



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD**

**LICENCIATURA EN MEDICINA**

**“Asociación de fragilidad y deterioro cognitivo en adultos de 50 años y más con virus  
de inmunodeficiencia humana (VIH)”**

**M.P.S.S Jorge Escobedo Vega**

**matricula 2163023418**

**ASESOR**

**DR ALEJANDRO ALONSO ALTAMIRANO**

 32356

**JULIO 2023.**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>CAPITULO I INVESTIGACIÓN</b>	5
Título	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Justificación	6
1.3 Marco teórico	6
1.3.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana	6
1.3.2 Síndrome de Fragilidad	23
1.3.3 Deterioro cognitivo	32
1.4 Objetivo general	34
1.5 Objetivos específicos	34
1.6 Hipótesis	34
1.7 Metodología	35
1.7.1 Tipo de estudio	35
1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión	35
1.7.3 Variables	36
1.7.4 Definición operacional	39
1.7.5 Material y métodos	43
1.8 Resultados: cuadros y gráficas	44
1.9 Análisis de resultados	49
1.10 Conclusiones de la investigación	50
1.11 Bibliografía	51
<b>CAPITULO II CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL</b>	
2.1 En relación a su formación como persona	54
2.2 En relación a su formación profesional	55
2.3 En relación a su aportación a la comunidad	56
2.4 En relación con su institución educativa	57

## INTRODUCCIÓN

La mejoría en la supervivencia de las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con acceso a la terapia antirretroviral (TARV) ha conducido a un incremento en la prevalencia de la enfermedad y a una transformación epidemiológica actual, con la aparición de un número mayor de sujetos enfermos que superan los 50 años (Perez & Moore, n.d.). El incremento en la incidencia es también un factor importante para esta transición epidemiológica, según el UNAIDS Global AIDS Update 2022 se reportó que en el año 2021 38.4 millones de personas en el mundo estaban viviendo con VIH (*UNAIDS Global AIDS Update 2022*, n.d.). Además, en el GAP report 2014 se estimó que 4.2 millones de personas de 50 años o más vivían con VIH, que son el 13% del total de esta población, asimismo representan aproximadamente el 30% de personas que viven VIH en países con ingresos altos y el 12% en los países de ingresos bajos y medios. En 2008, alrededor del 31% de los adultos que vivían con VIH en Estados Unidos de América tenían 50 años o más, comparado con el 2001 en el que representaban el 17% (*THE GAP REPORT 2014*, n.d.).

El número creciente de personas que viven con VIH de 50 años o más se debe en general a los siguientes tres factores. El primero, la TARV ha tenido éxito prolongando la vida de las personas que viven con VIH en países de altos ingresos. En segundo, la expectativa de vida de las personas que viven con VIH que alcanzan y mantienen la supresión viral bajo TARV es ahora similar a la de las personas que no han adquirido el virus de VIH. Finalmente, la tendencia de la disminución de la incidencia del VIH entre los adultos jóvenes está cambiando la proporción de las fronteras de la enfermedad a grupos de edad mayores (*THE GAP REPORT 2014*, n.d.). Por otra parte, este incremento en el número de sujetos mayores que contraen VIH en la vida tardía se ha atribuido a que, probablemente, ellos no se perciben en riesgo de contagio debido a que consideran al VIH/SIDA como una enfermedad de sujetos jóvenes, de usuarios de drogas intravenosas o de sujetos homosexuales. Sin embargo, los sujetos mayores pueden ser más vulnerables a contraer este virus debido a ciertos cambios biológicos asociados al proceso de envejecimiento, como el adelgazamiento de las mucosas genitales que favorece una mayor facilidad de lesiones durante el contacto sexual creando un acceso de entrada del virus al cuerpo. También, la introducción de fármacos que potencializan el desempeño sexual y el establecimiento de nuevas y múltiples parejas sexuales en la vida tardía, favorecidos por el divorcio o la muerte del cónyuge, pueden resultar en un incremento en la actividad sexual sin protección y un mayor riesgo de exposición al VIH (Vance et al., 2011).

En México, según el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA), desde 1983 hasta marzo de 2018 se han notificado 196,227 casos de SIDA en el país, ocho de cada diez (82%) involucra a hombres. Asimismo, desde 1983 hasta diciembre de 2011, se han registrado 19,274 casos en mayores de 50 años, lo cual representa 12.5% de la población total afectada con una

incidencia de 12% de nuevos casos registrados en 2011. Así, se proyecta que para el año 2025, a nivel global, este grupo de edad representará más del 50% de la población infectada, por lo que ha surgido un interés reciente y creciente en la investigación sobre el comportamiento clínico, infectológico e inmunológico en grupos cada vez con mayor edad (Bernal Serrano, 2021; SEGOB et al., 2017).

Se ha propuesto que el cuidado clínico de pacientes mayores de 50 años que viven con VIH/SIDA es más complejo que en grupos jóvenes, debido a un mayor número de comorbilidades, la falta de guías para el manejo, la presencia de síndromes geriátricos y las interacciones farmacológicas (Martin et al., 2008). Es por ello que los CDC han reportado la incidencia de VIH utilizando la edad de 50 años como corte para la categoría de persona mayor (Stoff, 2004). Se han encontrado varias similitudes biológicas entre el envejecimiento y la infección por VIH principalmente a nivel inmunológico; entre ellas destacan el daño al ADN (Holmes et al., 1992), la pérdida de la capacidad de reparación del ADN y las alteraciones en los mecanismos de apoptosis de las células del sistema inmune (Desquilbet et al., 2007). Estos cambios pueden condicionar una activación crónica autoinmune, la cual se ha observado tanto en el envejecimiento como en VIH/SIDA y que se ha relacionado con la aparición de aterosclerosis (YAMOKA, 2003), disminución de la densidad mineral ósea (Ferrucci et al., 1999), un mayor catabolismo de proteínas, sarcopenia (Berrut, 2012) y el deterioro cognitivo (Heaton et al., 2011), entre otros.

A pesar de una respuesta positiva al tratamiento con la TARV, los adultos de cualquier edad que viven con VIH tienen una mayor susceptibilidad a la fragilidad (Desquilbet et al., 2007), al linfoma No-Hodgkin (Engels et al., 2010), a carcinomas cervicouterino y anal (D'Souza et al., 2008), a la osteoporosis (Fausto et al., 2006; Thomas & M. Hoherty, 2003) y al deterioro cognitivo (Heaton et al., 2011). Sin embargo, muchas de estas manifestaciones clínicas son comúnmente observadas en individuos de edad avanzada no infectados (Desquilbet et al., 2007). Dado que la pérdida numérica y la disfunción de células CD4+ nativas es una característica común de la inmunosenescencia y de la infección por VIH, se ha propuesto la hipótesis de que el envejecimiento prematuro de las células T CD4+ en la infección por VIH puede jugar un rol central en el desarrollo de enfermedades “no propias de la edad” vistas en sujetos jóvenes con la infección por VIH, y contribuir a los pobres resultados clínicos observados en la población de ancianos infectados (Fulop et al., 2006; Rabin et al., n.d.; Roederer et al., n.d.). Es por esto que la infección por VIH se asocia a una susceptibilidad prematura relacionada con la llamada “fragilidad”, el cual es un concepto que describe a un síndrome, producto de la disminución en la reserva homeostática y de la resistencia del individuo frente al estrés (tales como una enfermedad aguda, una cirugía o la administración de quimioterapia) (Fausto et al., 2006). La Asociación Americana de Medicina calculó la prevalencia del síndrome de fragilidad entre el 10% y 25% en los adultos mayores de 65 años y cerca del 50% en los mayores de 85 años.

La prevalencia del fenotipo relacionado con el síndrome de fragilidad en hombres de 55 años de edad infectados con VIH hace >4 años es similar al de los hombres  $\geq 65$  años de edad no infectados (Desquilbet et al., 2007). Un recuento bajo de células T CD4+ tiene un valor predictivo alto y significativo en la aparición del fenotipo relacionado con el síndrome de fragilidad en hombres seropositivos. A este tipo de pacientes se les ha asociado de manera significativa un mayor número de infecciones oportunistas, así como a un mayor número de comorbilidades, aunque las investigaciones actuales son pocas (Desquilbet et al., 2009). La prevalencia del fenotipo relacionado con el síndrome de fragilidad disminuye aproximadamente 50% tras la introducción de un tratamiento TAR (Desquilbet et al., 2009). Así, como resultado de varias investigaciones, se ha propuesto que la infección por VIH/SIDA puede considerarse como una enfermedad crónica y que representa un modelo de envejecimiento acelerado y acentuado dado que tanto el envejecimiento como la infección comparten similitudes biológicas a nivel inmunológico. La combinación de la infección por VIH y el envejecimiento en un mismo sujeto, resulta en un interesante fenómeno sinérgico que, teóricamente, podría generar mayor dependencia funcional o cognitiva, incluso, un mayor riesgo para desarrollar otros síndromes geriátricos, como lo es el síndrome de fragilidad (Carey et al., 2004). De igual forma, la edad avanzada y la infección por el VIH se reconocen como factores de riesgo para el deterioro neurocognitivo (Erri et al., 2002).

