luz vascular y el estrés oxidativo.⁹⁵

Tanto los estudios experimentales como los clínicos demuestran que el envejecimiento está asociado con inflamación crónica, lo que hace que la vasculatura sea vulnerable a la aterosclerosis, la vasculopatía principal en deterioro cognitivo vascular.^{96, 97} En humanos, diversos factores inflamatorios se correlacionan positivamente con la edad, y esto es independiente de los factores de riesgo convencionales.^{98, 99} Estos factores inflamatorios incluyen el factor de necrosis tumoral, interleucina 6 e interleucina 1, los cuales que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo vascular,¹⁰⁰ lo que facilita la disfunción vascular y favorece la apoptosis endotelial, principalmente a través de la activación del NF-B.¹⁰¹

DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL)

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como una etapa intermedia entre el envejecimiento cognitivo típico y la demencia. Sus criterios originales requerían una queja subjetiva de deterioro cognitivo además de evidencia objetiva de deterioro en la memoria episódica,¹⁰² mientras que otras definiciones se basan principalmente en el rendimiento neuropsicológico, sin el requisito de una queja cognitiva subjetiva.^{103,}

¹⁰⁴

El DCL se conceptualizó originalmente como un trastorno amnésico circunscrito que representaba una etapa prodrómica de EA;¹⁰² sin embargo, la evidencia de heterogeneidad en su perfil neuropsicológico y resultados condujo a una ampliación de los criterios de DCL para incluir otros dominios cognitivos, como el lenguaje, la atención, la función ejecutiva, la velocidad perceptual o las habilidades visoespaciales, y una revisión de su conceptualización para incluir diversas etiologías.^{105, 106} El grado de deterioro en las pruebas neuropsicológicas es leve, con puntos de corte que van de 1 a 1.5 desviaciones estándar por debajo de los medios normativos. Se preserva la independencia en las actividades cotidianas, aunque hay un debate sobre el grado de deterioro funcional que puede estar presente, con algunos criterios que requieren un funcionamiento intacto^{105, 106} y otros que permiten la presencia de dificultades leves o ineficiencias¹⁰⁷

SUBTIPOS DE DCL CONVENCIONALES

El enfoque actual más común para la subtipificación de DCL consiste en clasificar a los individuos en función del número de dominios dañados (es decir, único versus múltiple) y la presencia de deterioro de la memoria (es decir, amnésico *versus* no amnésico).¹⁰⁵ Aunque el DCL como un todo se asocia con un mayor riesgo de demencia en relación con la cognición normal, solo una pequeña proporción (1.5% - 12% por año) de personas con DCL progresa a demencia, mientras que la mayoría muestra cognición estable, y algunos regresan a la cognición intacta.¹⁰⁵

Los subtipos de DCL han ayudado a mejorar la predicción de los resultados. Un hallazgo muy consistente es que los individuos con DCL multidominio tienen más probabilidades de progresar a demencia, y es menos probable que vuelvan a la cognición normal, que aquellos con DCL de un solo dominio,^{104,107,108} DCL multidominio está asociada con cambios cerebrales más amplios y pronunciados en relación con el DCL de un solo dominio,¹⁰⁹ los subtipos de DCL amnésico versus no amnésico muestran diferentes formas de neuropatología y progresión a diferentes tipos de demencia. Las diferencias de subtipo en las características demográficas y psiquiátricas han sido relativamente consistentes, como la asociación de la edad avanzada con el deterioro amnésico multidominio, la asociación de la educación inferior con el deterioro multidominio y no amnésico, y la asociación de depresión con deterioro multidominio^{110, 111}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El envejecimiento de la población ha traído múltiples desafíos para su atención en salud. El aumento en la frecuencia de diferentes enfermedades crónicas, así como el aumento de las personas adultas mayores que viven con el VIH, hacen necesario el estudio de diferentes enfermedades características de este período de la vida. Entre estas últimas se incluyen los trastornos neurocognitivos. A la fecha, existe mucha heterogeneidad en la literatura sobre los patrones cognitivos exhibidos entre los individuos que viven con el VIH y los factores que pueden explicar tales patrones. Sin embargo, es necesaria su mejor comprensión ante los cambios epidemiológicos de la pandemia.

El presente trabajo busca identificar un patrón de deterioro cognitivo específico de la persona adulta mayor que vive con VIH y determinar si este patrón es diferente de aquellos exhibidos por un paciente que vive con otras enfermedades donde también se describe un deterioro subcortical (DCL vascular, TDM). Además, es posible que existan regiones cerebrales preferentemente afectadas en las personas que viven con el VIH, lo cual sugeriría tropismo del virus por algunas áreas específicas del SNC. El patrón identificado servirá como pista de esas zonas afectadas.

JUSTIFICACIÓN

El dilucidar los patrones cognitivos afectados en la población de adultos mayores que viven con VIH puede proporcionar una mayor precisión para comprender las características clínicas de dicha afección, así como para tener información específica del dominio cognitivo puede mejorar nuestra comprensión de la naturaleza, las causas y las consecuencias del trastorno neurocognitivo asociado con el VIH. Al hacerlo, se podrían seleccionar intervenciones que se dirijan a déficits cognitivos específicos de esa población, los cuales podrían afectar el desempeño diario. Es posible que la distinción de los patrones de la afección cognitiva entre patologías que comparten algunas vías permita tener mayores beneficios en el tratamiento de déficits cognitivos y funcionales específicos.

OBJETIVOS:

Objetivo principal

- Establecer un patrón neuropsicológico de deterioro cognitivo específico de la persona adulta mayor que vive con VIH.

Objetivo secundario

- Comparar el patrón neurocognitivo del deterioro cognitivo específico de VIH al exhibido por otras enfermedades donde también se describe un deterioro subcortical (DCL vascular, TDM).

HIPÓTESIS

Las personas adultas mayores que viven con el VIH tendrán mayor compromiso en los dominios de la memoria y aprendizaje, atención y capacidades visuoespaciales / construcción (hipocampo y la corteza parietal) en comparación a sus contrapartes con deterioro cognitivo de tipo vascular o TDM.

METODOLOGÍA

- **Diseño del estudio**

El presente estudio es de tipo transversal en el que se incluirán tres grupos con fines comparativos y cuyos participantes serán reclutados de manera consecutiva y no aleatoria.

- **Muestra**

Población de adultos mayores que viven con VIH: Los participantes elegibles son personas con infección documentada por el VIH de 50 años o más que recibían atención ambulatoria en la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Población de adultos mayores con deterioro cognitivo leve de tipo vascular: Serán identificados e invitados a participar en la clínica de memoria del INCMNSZ.

Población de adultos mayores de 50 años con trastorno depresivo mayor: Serán identificados en la consulta externa u hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM).

Una vez aceptada su participación en el estudio y tras firmar el consentimiento informado, se aplicará a los participantes la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) 30 Ítems, la Escala breve para la detección de ansiedad en el anciano (SAST) 10 ítems y la batería neuropsicológica “NEUROPSI”.

Para propósitos de este análisis comparativo, se pretende reclutar un mínimo de 55-60 participantes por cada grupo.

- **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión generales

- Pacientes con edad de 50 años y más.
- Pacientes que sepan leer y escribir
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado o en caso de que el participante curse con deterioro cognoscitivo grave por aceptación de familiar responsable.

Criterio de inclusión para grupo con depresión

- Personas de 65 años y más que presenten un episodio depresivo único o recurrente, independientemente de la gravedad, diagnosticado por un médico psiquiatra sea cualquiera el área clínica en la que se encuentre (consulta externa, hospitalización)

Criterios de exclusión para grupo con depresión

- Pacientes con episodio depresivo tipo bipolar
- Pacientes con antecedente de trastorno psicótico
- Pacientes con otras enfermedades neurológicas y/o sistémicas concomitantes que puedan tener una manifestación neuropsiquiátrica.
- Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo con lo expuesto en el consentimiento informado.