La fragilidad y el deterioro cognitivo son síndromes geriátricos que pueden coexistir en una persona y que se pueden asociar con un aumento en el riesgo de pobres desenlaces clínicos, incluidos caídas, deterioro de la funcionalidad, hospitalizaciones y mortalidad. La vulnerabilidad sobrepuesta causada por la fragilidad y el deterioro cognitivo, y su potencial impacto en la salud de las personas mayores esta siendo reconocida cada vez más como un solo síndrome denominado “fragilidad cognitiva” o “riesgo cognitivo motor”. El enlace entre la fragilidad y el deterioro cognitivo es una evidencia sugestiva de una patogénesis común, impulsada por la inflamación, activación inmune y factores nutricionales y metabólicos, además, la fragilidad y el deterioro cognitivo pueden ser manifestaciones de enfermedad vascular (Erlandson et al., 2019). El envejecimiento es el factor de riesgo más importante de deterioro cognitivo y, de la misma forma, las personas frágiles tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo. La fragilidad es el mayor factor de riesgo de demencia incidente, particularmente de demencia tipo vascular, donde la aterosclerosis pudiera explicar parcialmente su desarrollo. Sin embargo, aún se desconoce si la aparición temprana de fragilidad en personas que viven con VIH pudiera aumentar el riesgo de deterioro cognitivo en esta población (Zamudio-Rodríguez et al., 2018).

No se ha establecido bien si la fragilidad precede a futuras disminuciones en la función neurocognitiva o viceversa. Por un lado, la disfunción cognitiva podría inhibir la capacidad para realizar tareas motoras y planificar, lo que provocaría o exacerbaría la disminución de la función física y la fragilidad. Alternativamente, el deterioro de la función física y la disminución de la actividad física de la fragilidad pueden reducir el flujo sanguíneo cerebral y, en consecuencia, la función cognitiva (Masters et al., 2021). El entendimiento de la infección por VIH sobre la función cognitiva sigue en curso y es importante

promover el desarrollo de la investigación en el grupo de los adultos mayores que es cada vez más numeroso.

## **CAPITULO I INVESTIGACIÓN**

### **Título: “Asociación de fragilidad y deterioro cognitivo en adultos de 50 años y más con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)”**

#### **1.1 Planteamiento del problema:**

Existe información limitada sobre las personas mayores que viven con VIH respecto a su estado cognitivo y su relación con el síndrome de fragilidad. La evaluación de la función cognitiva es fundamental para el adulto mayor, tanto en clínica como en la investigación, puesto que permite identificar a los individuos que presentan algún grado de deterioro. El estado cognitivo de las personas mayores (aprendizaje, razonamiento, atención, memoria, resolución de problemas, toma de decisiones y procesamiento del lenguaje) es un aspecto clave de la calidad de vida (Lawton & Brody, n.d.-a), un fuerte predictor de supervivencia (Rosow & Breslau, n.d.), un determinante de las necesidades de cuidado y de los costos relacionados a la salud (Folstein et al., 1975), así como un factor importante en las decisiones sobre procedimientos médicos (Yesavage et al., 1983). De igual importancia, la fragilidad y el deterioro cognitivo se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad y peores desenlaces clínicos, como hospitalización, discapacidad, caídas y reducción de la calidad de vida entre las personas que viven con infección por VIH de mayor edad (Masters et al., 2021).

La infección por VIH se asocia a una susceptibilidad prematura relacionada con la fragilidad, la cual ha tomado gran importancia en el contexto actual debido al aumento de la población adulta mayor que vive con VIH en los últimos años. El cambio epidemiológico de la infección por VIH ha incrementado de manera significativa el desarrollo de enfermedades “propias de la vejez”, vistas en sujetos jóvenes que viven con la infección por VIH (Gutierrez et al., 2006). Lo anterior, justifica la necesidad de conllevar una mayor investigación al respecto, con la finalidad de generar áreas de especialización y de oportunidad de intervención en un futuro que permitan enfrentar el reto de un grupo de personas cada vez mayor que viven con VIH y con padecimientos típicamente vistos en la vejez como es el síndrome de fragilidad. La presencia simultánea de tales problemas podría requerir intervenciones de manejo diferentes a las que habitualmente reciben las personas con estos problemas.

## 1.2 Justificación:

Existe una necesidad de mayor información sobre el comportamiento clínico de la infección por VIH en los adultos mayores; sin embargo, la mayor parte de la investigación se ha enfocado en aspectos inmunológicos y epidemiológicos. La infección por VIH juega un rol central en el desarrollo temprano de enfermedades presentes normalmente en la vejez como lo son la fragilidad y el deterioro cognitivo, las cuales están presentándose en personas jóvenes que viven con infección por VIH, y que están contribuyendo a pobres resultados clínicos en esta población (Fulop et al., 2006; Rabin et al., n.d.; Roederer et al., n.d.). Es bien conocido que las personas adultas de cualquier rango de edad que viven con VIH tienen una mayor susceptibilidad a la fragilidad (Cuzin et al., 2007) y al deterioro cognitivo (Heaton et al., 2011). De la misma forma, el deterioro cognitivo en adultos mayores ha sido descrito previamente como un predictor de mortalidad y de mala calidad de vida en el contexto de otras enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, entre otros (Cabañero-Martínez et al., 2008).

Son escasos los estudios que han evaluado la asociación entre el síndrome de fragilidad y el deterioro cognitivo en personas mayores que viven con VIH, además, gran parte de ellos han sido realizados en sujetos menores de 50 años o en estudios mixtos con pocos sujetos mayores incluidos, utilizando diferentes instrumentos de evaluación y con resultados diversos (Cid-Ruzafa & Damián-Moreno, 1997; Dailey et al., 2020; Radloff, n.d.). Por otra parte, no se ha evaluado de manera longitudinal si el síndrome de fragilidad es un factor asociado con el desarrollo del deterioro cognitivo o viceversa en personas mayores que viven con infección por VIH. Por tanto, la importancia de conocer la relación entre estas dos entidades radica en que la fragilidad es susceptible de ser tratada (a diferencia de un trastorno cognitivo ya instaurado) con lo que se pudieran disminuir desenlaces clínicos desfavorables, contribuir a la comprensión de la patogenia de estos procesos, ayudar a identificar a las personas con 50 años y más con infección por VIH con mayor riesgo de deterioro clínico con el avance de la edad e informar sobre posibles intervenciones para desacelerar o prevenir este proceso (Masters et al., 2021).

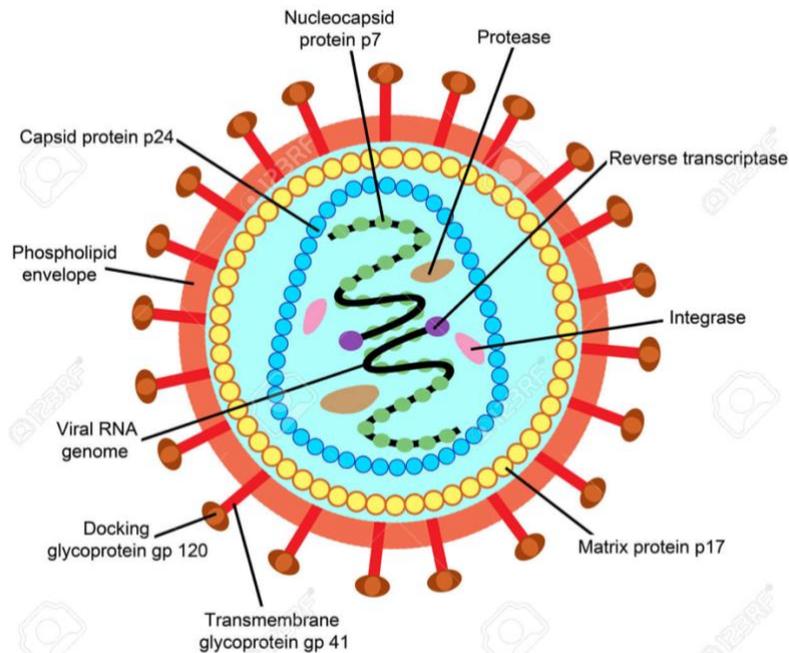
## 1.3 Marco teórico:

### ***VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA***

#### Virología:

- Virus RNA
- Familia retroviridae
- Género Lentivirus

Genoma acoplado a las enzimas transcriptasa inversa (transcribe el genoma ARN en ADN), integrasa (integra el ADN vírico en la célula infectada) y proteasa (escinde polímeros precursores de proteínas). Tres genes fundamentales: gag, pol (codifica enzimas), y env (codifica proteínas gp120 y gp41). Rodeado por un core protéico. En la superficie están la glipoproteínas: gp120 (unión a la proteína CD4) y la gp41 (fusión con la membrana celular de la célula a infectar).



Tipos:

- VIH 1: más extendido y responsable de la mayoría de casos a nivel mundial.
- VIH 2: mucho menos prevalente (endémico de África).

#### Epidemiología:

Primera causa de mortalidad por agente transmisible. México 2023, viven 355,969 personas con VIH. Es más prevalente en hombres que en mujeres. Modo de transmisión más frecuente es por vía sexual (95.1%). Vía perinatal (2%) y sanguínea (2.9%). Transmisión por sangre y hemoderivados: Excepcional, se realiza en todas las donaciones tamizaje de VIH.

Riego de transmisión ocupacional del VIH: Profesionales de la salud: pinchazo accidental con aguja contaminada es del 0.3% y por contacto con mucosas del 0.09% Transmisión maternofetal: Puede suceder a lo largo del embarazo, del parto o a través de la lactancia materna, periodo de mayor riesgo es el perinatal.

Mayor riesgo de transmisión es por sangre o fluidos que contengan sangre visible. Potencialmente infectantes: semen, secreciones vaginales, LCR, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido amniótico y la leche humana.

Clasificación de la infección por VIH en adultos:

Linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitorias de SIDA
>500/mm <sup>3</sup> (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3

\*Linfadenopatía Generalizada Persistente. Todos los pacientes con linfocitos CD4 <200/mm<sup>3</sup> o categoría clínica C (A3, B3, C1-C3) son reportados como SIDA.

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Dec 18, 1992/41(RR-17).

Criterios de SIDA: <200 CD4 y/o presentar enfermedades oportunistas clasificadas como categoría C.

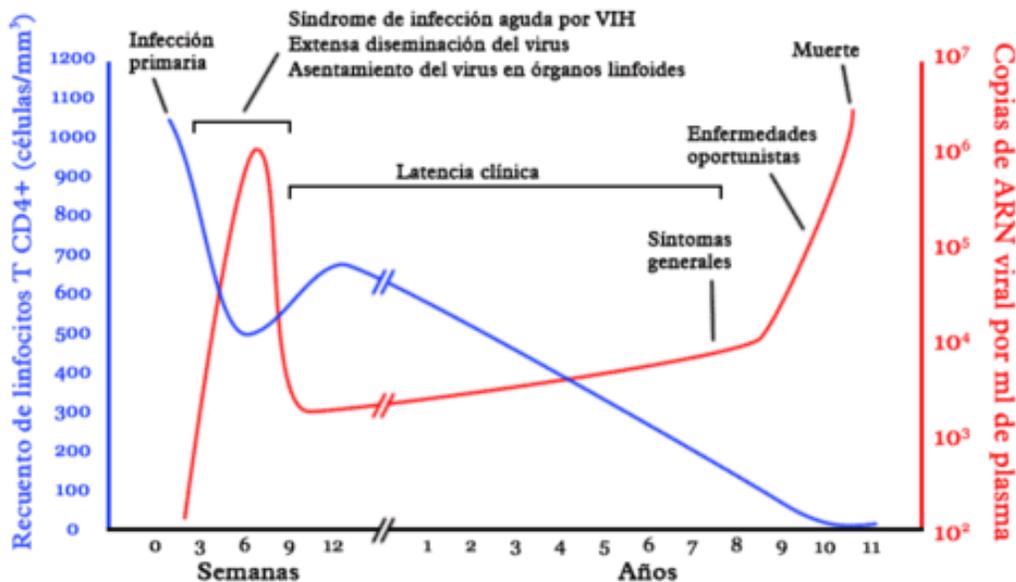
#### Patogenia e historia natural:

VIH se una a las células con receptor CD4 mediante gp120. Posteriormente, debe producirse una segunda interacción entre el gp41 y un correceptor de la célula CD4, que son CCR5 o CXCR4 dependiendo de la célula diana, para que el virus pueda internalizarse en la célula.

Células CD4:

- Células del sistema monocítico-macrofágico (CCR5): microglía, células del Kuppfer, células dendríticas, monocitos, macrófagos.
- Linfocitos T CD4 (CXCR4)

Tras la infección se produce un aumento abrupto de replicación viral no controlado, en paralelo con un descenso de CD4. El sistema inmune consigue en las siguientes semanas y gracias a la acción de los CD8 y las células B contener la replicación viral, produciéndose un descenso de la carga viral y una recuperación de las cifras de linfocitos CD4. Tras esta fase correspondiente a la infección aguda, se produce una fase de latencia clínica (asintomático) que durará años, en el que la cifra de CD4 va descendiendo progresivamente en ausencia de TARV.



Velocidad de progresión a SIDA depende de:

- Carga viral, principal factor de progresión
- Edad, personas mayores evolucionan más rápidamente
- Infección aguda sintomática, primoinfección muy sintomática y prolongada evolucionan más rápidamente
- VIH-1 progresa más rápido que VIH-2
- Infección activa simultánea por otros microorganismos
- Tropismo CXCR4: cuando la infección por VIH se adquiere a través de relaciones sexuales, el virus muestra tropismo preferencial por infectar a las células CCR5+. Con el paso del tiempo, por motivos complejos, el tropismo viral evoluciona para infectar preferencialmente CXCR4. Este fenómeno se asocia a una mayor velocidad de evolución a SIDA.

La carga viral es el factor más importante para progresión a SIDA así como el factor de riesgo más importante para su transmisión.

Efectos de la infección VIH sobre el sistema inmunitario

Alteraciones en las células T:

- Células CD4+: VIH infecta y destruye preferentemente este tipo celular.
- Células CD8+: disminuyen progresivamente hasta etapas avanzadas donde su número está disminuido.

Alteraciones de las células B: VIH induce su activación anormal y la consecuencia es la hipergammaglobulinemia.

Diagnóstico:

Anticuerpos frente a VIH aparecen sobre las 6 semanas. La detección mediante ELISA de estos anticuerpos, con confirmación por Western-blot es el "gold standard" para el diagnóstico de infección

por VIH. La detección del antígeno p24 permite acortar el periodo ventana a unas 2-4 semanas. Actualmente se determina mediante los denominados ELISA de cuarta generación, que detectan tanto anticuerpos frente al VIH como el Ag p24 y son el método de cribado habitual.

La detección cuantitativa por PCR, del ARN vírico en plasma (carga viral) es útil para confirmar el diagnóstico en algunos casos (síndrome VIH agudo), pero su principal utilidad es establecer un pronóstico inicial (viral set point) y monitorizar la efectividad de la terapia antirretrovírica. En la infección aguda, como todavía no hay anticuerpos (periodo de ventana) debe determinarse la carga viral, que se detecta a partir de la primera semana. Test de ELISA es la prueba de tamizaje y la confirmación se realiza por Western-blot. En periodo ventana debe realizarse PCR o antígeno p24.

#### Infección VIH aguda:

Síntomas aparecen generalmente a las 2 semanas después del contagio. Un 50-70% de las personas con infección aguda por VIH experimentan un síndrome mononucleósido (síndrome retroviral agudo) que dura en torno a 3-6 semanas, a mayor duración e intensidad de los síntomas mayor velocidad de progresión a SIDA. Durante esta fase, suele aparecer trombopenia, lesiones orales y exantema cutáneo, así como meningitis aséptica con pleocitosis linfocitaria y afectación de pares craneales. La fiebre es el signo más frecuente.

#### Manifestaciones clínicas de la infección crónica e infecciones oportunistas:

Recuento de linfocitos CD4+ absolutos y su porcentaje es el principal indicador del estado inmunológico. Cuando el deterioro del sistema inmune es muy marcado, por debajo de 200 CD4, es cuando aparecen la mayoría de las patologías oportunistas.

Con la aparición de la TARV combinada, la incidencia de todas las infecciones oportunistas ha disminuido de forma significativa, excepto en el caso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La esperanza de vida es algo inferior a la de la población general. Las causas de muerte son las mismas que en la población general (cardiovasculares y cáncer principalmente) y las asociadas a coinfecciones como virus de la hepatitis C.

#### Infecciones respiratorias:

##### *Infecciones bacterianas:*

Pacientes con VIH tienen un riesgo 100 veces mayor que la población general de padecer neumonías bacterianas, fundamentalmente por bacterias encapsuladas. La causa más frecuente de neumonía bacteriana es *S. pneumoniae* y a medida que desciende el número de CD4, aumenta la incidencia relativa de *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

##### *Neumonía por P. Jirovecii:*

Hongo ubicuo. Carece de ergosterol en su membrana. Suele aparecer con menos de 200 CD4; clínicamente cursa como un cuadro subagudo de semanas de evolución de febrícula o fiebre, tos no productiva, molestias retroesternales y torácicas mal definidas, astenia y en fases evolucionadas disnea. Puede provocar neumotórax espontáneo.

Radiografía de tórax suele mostrar infiltrado intersticial bilateral en alas de mariposa. El diagnóstico se establece visualizando el hongo con tinciones de metenamina plata o Giemsa, o bien con inmunofluorescencia en muestras de esputo, lavado bronqueoalveolar o biopsia transbronquial (más rentables que el esputo). La elevación de LDH >500 UI/L es común.

Factores de mal pronóstico: bilateralidad, neumopatía estructural asociada, insuficiencia respiratoria, episodio recurrente, G(A-a) >30 mmHg, menos de 50 CD4, aislamiento simultáneo de CMV en LBA, elevación LDH sérica

Tratamiento de primera elección es el cotrimoxazol durante 3 semanas. La pentamidina IV es la alternativa en caso de alergia a sulfamidas. Hasta el 65% de los pacientes pueden presentar reacciones adversas al tratamiento con sulfamidas, que no suelen obligar a la suspensión del fármaco. No se recomienda el uso de pentamidina inhalada durante el tratamiento. En casos graves con PaO<sub>2</sub> <70 o G (A-a) >30-35, los esteroides mejoran la función respiratoria y disminuyen marcadamente la mortalidad administrados dentro de las 72 horas de inicio del tratamiento antibiótico.

En pacientes sin TARV, se recomienda iniciarla dentro de las primeras 2 semanas de diagnóstico. Después de completar el tratamiento de 3 semanas con Cotrimoxazol, se debe mantener a dosis bajas como profilaxis secundaria, hasta que el paciente reciba TARV y mantenga unos CD4 >200 durante al menos 3 meses.

Indicada la profilaxis primaria con cotrimoxazol en cualquier paciente con menos de 200 CD4 o candidiasis oral o un porcentaje de linfocitos CD4 <14% o una enfermedad definitiva de sida, pudiéndola suspender cuando el paciente presente >200 CD4 durante al menos 3 meses.

*Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis):*

Un tercio de las muertes relacionadas con el SIDA se asocian a tuberculosis (causa más frecuente de muerte por agente infeccioso en el VIH).