Criterios de inclusión para grupo con VIH

- Individuos con infección documentada por el VIH que recibían atención ambulatoria en la clínica de VIH del INCMNSZ

Criterios de exclusión para grupo con VIH

- Condiciones que pueden clasificarse con discapacidad importante como son fragilidad física, amputación de miembros superiores y o inferiores; demencia, insuficiencia cardíaca clase III-IV según la clasificación funcional de la Asociación Cardíaca de Nueva York; enfermedad pulmonar obstructiva crónica clase III-IV de acuerdo con la Iniciativa Global para la Clasificación de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; la artritis reumatoide estadio III-IV según la clasificación del Colegio Americano de Reumatología; estadio 4-5 enfermedad de Parkinson según la escala de Hoehn y Yahr; pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular isquémica y / o embólica con secuelas motoras e isquemia miocárdica en los 3 meses previos.
- Pacientes o familiares que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo a lo expuesto en el consentimiento informado

Criterios de inclusión para el grupo con deterioro cognitivo vascular

- Paciente ambulatorios de 65 años y más que acudan a la consulta de geriatría del INCMNSZ y que den su consentimiento informado para participar en el estudio; sin diagnóstico de demencia de acuerdo al DSM-5; obtener una puntuación menor o igual a 0.5 en el CDR (*Clinical Dementia Rating*); tener deterioro cognoscitivo objetivo detectado a través de pruebas cognoscitivas.

Criterios de exclusión para grupo con deterioro cognitivo vascular

- Pacientes con diagnóstico de demencia rápidamente progresiva, enfermedad de Alzheimer, u otro tipo de demencia, Parkinson, enfermedad vascular cerebral, amputaciones, depresión sin tratamiento, delirium, deficiencia de vitamina B12 y/ o ácido fólico, hipotiroidismo mal sustituido, insuficiencia cardíaca grave, traumatismo cráneo encefálico reciente, alcoholismo, sida o cáncer sin tratamiento.

- **Variables e instrumento de medición**

NEUROPSI

Esta herramienta será utilizada para establecer la función cognitiva en los tres grupos de interés. La batería neuropsicológica “NEUROPSI” fue desarrollada para acceder de manera concreta a un amplio espectro de funciones cognitivas, incluidas, orientación, atención, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, y funciones ejecutivas. Evalúa dominios cognitivos específicos que pueden estar comprometidos siguiendo patrones particulares de acuerdo con la localización o tipo de daño cerebral. Puede ser aplicada tanto a analfabetas como a grupos con bajo nivel educativo. 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). Esto ha demostrado una fiabilidad adecuada de prueba-reprueba y un acuerdo sustancial entre evaluadores.⁸

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA (GDS) 30 ITEMS

La Escala de Depresión Geriátrica (GDS), creada por Yesavage, et al., ha sido probada y usada extensamente con la población de adultos mayores, fue desarrollada específicamente para la detección de depresión en este grupo etario.

La versión original es un cuestionario autoadministrado que consta de 30 ítems con respuestas en SÍ/NO, que también ha sido utilizada de forma heteroadministrada, conservando sus propiedades psicométricas, lo que resulta de interés en caso de analfabetismo o de déficit sensoriales.

En su versión de 30 ítems, la GDS tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95% con un punto de corte de 10/11 puntos para el diagnóstico de depresión mayor. Con un punto de corte de 14/15, tiene una sensibilidad del 80%, y especificidad de 100%.

Una puntuación de 0 a 9 se considera normal; 10-19 indica sintomatología depresiva leve; y 20-30 indica una depresión grave.

La GDS ha sido bien estudiada y validada en distintos entornos clínicos —por ejemplo, unidades de hospitalización, residencias de ancianos, hospitales de día y centros de consultas— por lo que en este momento se considera el instrumento estándar para el diagnóstico de la depresión en el anciano.

ESCALA BREVE PARA LA DETECCIÓN DE ANSIEDAD EN EL ANCIANO (SAST) 10 ITEMS

La Prueba de detección de ansiedad breve (SAST), una escala de calificación de fácil administración, se desarrolló para estandarizar la detección del trastorno de ansiedad en los ancianos, incluso, y especialmente, en presencia de depresión. El instrumento también incluye quejas somáticas, a menudo la manifestación de ansiedad en los ancianos.

La validez general del SAST es alta (sensibilidad 75.4%, especificidad 78.7%). En presencia de depresión, la sensibilidad fue del 83,3% y la especificidad del 70,5%.

El SAST es válido para detectar ansiedad en los ancianos, así como en pacientes deprimidos.

Otras variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
	Variables demográficas	
Edad (años)	Continua	Hoja de datos clínico - demográficos
Sexo	Nominal dicotómica	Femenino (F) o Masculino (M)
Estado civil	Nominal policotómica	Soltero/a (S), casado/a (C), unión libre (UL), viudo/a (V), divorciado/a (D)
Escolaridad	Ordinal	Hoja de datos clínico- demográficos
Ocupación	Nominal policotómica	Desempleado, empleado, estudiante, hogar
Presencia de Deterioro	N (%)	Neuropsi
	Variables Clínicas	
Psicofármacos	Nominal	Hoja de datos clínico- demográficos
Comorbilidad médica	Nominal	Sin comorbilidad Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Sistémica Dislipidemia Obesidad
Comorbilidad psiquiátrica	Nominal	Sin comorbilidad Trastorno de ansiedad Otro trastorno psiquiátrico
Gravedad sintomática		
Humor depresivo Sentimientos de culpa Suicidio Insomnio Trabajo y actividades Inhibición psicomotora Agitación psicomotora	Intervalar	Escala de Depresión Geriátrica (GDS) 30 Items Escala breve para la detección de ansiedad en el anciano (SAST)

Ansiedad psíquica Ansiedad somática		
--	--	--

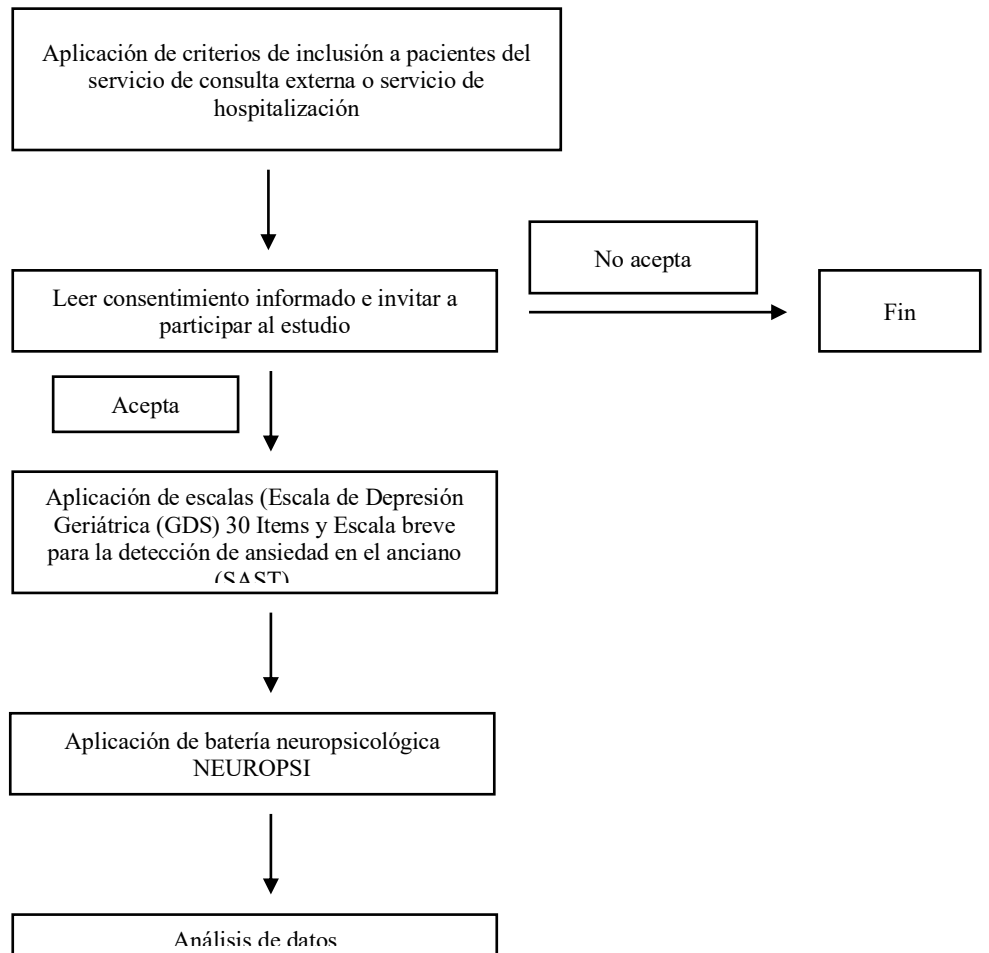
PROCEDIMIENTOS

En la primera fase del proyecto de tesis se aplicarán los criterios de inclusión a pacientes con depresión de los servicios de consulta externa y hospitalización del INPRFM, de ser candidatos, se les invitará a participar en el estudio. En caso de que no acepten participar en el estudio se dará fin al procedimiento y el paciente continuará seguimiento en los servicios correspondientes sin que esto afecte la atención del paciente. A aquellos interesados en participar se les explicará en que consiste el estudio y sus procedimientos. Se otorgará al paciente el consentimiento informado para que lo lea y en caso de que existieran dudas se aclararán en ese momento. Aquellos pacientes que decidan aceptar y firmen su consentimiento informado se les aplicarán la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) 30 Items y la Escala breve para la detección de ansiedad en el anciano (SAST). Después de la aplicación de las escalas se les realizará la batería neuropsicológica NEUROPSI por personal capacitado. Se integrará la información recabada en una base de datos a la que solamente la tesista tendrá acceso.