Una persona con infección tuberculosa latente (PPD positivo) que adquiere la infección por VIH tiene un riesgo anual del 10% de desarrollar tuberculosis activa, por lo que todos los pacientes con VIH con infección tuberculosa latente acaban recatiéndose, a menos que reciban tratamiento para la infección latente. Por otra parte, la infección por M. tuberculosis acelera la progresión de la infección por VIH.

Tuberculosis aparece de forma precoz en el curso de la infección VIH (media CD4 326). 30-40% tienen enfermedad extrapulmonar o diseminada.

Tratamiento de la tuberculosis en el paciente VIH: Pauta estándar de tratamiento no difiere de la población general. Sin embargo, se recomienda un total de 9 meses de tratamiento si:

- Los cultivos de TBC son positivos tras 2 meses de tratamiento.
- Recuento de linfocitos CD4 por debajo de 100 cel/microlitro y no se prevé buena respuesta inmunológica.
- No se puede asegurar una toma adecuada de todas las dosis preescritas.

TARV en pacientes con tuberculosis: Cuando empezar en TARV

- Pacientes con TCD4 >50/microlitro: iniciar TARV tras finalizar la fase de inducción del tratamiento de la TBC (8 semanas) para reducir el riesgo de SIRI.
- Pacientes con TCD4 <50/microlitro: iniciar TARV dentro de las 2 semanas desde el inicio del tratamiento de la TBC, ya que mayores demoras en el inicio del tratamiento aumentan la morbilidad.

Que fármacos utilizar para el TARV: La interacción más relevante es motivada porque la rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, que metaboliza la mayoría de las familias de fármacos antiretrovirales, principalmente con los inhibidores de la proteasa. Como normal general, se recomienda el uso de la combinación de tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina más efavirenz.

En la mayoría de las infecciones oportunistas, excepto la TB y la meningitis criptocócica, se debe iniciar el TARV lo antes posible (dentro de los primeros 15 días del inicio del tratamiento de la infección). En pacientes con meningitis criptocócica se recomienda diferir el inicio del TARV 5 semanas por el riesgo de mayor mortalidad (SIRI).

*Mycobacterium avium complex (MAC):*

Complicación tardía, ocurre normalmente con recuento de CD4 <50/microlitros. Presentación clínica más frecuente es la infección diseminada con fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna. Tratamiento es claritromicina + etambutol + rifampicina 12 meses (o más si los CD4 persisten <100). Indicada la quimioprofilaxis primaria (azitromicina o claritromicina) en pacientes con CD4 <50/microlitro; puede suspenderse si el TARV consigue mantener CD4 >100 durante 3-6 meses.

Afectación orofaríngea y del aparato digestivo

*Patología de la cavidad oral:*

- Candidiasis oral: forma más frecuente es la pseudomembranosa (Muguet). Infección oportunista más frecuente (todos la padecen en algún momento). Especie más frecuentemente implicada *C. albicans*. Tratamiento es fluconazol vía oral. La presencia de candidiasis oral tiene

importancia pronóstica, ya que refleja gran depresión del sistema inmune e indica necesidad de iniciar profilaxis con cotrimoxazol frente a *Pneumocystis*.

- Aftas orales: frecuentes, recurrentes y dolorosas. Tratamiento de las formas severas son los esteroides.

#### *Esofagitis en el paciente con VIH:*

Causa más frecuente es *Candida albicans*. Se considera criterio de SIDA. Endoscopia si mala respuesta al tratamiento o por dudas en la etiología. Tratamiento es fluconazol V.O./I.V. 10-14 días. En un paciente con disfagia otra de las posibilidades es la presencia de úlceras esofágicas, 45% son por CMV (úlceras únicas y grandes) y 5% por VHS (múltiples y pequeñas), 40% son idiopáticas.

#### *Diarrea en el paciente con VIH:*

Debido a la deplección de linfocitos del tejido MALT intestinal los pacientes VIH tienen mayor susceptibilidad a las infecciones intestinales y a las bacteriemias de foco intestinal.

- Infecciones intestinales por protozoos

- *Cryptosporidium*: con CD4 <100/micro litros, no hay tratamiento efectivo específico, la clínica remite al mejorar el número de CD4.
- *Isospora belli*: tratamiento con cotrimoxazol.
- Microsporidiasis (*enterocytozoon bienersi*): con <100 CD4/microlitro, tratamiento es albendazol, se debe mantener 6 meses hasta presentar >200 CD4/microlitro.
- *Cyclospora* spp: en áreas tropicales y subtropicales, produce cuadros de diarrea acuosa. La transmisión ocurre a través de agua o vegetales contaminados con quistes esporulados. Diagnóstico se realiza visualizando ooquistes en heces, característicos con tinciones ácido-alcohol resistentes (kinyoun). Tratamiento de elección es cotrimoxazol.

- Infecciones víricas intestinales:

- Colitis por CMV: poco frecuente gracias al TARV. Diagnóstico se basa en colonoscopia y biopsia.
- Úlceras y erosiones perirectales se debe a reactivación del VHS y responden al tratamiento con aciclovir.

- Enteropatía asociada al VIH: diagnóstico de descarte .

#### *Enfermedad hepática:*

Un tercio de las muertes de pacientes infectados por VIH se deben a hepatopatía crónica (VHB y VHC). Pacientes coinfectados por VHB/VIH el INF- alfa es menos eficaz y el tratamiento de elección es tenofovir + emtricitabina o lamivudina. Coinfectados por VHC/VIH, progresan más rápidamente a cirrosis y el tratamiento de elección es el mismo.

Complicaciones neurológicas:

*Meningitis aséptica por VIH:*

En la primoinfección (5-10%) de los casos, pudiendo ser por tanto negativa la serología VIH, debiendo realizarse ante la sospecha otras técnicas diagnósticas (PCR o antígeno p24). Afectación de pares craneales (V, VII y VIII) es más frecuente que en otras meningitis virales.

*Meningitis criptocócica:*

*Cryptococcus neoformans* es una levadura encapsulada, es la causa más frecuente de meningitis oportunista; el cuando se presenta habitualmente cuando la cifra de CD4 es <100/micro litros. Primoinfección ocurre por inhalación y se produce una diseminación hematógena a múltiples órganos (SNC).

- Clínica: no presenta un síndrome meníngeo florido (cefalea, rigidez de nuca), sino cuadros incompletos y sutiles. En pacientes muy inmunodeprimidos la aparición de numerosas lesiones cutáneas similares en apariencia a las de *Molluscum contagiosum* debe hacer pensar en lesiones cutáneas por *Criptococo*.

- Diagnóstico: técnicas de imagen cerebrales no suelen mostrar alteraciones patológicas, las lesiones ocupantes de espacio intracraneales son infrecuentes. Clave para el diagnóstico es el examen de LCR, que muestra discreta pleocitosis linfocitaria y en el 50% hipogluorraquia. La tinción con tinta china muestra estructuras "en huevo frito" muy sugestivas; el antígeno criptocócico es detectable en el LCR casi en el 100% de las meningitis criptocócicas. Diagnóstico definitivo se establece por el cultivo.

- Factores de mal pronóstico: disminución del nivel de consciencia, ausencia de pleocitosis en el LCR, hiponatrmia, antígeno a títulos >1/1024 en LCR, criptococemia.

- Tratamiento: anfotericina B más fluocitosina intravenosas durante dos semanas. Posteriormente si se ha negativizado el cultivo en LCR se puede pasar a tratamiento de mantenimiento con fluconazol por vía oral durante al menos 10 semanas. A menudo se asocia aumento de presión intracraneal por lo que a veces se precisa de punciones repetidas o colocación de derivación del LCR. Los antifúngicos pueden suspenderse si el paciente mantiene CD4 por encima de 100/microlitros durante al menos 3 meses.

En la mayoría de las meningitis asociar corticoides mejora el pronóstico, mientras que en la meningitis criptocócica no deben utilizarse pues empeoran el pronóstico.

*Toxoplasmosis cerebral:*

En el contexto de VIH, la presencia de lesiones ocupantes de espacio intracraneales hipodensas y con captación en anillo tras la administración de contraste en la TC y la RM cerebral debe considerarse

como primera posibilidad una toxoplasmosis cerebral, que es la infección oportunista más frecuente del SNC (el principal diagnóstico diferencial se hace con LNH primaria del SNC). *Toxoplasma gondii* es un protozoo, ocurre en pacientes con CD4 por debajo de 200/microlitro, a partir de la reactivación de focos latentes de toxoplasma intracraneal.

Clínica: fiebre más focalidad neurológica variable en función de su localización. Es la causa más frecuente de focalidad neurológica en VIH. Diagnóstico definitivo lo da la biopsia cerebral. El planteamiento habitual es establecer tratamiento empírico, asumiendo el diagnóstico si se resuelve el cuadro clínico.

- El SPECT cerebral con <sup>201</sup>Talio es una técnica no invasiva de gran utilidad en el diagnóstico de las lesiones focales del SNC en VIH:

- SPECT es positivo en el LNHPNSNC
- SPECT es negativo en la toxoplasmosis cerebral.

Que la lesión ocupante de espacio sea única y con una serología de toxoplasma negativa disminuye la probabilidad de que la LOE sea por toxoplasma. En caso de dudas o fallo al tratamiento empírico, se puede realizar una punción lumbar y PCR en LCR de virus JC, VEB, TB, cultivos y de toxoplasma (baja sensibilidad 50%)

Tratamiento de elección: sulfadiacina más pirimetamina (más ácido fólico de rescate). Tras 6 semanas de tratamiento agudo, se deja tratamiento de mantenimiento con sulfadiacina más pirimetamina a dosis bajas, pudiendo retirarse cuando el paciente tenga más de 200 CD4/microlitro al menos durante 6 meses.

Profilaxis primaria: cotrimoxazol, se indica en pacientes con <100 CD4/microlitros (ya deberían estar recibiendo para el *Pneumocystis*), pudiéndose suspender si mantiene más de 200 CD4/microlitro durante 3 meses.

#### *Linfoma no Hodgkin primario del SNC (LNHPNSNC):*

Asociado en el 100% de los casos al VEB. Si tras iniciar tratamiento para toxoplasma no hay respuesta en 7-14 días se debe realizar biopsia cerebral, también se puede asumir el diagnóstico con una PCR de VEB positiva en LCR (sensibilidad del 90%) en aquellos casos en que no se pueda biopsiar.

Tratamiento: metotrexate + Ara C o de forma clásica con radioterapia + esteroides. En caso de recidiva se da radioterapia.

#### *Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP):*

Causada por el papilomavirus humano JC, manifestación tardía del SIDA poco frecuente, no tiene tratamiento específico y su pronóstico es muy pobre. Su curso es crónico, con aparición progresiva de

déficits focales, con o sin cambios en el estado mental. Puede ocurrir ataxia, hemiparesia, defectos en los campos visuales, afasia o alteraciones sensitivas.

La RM muestra lesiones en la sustancia blanca (subcorticales y periventriculares), localizadas preferentemente en lóbulos occipital y parietal, que no captan gadolinio ni tienen efecto de masa. Diagnóstico definitivo lo da la PCR del virus JC en LCR.

#### *Encefalopatía VIH:*

Complejo demencia-SIDA, es la manifestación neurológica más frecuente del VIH. Complicación tardía, que mejora con la terapia antirretroviral. Se manifiesta por deterioro cognitivo, puede haber además alteraciones motoras y del comportamiento. Es una de las causas más frecuentes de convulsiones. En la TC craneal se ve atrofia corticosubcortical.

#### *Mielopatía:*

Afectación suele producirse a nivel de los cordones laterales y posteriores, no mejora con el TARV.

#### *Neuropatías periféricas:*

La forma más frecuente es una polineuropatía sensitiva distal. En etapas temprana de la infección puede ocurrir una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

#### *Afectación hematológica:*

Lo más frecuente es la anemia. Durante el curso de la infección VIH puede verse neutropenia en aproximadamente la mitad de los pacientes. La trombocitopenia es un hallazgo temprano en la infección VIH. La linfadenopatía generalizada persistente es la expresión clínica de la respuesta inmunológica que contiene el virus, al menos temporalmente en los ganglios linfáticos. Aparecen en el 50-70% de afectados como adenopatías no dolorosas en múltiples territorios. Su desaparición marca un deterioro inmunológico rápidamente progresivo y rápido desarrollo de SIDA. Si CD4 <200/microlitro y linfadenopatías, realizar biopsia para descartar sarcoma de Kaposi, tuberculosis y linfoma.

#### *Afectación dermatológica:*

Más del 90% de los pacientes con infección VIH padecen algún problema dermatológico.

- Frecuente una erupción maculopapular en el síndrome VIH agudo (primoinfección).
- 50% de los pacientes padecer dermatitis seborreica.
- Pueden aparecer erupciones cutáneas medicamentosas, incluyendo eritrodermia y síndrome de Stevens-Johnson. Los fármacos más frecuentemente implicados son cotrimoxazol y algunos antirretrovirales.

#### *Infecciones cutáneas:*

- Herpes zóster aparece en 10-20%, puede afectar varios dermatomas o causar franca diseminación cutánea, pero nunca hay afectación visceral. Tasa de recurrencias ronda el 20%.

- Frecuente la reactivación del VHS, manifestado como úlceras orolabiales, genitales o especialmente perineales. Se asocian a incrementos significativos de la carga viral.

Afectación oftalmológica:

Retinitis por Citomegalovirus (CMV):

Alto riesgo de retinitis por CMV (CD4 <100/microlitros), deben realizarse un examen oftalmológico cada 3-6 meses. Mayoría de los casos se dan en pacientes con CD4 <50/microlitros. Se presenta como pérdida de visión progresiva, indolora, irreversible, bilateral afectando más a un ojo que el otro. Oftalmoscópicamente se observan hemorragias y exudados perivasculares.

Tratamiento de elección de las formas graves: valganciclovir v.o. + ganciclovir intraocular.

Alteraciones autoinmunes y reumatológicas:

*Artropatía:*

Un tercio de los pacientes VIH aquejan artralgiás. 5-10% son diagnosticados de alguna forma de artritis reactiva (Síndrome de Reiter, artritis psoriásica).

Neoplasias:

El sarcoma de kaposi es la neoplasia más frecuente en el VIH, ha disminuido su incidencia por el TARV. Kaposi endémico por VIH. Típica afectación de mucosas, afectación diseminada, metástasis linfáticas y viscerales (pulmón). Mal pronóstico.

*Sarcoma de Kaposi (SK):*

Puede verse en cualquier fase de la infección, incluso en pacientes con recuento normal de CD4. Etiológicamente relacionado con el Virus Herpes Humano - 8. Órganos más frecuentemente afectados son la piel, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y pulmón. Baja mortalidad.

Tratamiento:

- Formas localizadas: radioterapia, vinblastina intralesional, crioterapia.
- SK diseminado: TARV es fundamental, se utiliza quimioterapia con antraciclinas (daunorrubicina o doxorubicina) liposomales. Mejor indicador pronóstico es la cifra de CD4.

*Linfomas:*

6% de los pacientes con SIDA desarrollan linfoma en algún momento de su evolución, tiene una incidencia 120 veces mayor que en la población general, no todos son criterios de SIDA. Ocurren con <200 CD4. 90% de los linfomas en personas con VIH son de linfocitos B y la mitad contiene ADN del VEB, suele ser de alto grado y son más frecuentes en personas de mayor edad. Los tipos más frecuentes son el linfoma B difuso de célula grande, seguido del Burkitt. El linfoma de Burkitt supone cerca del 20% de los linfomas en el SIDA, más frecuente en pacientes jóvenes (10-19 años).

La media de CD4 en el momento del diagnóstico del linfoma primario del SNC es <50/microlitros, presentándose por tanto en etapas más avanzadas que los linfomas sistémicos, por eso tienen un peor pronóstico. Además, 20% de los pacientes con linfoma sistémico tienen afectación del SNC, en forma de infiltración leptomeníngea.

*Otras neoplasias:*

Neoplasias epiteliales en relación con la infección por VPH son más frecuentes en la población VIH.

*Alteraciones endocrinometabólicas:*

La aterosclerosis está acelerada por la inflamación de bajo grado. La infección por VIH es un factor de riesgo cardiovascular independiente, el cual se incrementa si su TARV incluye inhibidores de la proteasa (dislipidemia y resistencia a la insulina). Además, las personas con VIH tienen una pérdida de masa ósea acelerada, con el consiguiente riesgo de osteoporosis precoz (se incrementa si la TARV incluye tenofovir).

Tratamiento:

*Evaluación inicial del paciente:*

- Recuento de linfocitos T CD4+
- Carga viral plasmática
- Serología VHA, VHB, VHC, sífilis, toxoplasma, VEB y CMV.
- Prueba de PPD o IGRA.
- Inmunización con polisacárido neumocócico y vacuna contra influenza.
- Inmunización con hepatitis A y B si seronegativo.
- Determinar el riesgo CV con la evaluación de Framingham.
- Mujeres, citología cervical cada 6 meses y colposcopia.
- Hombres sexo con hombres tacto rectal y Papanicolau rectal.

*Test diagnósticos antes de iniciar TARV:*

- Determinar el HLA-B5701 a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar TARV con abacavir. Si es positivo no se debe prescribir nunca por riesgo de hipersensibilidad grave.
- Tropismo viral se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con inhibidores del receptor CCR5 (maraviroc). Se debe determinar en cada fracaso virológico excepto en los casos con tropismo previo no-R5
- Estudio de resistencias se debe determinar en la primera evaluación y ante fracaso virológico. Prevalencia global de resistencias primarias a inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa de primera línea es baja (7%).

#### *Indicaciones de TARV:*

Se recomienda la administración de TARV a todos los pacientes con infección VIH. El TARV debe recomendarse a todos los pacientes con infección aguda. En los pacientes gravemente sintomáticos, el inicio del TARV debe realizarse de forma inmediata, ya que acorta la duración y gravedad de los síntomas. Una vez iniciado el TARV debe ser indefinido.

No obstante, el inicio de TARV se debe valorar siempre individualmente y debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

#### *Seguimiento del paciente:*

Una vez iniciado el TARV, se determinará la carga viral a las 4 semanas, posteriormente se recomienda seguimiento analítico y clínico cada 3-6 meses, con determinación de CD4 y carga viral. En pacientes con carga viral indetectable de forma repetida, clínicamente estables y cifras de CD4 superiores a 500/microlitro se puede considerar seguimiento cada 6-12 meses. En pacientes con CV habitualmente indetectables no es infrecuente la detección transitoria de viremia de bajo nivel (blips) que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. Esto puede ocurrir tras proceso infeccioso intercurrente o vacunación.

La carga viral es el parámetro principal para evaluar la eficacia virológica del TARV.

- Existe una buena respuesta virológica cuando existe reducción de la CV superior a 1 log tras cuatro semanas desde el inicio de la TARV y CV inferior a 50 copias/ml (indetectable) tras 16-24 semanas.
- Se considera fracaso virológico la CV detectable en dos determinaciones tras 24 semanas del inicio del TARV.
  - o Los factores que determinan el fracaso virológico son: mala adherencia al tratamiento (causa más frecuente), errores de dosificación, interacciones medicamentosas y preexistencia de mutantes resistentes.