La muestra de pacientes de VIH y DCL vascular se realizará en una colaboración con el INCMNSZ y su reclutamiento ya está en curso.

Al completar el número de muestra y una vez que todos los datos se encuentren en la base, se realizará el análisis de datos.

DIAGRAMA DE FLUJO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el propósito de presentar a la muestra, se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central para las variables continuas y proporciones o porcentajes para las variables categóricas. Para el análisis comparativo entre el grupo de personas mayores con TDM (PMTDM) y personas mayores que viven con VIH (PMVIH) se utilizó la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas o la prueba de U de Mann Whitney dependiendo de la naturaleza de las variables.

Con el propósito de establecer comparabilidad entre los resultados individuales de los ocho componentes del Neuropsi, se decidió transformar a una distribución Z. Estos puntajes se utilizaron para realizar el análisis de componentes principales. Posteriormente, se hizo un análisis de conglomerados por K-medias con el propósito de establecer una separación teórica por grupos según la pertenencia a su clase (TDM o

VIH). Finalmente, se hizo un análisis discriminante para identificar las dimensiones del Neuropsi que mejor distinguían a cada uno de los grupos.

La meta primaria de este análisis será de ilustrar de manera gráfica las relaciones más importantes entre las variables de respuesta categóricas. Este tipo de análisis descompone la inercia (medida de varianza de los perfiles individuales alrededor del valor medio del perfil) al identificar un número pequeño de dimensiones mutuamente independientes que explican la mayoría de la inercia. El análisis de correspondencia múltiple usa la distribución de chi cuadrada como una medida de asociación múltiple entre múltiples variables para asegurar que los perfiles con largas proporciones observadas no dominen la distancia de cálculo relativo para aquellas con proporciones más pequeñas. Cada dimensión independiente es caracterizada por un valor, el cual cuantifica la importancia relativa de la dimensión como el porcentaje de la varianza explicada. Esos valores “crudos” tienen a subestimar los actuales porcentajes de inercia en los análisis por correspondencia múltiple, y así se obtienen porcentajes válidos aplicando una fórmula de corrección. Una dimensión puede interpretarse de acuerdo a las divisiones de la presencia o ausencia de normalidad de cada componente del NEUROPSI en sus sentidos negativos o positivos. Conglomerados o categorías de respuestas que están muy cerca unas de las otras dentro del gráfico tienden a indicar similitudes entre las respuestas con moderada a elevada correlación. Los valores de $P < 0.05$ serán considerados estadísticamente significativos y se presentan los intervalos de confianza al 95%. El análisis será realizado en el programa SPSS versión 26 para Mac OS.

RECURSOS HUMANOS, RECURSOS MATERIALES Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Tesista: Dra. Irina Melinee Tapia Gámez, residente del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”
- Tutor metodológico: Dr. Jose Alberto Avila Funes, Jefe del Servicio de Geriatria en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Maestro en Ciencias con mención en Geriatria por la Universidad de Sherbrooke (Quebec, Canadá) y Doctor en Ciencias, con mención en epidemiología y Salud Pública, por la Universidad de Bordeaux (Burdeos, Francia), Sistema Nacional de Investigadores de CONACYT [SNI Nivel II].
- Tutor Teórico: Dr. Guillermo Velázquez López, Médico Psiquiatra adscrito al servicio de Psicogeriatría del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”

- Participantes: Pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, que cumplan los criterios de inclusión al proyecto de tesis.

RECURSOS MATERIALES

- Hojas blancas
- Fotocopias para las escalas que se aplicarán a los pacientes.
- Instalaciones del Instituto Nacional de Psiquiatría para realizar las entrevistas y evaluaciones que se realizarán a los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	R2 Segundo semestre	R3 Primer semestre	R3 Segundo semestre	R4 Primer semestre
Elaboración del anteproyecto y aprobación por los comités de tesis y ética				
Captación de sujetos				
Concentración de datos				
Análisis de resultados				
Elaboración de informe final y entrega de tesis				

ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo. Todos los casos incluidos se reclutaron previa aceptación y firma de una carta de consentimiento informado firmada por el paciente.

Asimismo, todos los procedimientos evaluados dentro de la institución de manera rutinaria y en relación con el proyecto, se llevaron a cabo siguiendo los lineamientos de la “Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA2-2014, Para la prestación de servicios de salud en unidades de atención integral hospitalaria médico-psiquiátrica.”, específicamente sus apartados 7 al 10 en los que se incluyen aspectos éticos en el tratamiento hacia los pacientes.

Acorde al procedimiento interno propuesto por la Dirección de Enseñanza, el presente protocolo de investigación se enviará al Comité de Ética del INPRFM

Cada participante será informado de su libertad para decidir sobre la participación del estudio y retirarse del mismo en el momento en que lo desee sin que esto repercuta en la atención médica otorgada por la institución. También tendrá la libertad de decidir sobre la revisión de su expediente clínico. La información recolectada será codificada con folios para salvaguardar la confidencialidad de cada participante. El resguardo se hará por parte de los investigadores.

RESULTADOS

El presente estudio incluyó a 384 participantes, de los cuales, el 85.9% correspondieron al grupo de personas mayores que viven con VIH (PMVIH) y el 14.1 % al grupo de personas mayores con TDM (PMTDM). El 78.4% de la muestra fueron hombres y el 61.3% vivían solos. La escolaridad media fue de 12.6 años de estudio. En relación con las comorbilidades médicas, el 16.7% de la muestra contaba con diagnóstico de DM2, el 26% con diagnóstico de HAS y el 46.6% con diagnóstico de dislipidemia. La media del IMC fue de 25.6 kg/m² s.c. (tabla 1). Se documentó sintomatología depresiva en el 14.2% de los participantes del grupo de PMVIH.

Variable	Total (n = 384)	Depresión (n = 54) (14.1%)	VIH (n = 330) (85.9%)	<i>p</i>
Edad, media ± DE	60.7 ± 8.7	74.5 (7.4)	58.4 (6.6)	< .001
Hombres, n (%)	301 (78.4)	11 (20.4)	290 (87.9)	< .001
Vive solo, n (%)	173 (61.3)	30 (55.6)	143 (62.7)	.331
Escolaridad (años), media ± DE	12.6 (5.5)	8.6 (5.7)	13.3 (5.1)	< .001
Diabetes, n (%)	64 (16.7)	8 (14.8)	56 (17.0)	.694
Hipertensión, n (%)	100 (26.0)	26 (48.1)	74 (22.4)	< .001
Dislipidemia, n (%)	179 (46.6)	9 (16.7)	170 (51.5)	< .001
Índice de masa corporal, media ± DE	25.6 (4.0)	26.8 ± 4.0	25.4 ± 4.0	.034

Tabla 1. Características de la población

Para el grupo de PMTDM se observó que el 61.1 % de la muestra cursaba con un episodio depresivo grave y, comparado con el grupo que cursaba con un episodio depresivo leve – moderado, se documentó en ellos un peor desempeño para los dominios cognitivos de atención ($p=.001$), memoria verbal ($p=.001$), funciones ejecutivas conceptuales ($p=.003$) y funciones ejecutivas motoras ($p=.006$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el análisis comparativo en los dominios de: orientación, memoria visual, lenguaje y lecto-escritura entre los dos grupos (tabla 2). Finalmente, como se esperaba, en el puntaje total de la prueba se documentó que las personas con un episodio depresivo grave se desempeñaron peor que sus contrapartes con un episodio leve-moderado ($p=.003$).