El nivel de CD4 es el principal indicador del estado inmunológico. Usualmente se utiliza el recuento absoluto, pero también puede usarse su porcentaje, que es más estable y objetivo. El nivel de CD4 establece la necesidad de profilaxis primaria de las enfermedades oportunistas y la discontinuación de las mismas. Se admite que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 CD4, si no se consiguiera este aumento y existiera carga viral indetectable hablaríamos de fracaso inmunológico, en este caso no se recomienda modificar el TARV. Se ha de repetir serologías que fueron inicialmente negativas de forma anual.

#### *Fármacos antirretrovirales:*

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido (ITIAN) (NTRI):

6 análogos de nucleósido: presentan como toxicidad característica de grupo la "toxicidad mitocondrial", que puede llevar a dar cuadros de acidosis láctica y rabdomiólisis idiosincrásica que pueden ser letales.

- Zidovudina (AZT): Primer comercializado, único con estudios que demuestran disminuir la transmisión perinatal. Asociado a toxicidad sobre médula ósea con citopenia, cardiomiopatía, hipertrigliceridemia, incremento de colesterol total y cLDL y esteatosis hepática. Fármaco hipolipemiente de elección es atorvastatina.
- Didanosina (ddl): efectos adversos son la neuropatía sensitiva dolorosa en el 30% de los pacientes y pancreatitis.
- Estavudina (d4T): nunca debe asociarse a AZT. Efectos adversos: neuropatía periférica y esteatosis hepática.
- Lamivudina (3TC): muy utilizado asociado a otros ITIAN. El mejor tolerado y el menos tóxico del grupo. Usado también en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB.
- Abacavir (ABC): reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS) en el 4% de los pacientes, que obligan a retirar definitivamente el fármaco. Esta toxicidad se asocia al halotipo HLA-B5701.
- Emtricitabina (FTC): más reciente, superponible a lamivudina en tolerabilidad y efectos adversos.

Existe un ITIAN análogo de nucleótido: Tenofovir (TDF), activo también frente al VHB, es nefrotóxico (toxicidad tubular) y acelera la pérdida de densidad mineral ósea. En los pacientes que lo reciben es importante monitorizar los niveles de fósforo sérico, ya que la hipofosfatemia es el primer aviso de toxicidad renal. Se ha desarrollado una nueva formulación: tenofovir-alafenamida (TAF) con menor nefrotoxicidad y menor reducción de la densidad mineral ósea que el tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato no se recomienda en personas con riesgo para enfermedad ósea y deterioro de la función renal.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (NNRTI):

2 disponibles, presentan como toxicidad genérica de grupo toxicidad hepática y cutánea (exantemas), tienen baja barrera genética.

- Efavirenz: son característicos los efectos adversos psiquiátricos (mareo, insomnio, pesadillas vividas, cuadros psicóticos y depresión), está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación.
- Nevirapina: contraindicada en mujeres con más de 250 CD4 y en varones con más de 400 CD4 por presentar mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad.

Inhibidores de la proteasa (IP):

Los IP potenciados disponibles son:

- Atazanavir: produce hiperbilirrubinemia sin repercusión clínica.

- Darunavir: IP más potente y el que más rápido baja la carga viral.
- Lopinavir
- Fosamprenavir
- Saquinavir
- Tipranavir

Se prefiere en la pauta de inicio atazanavir o darunavir sobre el resto de IP. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 por lo que pueden originar interacciones farmacológicas. Se caracterizan por elevada barrera genética que dificulta la selección de mutantes resistentes. Empeoran el perfil metabólico: producen hiperlipemia y resistencia a la insulina. Efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea).

\*Ritonavir\*: se usa asociado a otros IP para potenciar el efecto del otro, se conoce como inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r).

\*Cobicistat\*: es un nuevo potenciador farmacológico que se asocia a elvitegravir y que también se puede asociar a atazanavir y darunavir.

Inhibidores de la integrasa (INI) (INSTI):

Son fármacos muy bien tolerados y muy eficaces, por lo que se consideran de elección en las pautas de TARV de inicio. Son:

- Raltegravir (RAL): más antiguo del grupo.
- Elvitegravir (EVG): requiere potenciación farmacológica, se encuentra coformulado con cobicistat (potenciador farmacocinético).
- Dolutegravir (DTG): fármaco de referencia para el tratamiento del VIH. No necesita potenciación. Alta barrera genética.
- Bictegravir: más nuevo, no precisa potenciación.

Inhibidores del correceptor CCR5:

Actúan bloqueando la entrada de VIH-1 en la célula diana. Son activos solamente si el virus tiene tropismo CCR5. Si se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual CCR5/CXCR4 nunca se deberá usar maraviroc y no será necesario repetir el test, eficaz y bien tolerado.

Inhibidores de la fusión:

- Enfivurtide: consigue interferir en la interacción entre receptores y correceptores con las proteínas de la envoltura viral, uniéndose a gp41. Su inconveniente es la administración subcutánea dos veces al día con importantes efectos adversos a nivel local.

*Pautas de tratamiento:*

Los esquemas iniciales recomendados en México se basan en inhibidores de integrasa:

- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina
- Dolutegravir + TAR/Emtricitabina

- Elvitegravir/cobicistat/TAF/Emtricitabina
- Raltegravir + TAF/Emtricitabina

#### *Cambios en la pauta:*

Ante fracaso virológico se debe realizar estudio de resistencias y de tropismo viral para confeccionar el mejor régimen alternativo. Deben analizarse las causas que motivaron el fracaso: adherencia, tolerabilidad, interacciones medicamentosas. Debe instaurarse un tratamiento con tres, o al menos dos fármacos activos, incluyendo preferentemente al menos un fármaco de una nueva familia. Si el cambio de pauta es por toxicidad de un fármaco, una sola sustitución es razonable.

#### Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)

La mejoría del sistema inmunitario puede provocar el empeoramiento paradójico de las infecciones oportunistas subyacentes. Este riesgo se ve incrementado en aquellos casos que inician el TARV con recuentos bajos de linfocitos CD4, especialmente con menos de 50/microlitro. Puede aparecer desde dos semanas hasta dos años después del inicio del TARV. La forma clínica más preocupante es la que afecta al SNC por la morbi/mortalidad que genera, fenómeno que se observa con M. Tuberculosis, C. neoformans y en LEMP.

A pesar de que un 15-20% de pacientes desarrollarán un SIRI, no debe demorarse la instauración de TARV en un paciente con indicaciones para comenzar, puesto que esto aumenta la morbimortalidad. No hay manera de prevenir su aparición, y no se debe suspender el TARV cuando aparece salvo en aquellos casos en que su intensidad suponga un riesgo para la vida del paciente.

SIRI en el paciente con M. tuberculosis: Frecuencia entre el 7 y 35%, se suele presentar a las tres semanas del inicio del TARV y típicamente cursa con fiebre, adenopatías y empeoramiento de los infiltrados pulmonares. El SIRI puede incluso llegar a desenmascarar una TBC subclínica que no estaba diagnosticada. Se recomienda continuar con el TARV y los fármacos antituberculosos, utilizando AINES para el control de los síntomas.

SIRI en el paciente con CMV: Produce retinitis ("uveítis por recuperación inmunitaria"), se trata con esteroides sistémicos.

SIRI en pacientes con VHC: Personas con VHC pueden desarrollar hepatitis aguda o cirrosis durante el TARV, aunque el cuadro puede ser difícil de distinguir clínicamente de la hepatotoxicidad inducida por el propio TARV. En presencia de SIRI, no deben suspenderse ni la terapia ARV ni la antifúngica.

#### *Profilaxis postexposición (PEP):*

- Lavado de la herida con agua a chorro y antisépticos en todos los casos.

- Antirretrovirales si ocurre alguna de las siguientes circunstancias:

- Caso fuente es VIH+.
- Aguja es hueca o contiene restos de sangre.
- Contacto con sangre es importante.

Profilaxis postexposición en contactos sexuales se recomienda si:

- Exposición de recto, vagina, ojos, boca, piel no intacta o contacto percutáneo.
- Fluidos potencialmente infectantes.
- Fuente VIH positiva. Si se desconociera se ofrecerá profilaxis.

Pauta de elección son 2 ITIAN (NTRI) tenofovir/emtricitabina asociado a un inhibidor de la integrasa. Iniciar lo antes posible, preferiblemente en las primeras 24 horas y siempre dentro de las primeras 72 horas, se mantiene un mes.

Profilaxis preexposición (PrEP):

Tenofovir/emtricitabina en personas VIH negativas disminuye el riesgo de transmisión sexual.

## **SÍNDROME DE FRAGILIDAD**

### Definición:

Frecuentemente se define a la fragilidad como un síndrome de deterioro fisiológico relacionado con el envejecimiento, caracterizado por una marcada vulnerabilidad a sufrir resultados de salud adversos. Las personas mayores frágiles se presentan con una mayor carga de síntomas entre ellos se incluyen la debilidad y fatiga, medicación compleja y tolerancia reducida a las intervenciones médicas y quirúrgicas. Aunque no existe un estándar de oro para detectar la fragilidad, se han desarrollado y utilizado múltiples herramientas de detección de fragilidad para la evaluación de riesgos y el estudio epidemiológico.