Dominios Cognitivos	Total n= 54	Depresión Leve – Moderada n=21	Depresión Grave n=33	<i>p</i>
Orientación (media ± DE)	5.27 (0.91)	5.23 (0.76)	5.30 (1.01)	.430
Atención y concentración (media ± DE)	13.57 (4.61)	16.28 (5.13)	11.84 (3.30)	.001
Memoria Visual (media ± DE)	11.29 (5.01)	12.92 (5.05)	10.25 (4.77)	.051
Memoria verbal (media ± DE)	13.73 (4.05)	15.97 (3.50)	12.30 (3.75)	.001
Lenguaje (media ± DE)	19.42 (2.14)	19.66 (2.78)	19.27 (1.64)	.232
Lecto/escritura (media ± DE)	2.68 (1.39)	2.80 (1.80)	2.60 (1.08)	.242
FE Conceptual (media ± DE)	4.22 (2.40)	5.47 (2.54)	3.42 (1.96)	.003
FE Motora (media ± DE)	5.31 (1.30)	5.95 (1.11)	4.90 (1.25)	.006
PUNTAJE TOTAL (media ± DE)	75.53 (16.66)	84.33 (18.27)	69.92 (12.96)	.003

Tabla 2. Dominios cognitivos en Depresión leve- Moderada VS Grave / distribución t (de Student)

Por otro lado, en comparación con el grupo de PMVIH, el grupo de PMTDM tuvo una mayor edad (58.4 años VS. 74.5 años, $p < 0.001$) y una mayor proporción de mujeres (12% VS. 79.6%, $p < 0.001$). Por otro lado, se observó una mayor escolaridad en el grupo de PMVIH, con una media de 13.3 años de estudio, en contraste con el grupo de PMTDM quienes tuvieron una media de 8.6 años de estudio ($p < 0.001$). No se observó una diferencia estadísticamente significativa para el análisis comparativo en la variable de vivir solo. En cuanto a las comorbilidades médicas, en el análisis comparativo se observó que la frecuencia de hipertensión arterial sistémica fue mayor en el grupo de PMTDM (48.1% VS 22.4%, $p < 0.001$) en comparación con las PMVIH. Por otro lado, la dislipidemia fue mayor en el grupo de PMVIH en comparación con aquellas PMTDM (51.5 % VS 16.7, $p < 0.001$). Finalmente, el índice de masa corporal fue discretamente mayor en el grupo de personas mayores con TDM que en aquellas PMVIH (26.8 VS 25.4, $p = .034$), como se ilustra en la tabla 1. No se observó una diferencia estadísticamente significativa para el análisis comparativo entre los grupos para la variable de diabetes.

En cuanto a los dominios cognitivos evaluados por la batería neuropsicológica Neuropsi, se documentó que, en comparación con el grupo de PMVIH, el grupo de PMTDM tuvo un peor desempeño en orientación ($p < 0.001$), atención ($p < 0.001$), memoria visual ($p < 0.001$), memoria verbal ($p < 0.001$), lenguaje ($p < 0.001$), lecto-escritura ($p < 0.001$) y funciones ejecutivas conceptuales ($p < 0.001$).

<0.001) mientras que no se observó una diferencia estadísticamente significativa para el análisis comparativo de las funciones ejecutivas motoras (tabla 3).

Variable	Total (n = 384)	Depresión (n = 54) (14.1%)	VIH (n = 330) (85.9%)	p
Orientación, media ± DE	0.0 ± 1.0	-0.97 (1.58)	0.15 (0.75)	<0.001
Atención, media ± DE	0.0 ± 1.0	-1.33 (0.94)	0.21 (0.82)	<0.001
Memoria visual, media ± DE	0.0 ± 1.0	-1.59 (1.07)	0.26 (0.69)	<0.001
Memoria verbal, media ± DE	0.0 ± 1.0	-1.00 (1.02)	0.16 (0.89)	<0.001
Lenguaje, media ± DE	0.0 ± 1.0	-1.07 (0.72)	0.17 (0.92)	<0.001
Lectoescritura, media ± DE	0.0 ± 1.0	-1.10 (1.01)	0.18 (0.87)	<0.001
Funciones ejecutivas:				<0.001
Conceptual, media ± DE	0.0 ± 1.0	2.89 ⁻¹⁵ (1.00)	-5.16 ⁻¹⁶ (1.00)	.040
Motora, media ± DE	0.0 ± 1.0	-5.38 ⁻¹⁶ (1.00)	6.96 ⁻¹⁷ (1.00)	.357
Puntaje total, media ± DE	124.6 (25.9)	75.5 (16.7)	135.0 (18.4)	<.001
Presencia de deterioro, n (%)	242 (63.8)	38 (70.4)	204 (61.8)	.411

Tabla 3. Z-scores de los dominios cognitivos valorados por la batería neuropsicológica Neuropsi

En relación con la evaluación cognitiva, la interpretación pre-eliminar mostró que, con base en el análisis de componentes principales, el grupo de PMVIH obtuvo puntajes menores en: orientación, memoria visual, verbal y atención, y un impacto moderado sobre las funciones ejecutivas motora, conceptual y lenguaje. Por otro lado, el grupo de PMTDM mostró una mayor afectación en las funciones ejecutivas motoras, conceptual y lenguaje (comprensión, denominación, fluidez verbal) y un impacto moderado en orientación, memoria visual y verbal. (figuras 1, 2 y 3)

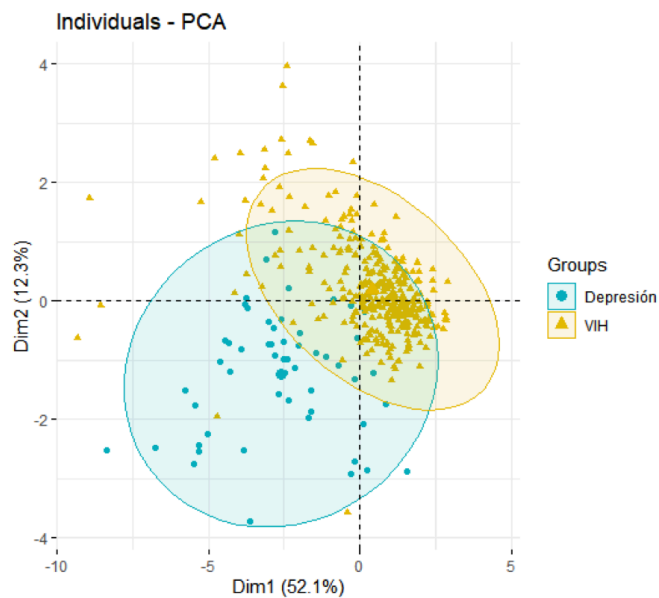


Figura 1. Interpretación pre-eliminar basada en Análisis por Componentes Principales

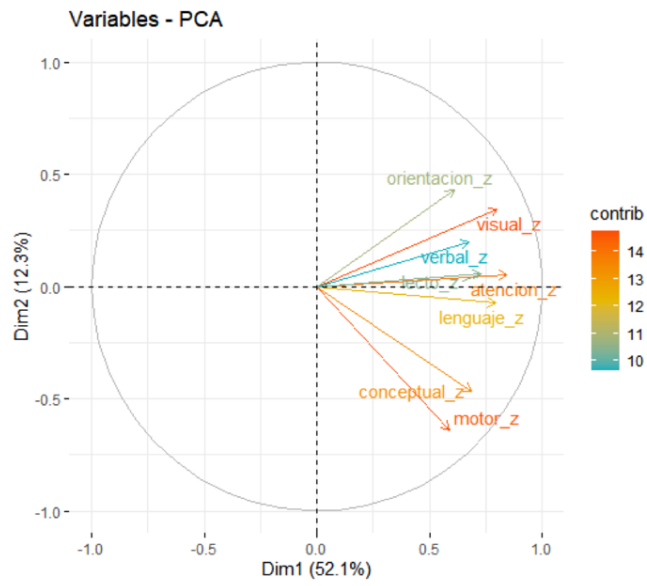


Figura 2. Análisis por Componentes Principales (PCA)

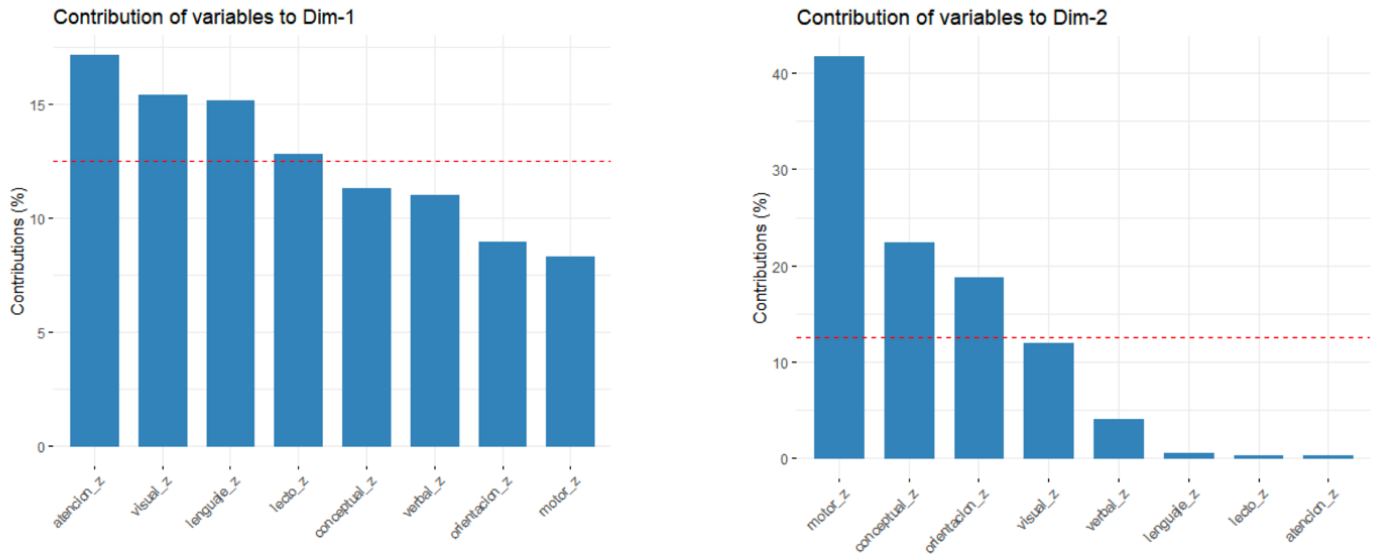
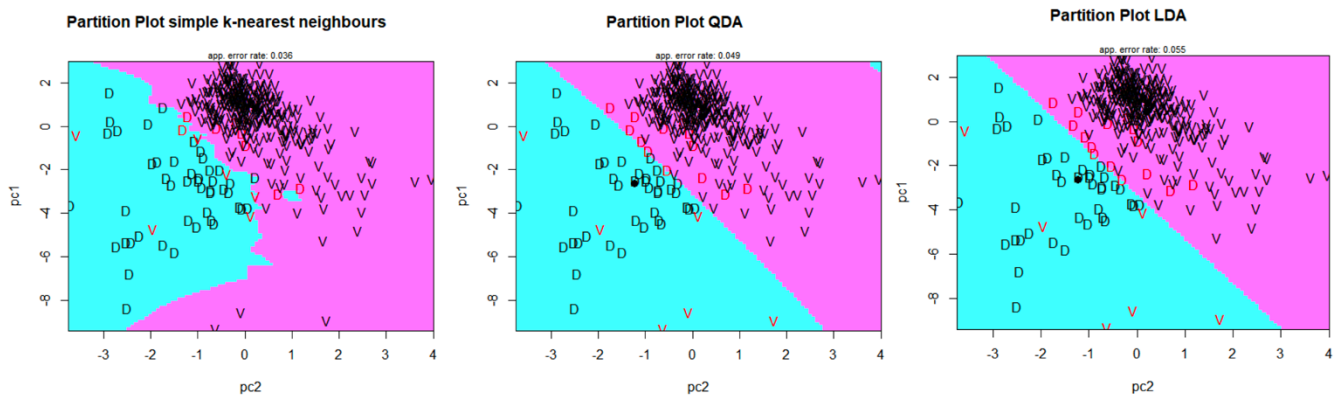


Figura 3. Contribución de las variables

Finalmente, se utilizó el análisis discriminante con función *K-Nearest-neighbors (K-NN)* (puesto que fue el que mejor clasificó e identificó a los sujetos cuando se comparó con el análisis discriminante lineal o cuadrático) para poder determinar la existencia de subgrupos, a partir de la muestra, con base a los componentes del Neuropsi que traducen su función cognitiva (figura 4). El *K-Nearest-neighbors (K-NN)* clasificó con baja tasa de error (14.82% para TDM y 1.82% para VIH) a los sujetos cuando se utilizaron los componentes individuales del Neuropsi, lo que se traduce en que, se identificaron funciones que distinguían mejor a cada uno de los grupos; esto sugiere que existen diferencias en los perfiles cognitivos de estas entidades clínicas (TDM, VIH) clasificadas bajo el mismo patrón de “*deterioro subcortical*”.



	Función	Depresión	VIH
Error de clasificación	SKNN	85.18%	98.18%
	Cuadrática	75.92%	98.18%
	Lineal	72.22%	98.18%

Figura 4. Análisis Discriminante con función K-Nearest-neighbors (K-NN)

DISCUSIÓN

De acuerdo con el análisis comparativo y con el análisis de componentes principales expuestos previamente, podemos inferir que existen diferencias significativas en los perfiles cognitivos de los dos grupos (TDM, VIH), a pesar de ambos encontrarse en la misma agrupación de “*patrón subcortical*”, y, por ende, se refuta la idea sugerente de que, al encontrarse bajo el mismo patrón, tendrían que exhibir un comportamiento similar.

En el análisis de *clustering* o conglomerados (Figura 5) se ilustra cómo se separan las dos poblaciones en una forma bidimensional; el clúster número 1, que corresponde al grupo de PMTDM, se desplaza hacia la derecha, mientras que, el conglomerado número 2, correspondiente al grupo de PMVIH, se desplaza hacia la izquierda, por lo que se establece una separación teórica por grupos según la pertenencia a su clase (TDM o VIH).

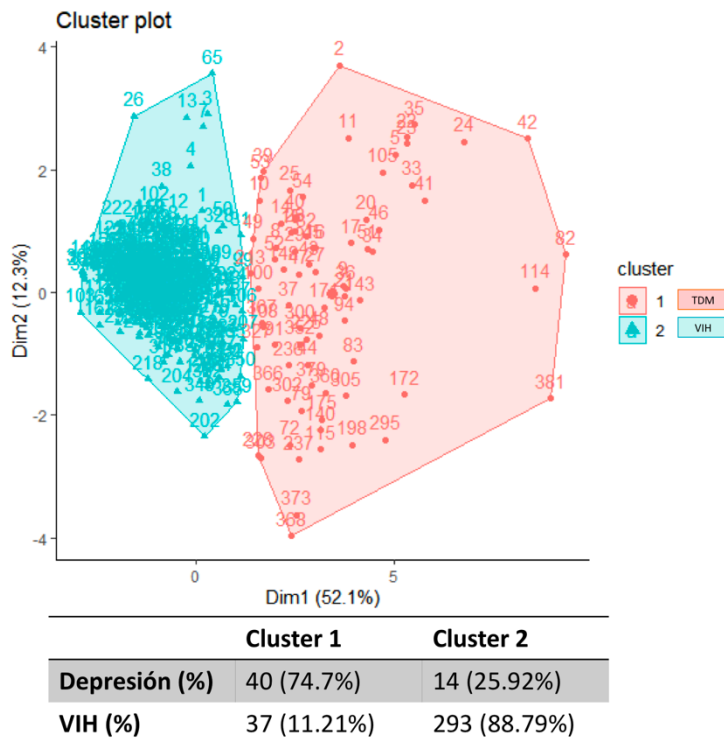


Figura 5. Análisis de Clustering

Llama la atención también, como en los diagramas de caja y bigotes (Figura 6), las medias del desempeño en las pruebas neuropsicológicas del grupo de PMTDM son inferiores a las medias de PMVIH en prácticamente todos los dominios, lo que se traduce en un peor desempeño global del grupo de PMTDM.