### Epidemiología:

Se han realizado muchos estudios sobre la fragilidad en la población usando una amplia variedad de instrumentos para medirla. Aunque la prevalencia de la fragilidad varía con la herramienta utilizada y con la población estudiada, la prevalencia en varios estudios en los Estados Unidos varía del 4 al 16 % en personas de 65 años o más y hasta 43% en los pacientes mayores con cáncer. La prefragilidad (pacientes con riesgo de fragilidad que cumplen algunos, pero no todos, los criterios de fragilidad) tiene una prevalencia que oscila entre el 28 y el 44% en los mayores de 65 años.

En un estudio realizado en los Estados Unidos de casi 6000 personas de 65 años o más que vivían en la comunidad, con un seguimiento promedio de 4,6 años, el 54,4 % de las personas que eran robustas al inicio permanecieron robustas, el 25,3 % se volvieron prefrágiles, el 1,6 % se volvió frágil, el 5,7% murió y el resto no pudo ser evaluado.

#### Consecuencias para la salud y mortalidad:

Los adultos mayores frágiles son tienen una capacidad disminuida para tolerar y adaptarse a factores estresantes como enfermedades agudas, intervenciones quirúrgicas o médicas o traumas en comparación con los adultos mayores más jóvenes o no frágiles. Esta mayor vulnerabilidad contribuye al riesgo incrementado de que se presenten complicaciones durante los procedimientos, caídas, institucionalización, discapacidad y muerte. De la misma forma, la fragilidad de manera independiente aumenta el riesgo de fracturas de cadera, discapacidad y hospitalización, además, predice resultados adversos relacionados con eventos quirúrgicos (electivas y de emergencia). Como tal, se considera que la fragilidad es el síndrome geriátrico más característico y que es el precursor de otros síndromes geriátricos, los cuales incluyen caídas, fracturas, delirium, deterioro cognitivo e incontinencia.

#### Conceptos:

Se reconoce que el término "fragilidad" capta la esencia de la vulnerabilidad y el declive de la reserva homeostática relacionados con la edad, y que puede ser útil en la práctica clínica. En la actualidad, existen dos principales marcos conceptuales para el término "fragilidad" los cuales han influido en el desarrollo de múltiples herramientas para la medición de la fragilidad.

- La fragilidad física, a menudo denominada fragilidad fenotípica o sindrómica, se desarrolló para captar signos y síntomas representativos (fatiga, poca actividad, debilidad, pérdida de peso y marcha lenta) de los adultos mayores que eran más vulnerables a resultados de salud adversos.
- La fragilidad por acumulación de déficit o el índice de fragilidad se desarrolló en torno a un marco conceptual que identifica a los adultos mayores más frágiles y vulnerables a través de comorbilidades y enfermedades acumulativas.

Tanto en la fragilidad física como en la fragilidad por acumulación de déficit, la fragilidad avanzada es consistente con una vulnerabilidad avanzada. De hecho, los estudios de comparabilidad han encontrado que cualquiera de las dos herramientas puede encontrar a aquellos que son más vulnerables. Sin embargo, existe una discordancia sustancial en las clasificaciones de nivel individual entre los marcos conceptuales en los niveles intermedios de fragilidad.

La aceptación de una definición estandarizada de fragilidad en la práctica clínica se ha retrasado en parte por la proliferación de herramientas de medición de la fragilidad con diferentes bases conceptuales y que estas a menudo no logran diferenciar entre discapacidad, comorbilidad y fragilidad. Un resumen de las similitudes conceptuales incluye:

- Múltiples factores (antecedentes médicos, ambientales, educativos y psicológicos) impactan en la presencia de la fragilidad, el estado funcional y la reserva fisiológica de los adultos mayores.
- La edad, las comorbilidades crónicas y la discapacidad, si bien se asocian con fragilidad, no establecen el diagnóstico de fragilidad.
- La fragilidad existe en un espectro.

La vejez en sí misma no define la fragilidad. Muchos adultos mayores se mantienen robustos, a pesar de la edad avanzada, mientras que otros tienen un declive funcional gradual pero constante en ausencia de estados patológicos aparentes, o no se logran recuperar su reserva homeostática después de una enfermedad u hospitalización.

*Instrumentos desarrollados para identificar la fragilidad:*

En una revisión exhaustiva del 2016 acerca de las herramientas para detección de fragilidad más frecuentemente citadas se identificaron 67 instrumentos de detección de fragilidad diferentes, considerando diferentes dominios y criterios según el uso previsto de cada instrumento. En un estudio posterior se encontró una amplia gama de concordancia (ninguna concordancia a casi total concordancia) entre estos instrumentos cuando se probaron en la misma población.

La mayoría de las herramientas de detección utilizadas para determinar el estado de fragilidad se han desarrollado con base en uno de los siguientes conceptos: fragilidad "física" o "fenotípica" frente a "acumulación de déficit" o fragilidad "índice". Se considera que la fragilidad física o fenotípica es el resultado del deterioro biológico multisistémico que conduce a síntomas específicos como pérdida de peso, debilidad y disminución de la velocidad al caminar. La acumulación de déficit o el índice de fragilidad se mide tabulando la combinación de comorbilidades, situaciones sociales y discapacidades (en lugar de una expresión biológica específica per se) para evaluar el riesgo.

La herramienta de detección de fragilidad física más citada se denomina Herramienta de fragilidad de Fried o Fenotipo de fragilidad. Esta herramienta fue desarrollada para identificar fragilidad física en adultos mayores y fue validada en el Cardiovascular Health Study (CHS), que involucró a más de 5000 hombres y mujeres de  $\geq 65$  años. Esta herramienta requiere de la participación del paciente y de equipo especializado para medir la fuerza de agarre y la velocidad de la marcha y define al fenotipo de fragilidad como el cumplimiento de tres o más de los siguientes cinco criterios. Por otra parte, la prefragilidad se define como la presencia de una o dos de estas características, y no frágil cuando no cumple ninguna:

- Pérdida de peso ( $\geq 5\%$  del peso corporal en el último año)
- Agotamiento (respuesta positiva a preguntas sobre el esfuerzo requerido para la actividad).
- Debilidad (disminución de la fuerza de agarre)
- Velocidad de marcha lenta (velocidad de la marcha) ( $> 6$  a  $7$  segundos para caminar 4 metros)

- Disminución de la actividad física (Kcals gastadas por semana: hombres gastando <383 Kcals y mujeres <270 Kcal)

El enfoque de acumulación de déficits o índice para medir la fragilidad se basa en la acumulación de enfermedades, deterioros funcionales y cognitivos y situaciones sociales que se suman para calcular la fragilidad. Requiere responder 20 o más preguntas médicas y funcionales. Cuanto mayor sea el número de déficits, mayor será la puntuación de fragilidad. La herramienta se puede adaptar a la información disponible en la historia clínica y no requiere una entrevista o examen del paciente para su tabulación.

Aunque puede haber conexiones biológicas entre el deterioro cognitivo y la fragilidad, las herramientas de medición de la fragilidad física más comúnmente utilizadas no incorporan evaluación cognitiva. Sin embargo, la fragilidad se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Además, la presencia de deterioro cognitivo aumenta la probabilidad de resultados adversos para la salud en personas que cumplen los criterios de fragilidad física.

*Herramientas de detección rápida:*

Aunque la evaluación del fenotipo de fragilidad y el enfoque del índice de fragilidad son los enfoques más comúnmente citados y más validados para la medición de la fragilidad, puede existir un beneficio en el uso de herramientas de detección de fragilidad más rápidamente aplicables. Dichas herramientas permiten a los médicos señalar a los adultos mayores vulnerables y trabajar para modificar los planes de atención en función de esta vulnerabilidad. Varios estudios compararon las herramientas de detección más utilizadas y encontraron que estos índices eran comparables en la predicción del riesgo de resultados adversos para la salud y la mortalidad.

Una herramienta que se ejecuta en solo unos minutos y que se puede incorporar a la parte de la historia clínica es la escala FRAIL, que se muestra a continuación:

- Fatiga ("¿Se ha sentido fatigado? ¿La mayor parte o todo el tiempo durante el último mes?") Sí = 1, No = 0
- Resistencia ("¿Tiene dificultad para subir un piso de escaleras?") Sí = 1, No = 0
- Deambulación ("¿Tiene dificultad para caminar una cuadra sin parar?") Sí = 1, No = 0
- Enfermedades ("¿Tiene alguna de estas enfermedades: hipertensión, diabetes, cáncer (que no sea un cáncer de piel menor), enfermedad pulmonar crónica, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, accidente cerebrovascular y enfermedad renal?») Cinco o más = 1, menos de 5 = 0
- Pérdida de peso ("¿Ha perdido más del 5 por ciento de su peso en el último año?") Sí = 1, No = 0

Los puntajes de la escala FRAIL van de 0 a 5 (0 = mejor, 5 = peor) y representan el estado de frágil (3 a 5), prefrágil (1 a 2) y robusto (0).