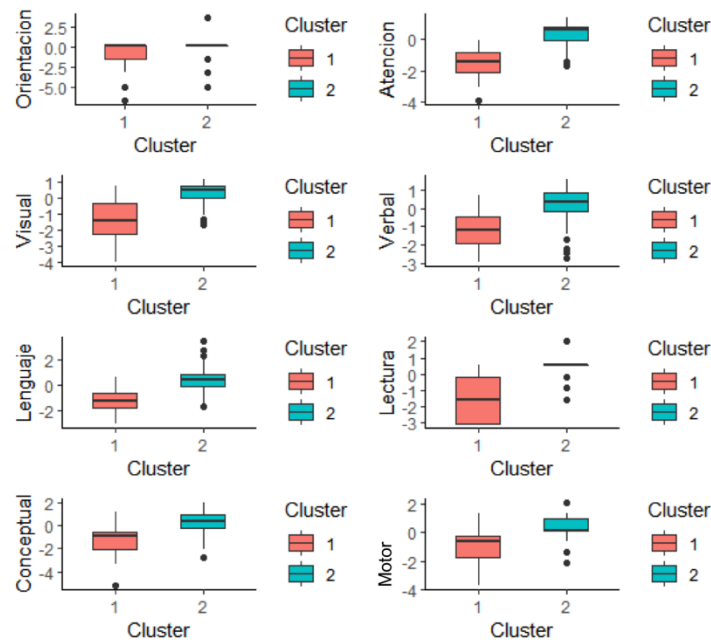


Figura 6. Análisis de Clustering; diagramas de caja y bigotes

La diferencia encontrada en la edad entre el grupo de PMTDM y el de PMVIH se explica en función de que, la edad utilizada para definir “personas mayores” en los sujetos con VIH fue de ≥ 50 años, tal como lo establece el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), mientras que, para el grupo de personas mayores con TDM fue de ≥ 65 años, lo cual es una diferencia esperable con base en los criterios de inclusión.

Con relación al sexo, podemos explicar la mayor proporción de mujeres en el grupo de PMTDM en virtud de que, las tasas de prevalencia de TDM son mayores en mujeres, quienes cursan con casi el doble de probabilidades de tener un diagnóstico de depresión en comparación con los hombres, independientemente de la edad.¹¹² Aunado a ello, diversos estudios han reportado que las barreras para la búsqueda de atención en salud mental son mayores para el sexo masculino, lo cual se explica por factores socioculturales.¹¹³ También, es importante mencionar que en México, la frecuencia de personas que viven con VIH es mayor

en hombres; de acuerdo con la vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA llevada a cabo por CENSIDA, en su última actualización al cierre de 2019, se reportó un número de casos de 73, 597 (78.5%) de hombres vs 20,216 (21.5%) mujeres.¹¹⁴

Con respecto a los hallazgos en las comorbilidades médicas, la frecuencia de hipertensión arterial sistémica fue mayor en el grupo de personas mayores con TDM, lo cual podría tener relación con la hipótesis en la que los mecanismos inflamatorios de ambas afecciones, abren la posibilidad de que alteraciones vasculares puedan ser las causantes del compromiso en la función cognitiva.⁷³

Llama la atención la baja incidencia de síntomas depresivos en el grupo de PMVIH (14.2%), ya que, de acuerdo con estudios previos,^{2,21,67} se ha descrito que el trastorno depresivo mayor es el diagnóstico psiquiátrico más común en el VIH / SIDA con una prevalencia superior al doble de las tasas observadas en la población general², además, se ha estipulado que los adultos mayores infectados con VIH experimentan tasas más altas de TDM que sus contrapartes más jóvenes². De acuerdo a los resultados observados en nuestra población, la tasa de TDM no es más alta en personas mayores con VIH, como ha sido propuesto previamente, lo cual, podría explicarse en concordancia con lo propuesto por *Blanchflower* y *Oswald*, quienes describen que la edad avanzada está relacionada con un aumento del bienestar subjetivo y la disminución del afecto negativo; estos investigadores examinaron la relación entre la edad y el bienestar utilizando datos combinados de 500,000 estadounidenses y europeos durante más de tres décadas. Los hallazgos, que fueron robustos contra los efectos de la cohorte y explicaron ciertos factores de confusión (por ejemplo, los ingresos y el estado civil), revelaron que la felicidad y el bienestar subjetivos siguen una forma de “U”, con la adultez media asociada a los niveles más bajos.¹¹⁵ Sin embargo, también es importante mencionar que la herramienta utilizada para evaluar síntomas depresivos en este grupo, fue únicamente a través de la aplicación de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS), que tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 89% cuando se evalúa contra los criterios de diagnóstico para Trastorno Depresivo Mayor, lo cual, pudo haber contribuido en la baja incidencia de síntomas depresivos para este grupo.

Respecto al correlato neuroanatómico, podemos concluir que, de acuerdo con estos hallazgos, el grupo de PMVIH tuvo un mayor compromiso en el sistema atencional posterior (córtex parietal posterior, pulvinar lateral, hipocampo y cíngulo anterior) y la corteza parietal vinculada con la orientación (área

somatosensorial primaria y secundaria y área parietal posterior). Por otro lado, la memoria visuo-espacial se relaciona con la actividad del hipocampo en el hemisferio derecho mientras que el hipocampo izquierdo se involucra en la memoria verbal. ¹¹⁵ Por otro lado, en el grupo de PMTDM, se identificó un mayor compromiso de los lóbulos frontales y la corteza prefrontal, que constituyen la base anatómica de la función ejecutiva. La corteza prefrontal dorsolateral tiene conexiones recíprocas con regiones cerebrales asociadas al control motor (ganglios basales, corteza promotora, y área motora suplementaria), a la monitorización de los actos motores (corteza singular) y con áreas de procesamiento sensorial de alto nivel (áreas de asociación parietal). En relación con el lenguaje, el núcleo lenticular, putamen y núcleo caudado de los ganglios basales regulan la fluidez del lenguaje oral. La fluidez semántica se asocia con activación del gyrus frontal inferior izquierdo en su porción anterior ventral; mientras que la fluidez fonológica con la región posterior dorsal, en la región premotora suplementaria y en el caudado izquierdo. El área de Wernicke está relacionada con la comprensión del lenguaje. ¹¹⁶

Ahora bien, una vez puntualizadas las regiones neuroanatómicas mayormente afectadas para cada grupo, es importante precisar que, entre ambos se comparten disfunciones fronto-estriatales, alteración de funciones ejecutivas, déficit atencional, déficits visuoespaciales, visuoperceptivos y visuconstructivos, todos ellos característicos de un patrón subcortical. A pesar de ser semejantes a nivel cualitativo, la diferencia radica en el nivel cuantitativo de compromiso funcional para cada grupo.

Algunas de las limitaciones del estudio es su diseño de tipo transversal, además la medición de algunas variables no fue uniforme (síntomas ansiosos y depresivos en PMVIH), lo cual limitó su comparabilidad, sin embargo, el objetivo principal, que fue el análisis de la evaluación cognitiva, sí fue comparable.

Finalmente, dentro de las fortalezas, la metodología utilizada en el presente estudio permitió dilucidar qué componentes pueden estar más afectados de forma individual en el grupo de PMVIH y cuáles otros en el grupo de PMTDM, mientras que el análisis discriminante y por conglomerados, fue capaz de agrupar o separar a dos poblaciones diferentes de acuerdo con el perfil cognoscitivo exhibido.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados observados en este estudio, podemos concluir que existen diferencias en los perfiles cognitivos de entidades clínicas (TDM, VIH) clasificadas bajo el mismo patrón de “*deterioro subcortical*”. Al momento de hacer este análisis, podemos observar que mencionadas entidades clínicas no son similares del todo, ya que son capaces de distinguirse diferencias en múltiples dominios cognitivos, tomando en cuenta que en ambos grupos se utilizó la misma prueba neuropsicológica. En el grupo de PMVIH se observó un mayor compromiso en los dominios de orientación, memoria visual, verbal y atención, lo cual coincide con la hipótesis planteada inicialmente, donde se especuló que este grupo tendría un mayor compromiso en los dominios de la memoria, atención y capacidades visuoespaciales que involucran al hipocampo y la corteza parietal. Al identificar regiones cerebrales preferentemente afectadas, se sugiere un tropismo del virus por estas áreas en el SNC. Los hallazgos en el grupo de personas mayores con TDM también son interesantes. Como fue descrito previamente, la relación entre TDM y deterioro cognitivo en personas mayores ha sido contradictoria; con autores que han establecido una asociación directa entre depresión y trastorno neurocognitivo mayor^{69 - 71} y otros que no han observado ninguna relación o bien, únicamente en subgrupos seleccionados.⁷⁵⁻⁷⁷ En este estudio se evidenció que el 70.36% de la muestra obtuvo un resultado anormal en la batería neuropsicológica, si bien, en la mayoría de ellos la alteración fue leve (40.74%). Al igual que en el grupo de PMVIH se logró identificar un clúster específico en este grupo, caracterizado por una mayor afectación en las funciones ejecutivas (conceptual, motora) y el lenguaje. En lo global, se observó un peor desempeño cognitivo en el grupo de PMTDM.

Dentro de las perspectivas a futuro para este trabajo, será aumentar la muestra de PMTDM para contar con una *n* más uniforme entre grupos, sin embargo, con la *n* actual se alcanzó la comparabilidad representada en las diferencias reportadas.

El identificar características particulares o distintivas dentro de lo general que puede ser el “*perfil subcortical*” para cada grupo, podrá ser útil para prestar mayor atención en las áreas que ahora sabemos están mayormente afectadas en cada entidad clínica, lo cual permitirá establecer recomendaciones o intervenciones oportunamente con el propósito de mejorar su pronóstico y disminuir el número de las complicaciones inherentes a la evolución de su condición médica de base, aunados al efecto del envejecimiento por sí mismo.

Los resultados obtenidos hasta este momento son interesantes y abren la puerta a futuras investigaciones en este grupo poblacional que frecuentemente es excluido (adultos mayores), además este estudio es pionero en estudiar perfiles cognitivos en población adulta mayor mexicana con herramientas estandarizadas y validadas para este grupo poblacional, lo cual disminuye de forma importante variables confusoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. V. Partida -Bush. Demographic transition and the aging process in Mexico, *Pap. poblac* vol.11 no.45 Toluca jul./sep. 2005 ISSN 1405-7425
2. Stoffl, D. et al Redefining Aging in HIV Infection Using Phenotypes *Curr HIV/AIDS Rep* (2017) 14:184–199
3. Zamudio-Rodríguez, A. et al. Association Between Frailty and HIV-Associated Neurodegenerative Disorders Among Older Adults Living with HIV, *AIDS Research and Human Retroviruses*. Volume 34 Issue 5, May 2018
4. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. *Am J Public Health*. 2012; 102:1516–1526.10.2105/AJPH.2012.300844
5. Ardila, A. 1998. Normative neuropsychological test performance: effects of age, education, gender and ethnicity. A comment on Saykin et al (1995). *Applied Neuropsychology*, 5, 51 – 53
6. Ardila, A. Rosselli, M. & Rosas, P. (1989) Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5, 307- 320
7. Heaton, R.K., Grant, I., & Matthews, C. (1986). Differences in neuropsychological test performance associated with age, education, and sex. In I. Grant & K.M. Adams (Eds.) *Neuropsychological Assessment in neuropsychiatric disorders* (pp. 108-120). New York: Oxford University Press
8. Ostrosky -Solis F, Ardilla A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society* (1999), 5, 413-433
9. Triebel K, Harada C, Natelson M. Normal Cognitive Aging *Clin Geriatr Med* 29 (2013) 737–752
10. Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol* 2012;27:389–97.
11. McClearn GE, Johansson B, Berg S, et al. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 1997;276:1560–3.
12. Lezak M, Howieson D, Bigler E, et al. *Neuropsychological assessment*. 5th edition. New York: Oxford University Press; 2012
13. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol* 2012;63:201–26.
14. Elias L, Saucier D. *Neuropsychology: clinical and experimental foundations*. Boston: Pearson Education, Inc; 2006.
15. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging* 2001;22:347–8.
16. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 2007;6:275–84.
17. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:338–44. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 2007;6:275–84.
18. Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, et al. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 1992;673:260–9.
19. O’Sullivan M, Summers PE, Jones DK, et al. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology* 2001;57:2307–10.
20. Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, et al. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J Cogn Neurosci* 2009;21: 289–302.

21. Fellows RP, Byrd DA, Morgello S, Manhattan HIVBB. Major depressive disorder, cognitive symptoms, and neuropsychological performance among ethnically diverse HIV+ men and women. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013; 19(2):216–25. [PubMed: 23290446]
22. Heterogeneity of Neuropsychological Impairment in HIV Infection: Contributions from Mild Cognitive Impairment
23. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I, CHARTER Group (2010) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75:2087–2096. doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727
24. Malaspina L, Woods SP, Moore DJ, Deep C, Letendre SL, Jeste D, Grant I, HIV Neurobehavioral Research Programs (HNRP) Group (2011) Successful cognitive aging in persons living with HIV infection. *J Neurovirol* 17:110–119. doi:10.1007/s13365-010-0008-z
25. Heaton, R. K., Grant, I., Butters, N., White, D. A., Kirson, D., Atkinson, J. H., et al. (1995). The HNRC 500-neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(3), 231–251.
26. Lojek E, Borstein RA. The stability of neurocognitive patterns in HIV-infected men: Classification considerations. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005; 27:665–682.
27. Craik, FIM.; Salthouse, TA. *Handbook of aging and cognition*. 2nd. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2000.
28. van Gorp WG, Hinkin C, Satz P, Miller EN, Weisman J, et al. Subtypes of HIV-related neuropsychological functioning: A cluster analysis approach. *Neuropsychology.* 1993; 7(1):62–72.
29. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Adalsteinsson E, et al. Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic White matter damage. *Brain.* 2007;130 (Pt 1): 48-64.
30. Watkins CC, Treisman GJ. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *J Neurovirol.* 2012;18:277-90
31. Zamudio- Rodríguez A, Aguilar- Navarro S, Avila-Funes JA. Deterioro Cognitivo en adultos mayores con VIH/sida y síndrome de fragilidad. *Gaceta Médica de México.* 2017;153
32. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non -AIDS related morbidity. *BMJ.* 2009; 338:a3172
33. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS.* 2000; 14:6 9-74
34. Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., et al. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine.* doi:10.1007/s12017-009-8109-7.
35. Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(4), 993–999. doi: 10.1212/WNL.51.4.993.
36. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
37. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1120-6.
38. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al. Comorbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDs.* 2013;27(1):5–16.
39. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care.* 2013;25(4):451–8.
40. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist.* 1997;37(4): 433–40.

41. de Almeida SM, Letendre S, Zimmerman J, Lazzaretto D, MsCutchan A, Ellis R. Dynamics of monocyte chemoattractant protein type one (MCP-1) and HIV viral load in human cerebrospinal fluid and plasma. *J Neuroimmunol* 2005;169:144-152.
42. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:317-31.
43. Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, et al. HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Nat Acad SciUSA* 2002;99:13795-13800.
44. Horberg M, SilverbergM, Hurley L, TownerW, Klein D, Bersoff-Matcha S, Weinberg W, Antoniskis D, Mogyoros M, Dodge W, Dobrinich R, Quesenberry C, Kovach D (2008) Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47:384–390
45. Brew, B. J. (2004). Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 18(Suppl 1), S75– S78 Journal Article.
46. Goudsmit, J., Back, N. K., & Nara, P. L. (1991). Genomic diversity and antigenic variation of HIV-1: links between pathogenesis, epidemiology and vaccine development. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 5(10), 2427–2436.
47. Siemieniuk, R. A. C., Beckthold, B., & John Gill, M. (2013). Increasing HIV subtype diversity and its clinical implications in a sentinel north American population. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 24(2), 69–73.
48. Grant, I., Franklin, D. R., Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., et al. (2014). Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, 82(23), 2055–2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492.
49. Back, C., Miller, B., & Cummings, J. (1998). Neurobiological basis of behavioral changes in HIV-1 encephalopathy. In W. G. van Gorp & S. L. Buckingham (Eds.), *Practitioner's guide to the neuropsychiatry of HIV/AIDS* (pp. 42–64). New York: Guilford Press.
50. Milanini, B., Ciccarelli, N., Fabbiani, M. et al. Cognitive reserve and neuropsychological functioning in older HIV-infected people *J. Neurovirol.* (2016) 22: 575.
51. Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 976–986. doi:10.1016/S1473-3099(13)70269-X.
52. Dawes S, Suarez P, Casey CY, Cherner M, Marcotte TD, et al. Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsych.* 2008; 30(6):613–626.
53. Patel CA, Mukhtar M, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J Virol* 2000;74:9717-9726.
54. Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168. Journal Article. doi:10.1007/s11065-009-9102-5.
55. Cherner, M., Masliah, E., Ellis, R. J., Marcotte, T. D., Moore, D. J., Grant, I., & Heaton, R. K. (2002). Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*, 59(10), 1563–1567.
56. Masliah, E., Ge, N., Achim, C. L., DeTeresa, R., & Wiley, C. A. (1996). Patterns of neurodegeneration in HIV encephalitis. *Journal of Neuro-AIDS*, 1(1), 161–173.
57. Ragin, A. B., Wu, Y., Storey, P., Cohen, B. A., Edelman, R. R., & Epstein, L. G. (2005). Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Neurovirology*, 11(3), 292–298. doi:10.1080/13550280590953799

58. Andreescu C, Chang C, Mulsant B, Ganguli M (2008) Twelve-year depressive symptom trajectories and their predictors in a community sample of older adults. *Int Psychogeriatr* 20:221–236
59. Reisler RB, Han C, Burman WJ, et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34: 379-86
60. Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., et al. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 3–16.
61. Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2004). Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *Journal of Neurovirology*, 10(6), 350–357. doi:10.1080/13550280490521078.
62. Cohen, R. A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., et al. (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology*, 16(1), 25–32.
63. Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., et al. (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25(14), 1747–1751. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a40cd
64. Yadav, A., & Collman, R. G. (2009). CNS inflammation and macrophage/microglial biology associated with HIV-1 infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4(4), 430–447. doi:10.1007/s11481-009-9174-2.
65. Cohen, R. A., Seider, T. R., & Navia, B. (2015). HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 37.
66. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2001; 358: 1322-7
67. Depression and Apathy Among People Living with HIV: Implications for Treatment of HIV Associated Neurocognitive Disorders
68. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. *Am J Public Health*. 2012; 102:1516–1526. doi:10.2105/AJPH.2012.300844 [PubMed: 22698038]
69. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies: EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:S43–S47.
70. Mojtabai R, Olfson M: Cognitive deficits and the course of major depression in a cohort of middle-aged and older communitydwelling adults. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1060e1069
71. Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C, et al: Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2002; 181:406e410
72. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995;6:366 –369.
73. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE study. *Arch Neurol* 2003;60:753–759.
74. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002;59:364 –370.

75. Devanand DP, Sano M, Tang M-X, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:175–182.
76. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;53:1998–2002.
77. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf P, Au R (2010) Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 75:35–41
78. Graziane JA, Beer JC, Snitz BE, Chang C-CH, Ganguli M (2016) Dual trajectories of depression and cognition: a longitudinal population based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 24:364–373
79. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2004;61:668–672
80. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279–1283.
81. Hinkelmann, K., Muhtz, C., Dettenborn, L., Agorastos, A., Moritz, S., Wingenfeld, K., Spitzer, C., Gold, S.M., Wiedemann, K., Otte, C., 2013. Association between cortisol awakening response and memory function in major depression. *Psychol. Med.* 43, 2255–2263.
82. Vreeburg, S.A., Hoogendijk, W.G., van Pelt, J., et al., 2009. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch.Gen. Psychiatry* 66, 617–626.
83. Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L.V., Wetterslev, J., 2010. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1275–1286.
84. Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 73, 114–126.
85. Forget, H., Lacroix, A., Cohen, H., 2002. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 27, 367–383.
86. Brown, E.S., Woolston D, J., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D.A., Hanczyc, M., Rush, A.J., Fleckenstein, J., Babcock, E., Cullum, C.M., 2004. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol. Psychiatry* 55, 538–545.
87. Hasselbalch, B.J., Knorr, U., Hasselbalch, S.G., Gade, A., Kessing, L.V., 2013. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Eur. Psychiatry* 28, 349–355.
88. Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J., Blackwell, A.D., 2014. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 44, 2029–2040.
89. Egeland, J., Lund, A., Landrø, N.I., Rund, B.R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., Mjelle, N., Roness, A., Stordal, K.I., 2005. Cortisol level predicts executive and memory Function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 434–441.
90. Halvorsen, M., Høifødt, R.S., Myrbakk, I.N., Wang, C.E.A., Sundet, K., Eisemann, M., Waterloo, K., 2012. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 34, 782–790.
91. Krogh, J., Videbech, P., Renvillard, S.G., Garde, A.H., Jørgensen, M.B., Nordentoft, M., 2012. Cognition and HPA axis reactivity in mildly to moderately depressed outpatients: a case control study. *Nord. J. Psychiatry* 66, 414–421.

92. R.S. Hoifødt et al. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients *Psychoneuroendocrinology* 99 (2019) 57–65
93. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 81–7.
94. Bolduc, V., Thorin-Trescases, N., Thorin, E., 2013. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 305, H620–H633.
95. Tuo Yang et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Research Reviews* 34 (2017) 15–29
96. Csiszar, A., Wang, M., Lakatta, E.G., Ungvari, Z., 2008. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF- κ B. *J. Appl. Physiol.* 105, 1333–1341.
97. Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., de Luca, M., Ottaviani, E., deBenedictis, G., 2000. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908, 244–254.
98. Bruunsgaard, H., Skinhøj, P., Pedersen, A.N., Schroll, M., Pedersen, B., 2000. Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF) and atherosclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 121, 255–260.
99. Miles, E.A., Rees, D., Banerjee, T., Cazzola, R., Lewis, S., Wood, R., Oates, R., Tallant, A., Cestaro, B., Yaqoob, P., 2008. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations. *Atherosclerosis* 196, 298–305.
100. Zuliani, G., Ranzini, M., Guerra, G., Rossi, L., Munari, M., Zurlo, A., Volpato, S., Atti, A., Ble, A., Fellin, R., 2007. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J. Psychiatr. Res.* 41, 686–693.
101. Arenas, I.A., Xu, Y., Davidge, S.T., 2006. Age-associated impairment in vasorelaxation to fluid shear stress in the female vasculature is improved by TNF-antagonism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290, H1259–H1263.
102. Bondi, M. W., & Smith, G. E. (2014). Mild cognitive impairment: a concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 129–134.
103. Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176–2185.
104. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194.
105. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., et al. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
106. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 270–279.
107. Bickel, H., Mösch, E., Seigerschmidt, E., Siemen, M., & Förstl, H. (2006). Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(4), 242–250.
108. He, J., Farias, S., Martinez, O., Reed, B., Mungas, D., & DeCarli, C. (2009). Differences in brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes. *Archives of Neurology*, 66(11), 1393–1399.
109. Clark, L. R., Delano-Wood, L., Libon, D. J., McDonald, C. R., Nation, D. A., Bangen, K. J., et al. (2013). Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 19(6), 635–645.

110. Damian, M., Hausner, L., Jekel, K., Richter, M., Froelich, L., Almkvist, O., et al. (2013). Single-domain amnesic mild cognitive impairment identified by cluster analysis predicts alzheimer's disease in the European prospective DESCRIPA study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(1–2), 1–19.
111. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98.
112. Emily A.P. Haigh, Olivia E. Bogucki, Sandra T. Sigmon, Dan G. Blazer, Depression among Older Adults: a 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions, *The American Journal of Geriatric Psychiatry*(2017), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jagp.2017.06.011>
113. Medina Mora, Ma. Elena y Jorge Villatoro. La epidemiología de la salud mental en México. Op cit.
114. Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al Cierre de 2019, SUIVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA.
115. Blanchflower DG, Oswald AJ. Is well-being U-shaped over the life cycle?. *Soc Sci Med*. 2008;66(8):1733-1749.
116. David L. Clark et al. *The Brain and Behavior An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*, Third Edition, ISBN-13 978-0-511-77469-0

ANEXOS

- Certificado de curso de bioética del *National Institutes of Health (NIH)*



- Carta de consentimiento informado para participantes

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“Función cognitiva en personas adultas mayores que viven con VIH: estudio comparativo con adultos deprimidos y con deterioro cognitivo leve de origen vascular”

Investigador principal: Dra. Irina Melinee Tapia Gámez

Investigadores participantes: Dr. José Alberto Ávila Funes, Dr. Guillermo Velázquez López

Dirección del investigador: Calz México-Xochimilco 101, Huipulco, 14370 Ciudad de México, Tlalpan.

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

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 1, 30/septiembre/2018.

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.

Con la información conocida a la fecha, se sabe que el trastorno depresivo mayor puede condicionar cambios en la cognición de las personas que lo padecen, es decir en la capacidad para realizar múltiples actividades cotidianas y puede haber una mayor necesidad de depender de otras personas para hacerlas.

El Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo principal el conocer cuáles son las características cognitivas en personas como Usted.

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 Psiquiatría. 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 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 el 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 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. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” 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, a la Dra. Irina Melinee Tapia Gámez, o al Dr. Guillermo Velázquez López (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 Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” 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, a la Dra. Irina Melinee Tapia Gámez o al Dr. Guillermo Velázquez López 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.

Atentamente,

Dra. Irina Melinee Tapia Gámez

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"/>
c. ¿Ha recibido Usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿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"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo al participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿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"/>
j. ¿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"/>
k. ¿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 ponerme 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 (si aplica)	_____ Firma del representante legal	_____ Fecha
--	--	----------------

_____ Nombre del Investigador que explicó el documento	_____ Firma del Investigador	_____ Fecha
--	---------------------------------	----------------

_____ 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)