Otra herramienta de evaluación conocida por su facilidad de aplicación en la mayoría de los entornos clínicos es la herramienta de fragilidad de The Study of Osteoporotic Fractures (SOF). En esta, la fragilidad se define como la presencia de al menos dos de tres componentes:

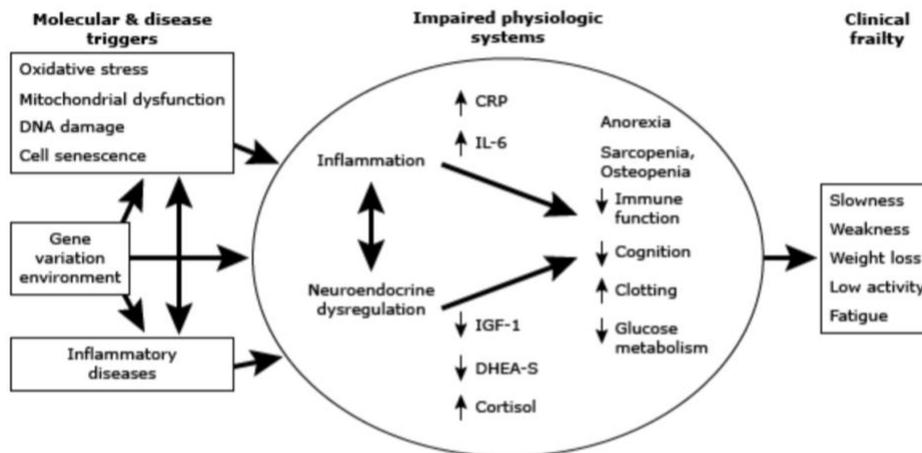
- Pérdida de peso del 5 por ciento en el último año
- Incapacidad para levantarse de una silla cinco veces sin usar los brazos
- Responder "no" a la pregunta "¿Te sientes lleno de energía?"

Finalmente, la Clinical Frailty Scale es una herramienta de detección rápida de fragilidad que se puntúa entre 1 (muy en forma) y 9 (enfermo terminal) según el autoinforme de comorbilidades y la necesidad de ayuda para las actividades básicas de la vida diaria (AVD).

ESCALA DE FRAGILIDAD CLÍNICA					
	<b>1. MUY EN FORMA</b>	Personas que son robustas, activas, energéticas y motivadas. Estas personas se ejercitan regularmente. Ellos están en forma para la edad.		<b>6. MODERADAMENTE FRÁGIL</b>	Personas que tienen problemas con todas las actividades fuera de casa y otras dentro de la casa. A menudo tienen dificultades con las escaleras y necesitan ayuda para el baño. Pueden necesitar mínima asistencia para vestirse (guía, preparación)
	<b>2. BIEN</b>	Personas que no tienen síntomas de enfermedad pero no están tan en forma como la categoría anterior. Se ejercitan ocasionalmente.		<b>7. SEVERAMENTE FRÁGIL</b>	Completamente dependientes para cuidados personales, por cualquier causa (física o cognitiva). Incluso así, ellos parecen estables y no tienen alto riesgo de morir dentro de los próximos 6 meses.
	<b>3. BUEN DESEMPEÑO</b>	Personas con problemas médicos pero que están bien controladas. No realizan ejercicio activo regularmente más allá de caminar.		<b>8. MUY SEVERAMENTE FRÁGIL</b>	Completamente dependientes, acercándose al fin de la vida. Ellos podrían no recuperarse incluso por causa de una enfermedad menor.
	<b>4. VULNERABLE</b>	Si bien no dependen de otras personas para las labores diarias tienen síntomas que limitan la actividad. Una queja común es sentirse "más lentos" y/o sentirse más cansados durante el día.		<b>9. PACIENTE TERMINAL</b>	Próximos a morir. Personas cuya expectativa de vida es < 6 meses. Quienes no son por lo demás evidentemente frágiles.
	<b>5. LIGERAMENTE FRÁGIL</b>	Personas con enlentecimiento evidente y que necesitan ayuda en actividades de la vida diaria complejas (finanzas, transporte, tareas domésticas pesadas, medicamentos). Generalmente se observa un progresivo deterioro en hacer compras y en caminar fuera de casa solos, preparación de alimentos y tareas domésticas.	<b>SITUACIÓN DE DEMENCIA</b>		
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Demencia leve</b> (olvidar detalles de un evento reciente, repetir historias, desconexión social) equivale a fragilidad leve</li> <li>2. <b>Demencia moderada</b> (memoria muy deteriorada) equivale a fragilidad moderada. Pueden realizar cuidados personales con guía.</li> <li>3. <b>Demencia severa</b> equivale a fragilidad severa. Necesitan asistencia para los cuidados personales</li> </ol>			
<p>1. Canadian Study on Health &amp; Aging, Revised 2008.                  2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173:489-495.</p> <p style="text-align: right;">Traducción no oficial realizada por el kinésologo Juan E. Lee Goic.</p>					

### Patofisiología:

Cada vez hay más evidencia de que los sistemas de respuesta al estrés desregulados, incluidos los sistemas de respuesta inmunitaria, endocrina y energética, son importantes para el desarrollo de la fragilidad física o sindrómica. Se hipotetiza que la base de esta desregulación y, en última instancia, de la fragilidad está impulsada por cambios moleculares relacionados con el envejecimiento, genética, exposiciones ambientales crónicas y enfermedades específicas.



CRP: C-reactive protein; IL: interleukin; IGF: insulin-like growth factor; DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate.

La sarcopenia, o pérdida relacionada con la edad del músculo esquelético y la fuerza muscular, es un componente fisiológico clave de la fragilidad. La disminución de la función y la masa del músculo esquelético a menudo son consecuencias de los cambios hormonales relacionados con la edad y los cambios en las vías inflamatorias, incluido el aumento de las citocinas inflamatorias

#### *Endocrino:*

Varios cambios hormonales relacionados con la edad se han asociado con la fragilidad:

- Disminución de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1: asociado con una menor fuerza y una disminución de la movilidad.
- Disminución del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S): es probable que la DHEA-S desempeñe un papel directo en el mantenimiento de la masa muscular e indirectamente previene la activación de las vías inflamatorias que contribuyen al deterioro muscular.
- Aumento de los niveles de cortisol: puede afectar el músculo esquelético y los componentes del sistema inmunitario.

#### *Inflamación y el sistema inmunitario:*

Las conexiones biológicas directas entre la exposición crónica a mediadores inflamatorios y los cambios fisiopatológicos en los tejidos que corresponden con la fragilidad son cada vez más evidentes.

- En adultos mayores frágiles están elevados, los niveles séricos de la citocina proinflamatoria la interleucina 6 (IL) y la proteína C reactiva (CRP), así como los recuentos de glóbulos blancos y monocitos. La IL-6 actúa como factor de transcripción y transductor de señales que afecta negativamente al músculo esquelético, el apetito, la función del sistema inmunitario adaptativo y la cognición y contribuye a la anemia.

*Otros sistemas metabólicos y de respuesta al estrés:*

- Metabolismo alterado de la glucosa.
- Desregulación del sistema nervioso autónomo.
- Los cambios relacionados con la edad en el sistema renina-angiotensina y en las mitocondrias probablemente impacten en la sarcopenia y la inflamación, componentes importantes de la fragilidad.

Evaluación del paciente:

La detección de fragilidad en la práctica clínica puede indicar la necesidad de evaluaciones adicionales y ayudar a diseñar planes de tratamiento apropiados.

Un grupo de consenso de delegados de sociedades estadounidenses e internacionales ha recomendado que todas las personas mayores de 70 años y adultos con enfermedades crónicas o pérdida de peso superior al 5 % en un año se han tamizados para detección de fragilidad utilizando las herramientas de detección disponibles. Sin embargo, no hay datos disponibles de ensayos que investiguen si el cribado de fragilidad en una población geriátrica no seleccionada, basándose únicamente en la edad, mejorará los desenlaces de salud.

*Diagnóstico diferencial:*

Al considerar el diagnóstico de fragilidad, es crucial desarrollar una lista de diagnósticos diferenciales y descartar patologías médicas o psicológicas subyacentes que puedan estar provocando signos y síntomas de fragilidad.

Las condiciones más comunes que se deben considerar en pacientes mayores que presentan pérdida de peso, debilidad y deterioro de las capacidades funcionales incluyen:

- Depresión
- Neoplasia maligna: linfoma, mieloma múltiple, tumores sólidos ocultos
- Enfermedad reumatológica: polimialgia reumática, vasculitis
- Enfermedad endocrinológica: hipertiroidismo o hipotiroidismo, diabetes mellitus
- Enfermedad cardiovascular: hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica
- Enfermedad renal – Insuficiencia renal
- Enfermedad hematológica: mielodisplasia, deficiencia de hierro y anemia perniciosa
- Déficits nutricionales: deficiencias de vitaminas
- Enfermedad neurológica: enfermedad de Parkinson, demencia vascular, infartos lacunares en serie

### Manejo:

Aún no se han desarrollado ni probado de forma exhaustiva planes de atención específicos para la fragilidad. A pesar de esto, existen estrategias emergentes que se pueden utilizar para ayudar a mitigar el impacto de la fragilidad en la calidad de vida y en el estado general de salud.

#### *Establecimiento de objetivos de atención:*

El establecimiento de objetivos con los pacientes y sus familiares es crucial para brindar atención a las personas con fragilidad, establecer prioridades individuales, sopesar los riesgos y beneficios de las intervenciones y tomar decisiones con respecto a la agresividad de la atención. A medida que el adulto mayor progresa a lo largo del espectro de fragilidad y desarrolla una enfermedad y/o discapacidad más grave, se vuelve cada vez más importante adaptar la atención médica a las necesidades de estos pacientes vulnerables, teniendo en cuenta los valores y objetivos del individuo. La evaluación geriátrica integral (EGI) puede ayudar a guiar el desarrollo de planes de tratamiento e intervención para pacientes frágiles.

Para los pacientes mayores robustos, el médico debe tratar adecuadamente las enfermedades crónicas conocidas, manejar las enfermedades y los eventos agudos intermitentes, y asegurar medidas de detección y atención preventiva apropiadas para la edad.

En el paciente frágil a menudo "menos es más". La detección o intervención agresiva para condiciones que no amenazan la vida puede estar plagada de complicaciones. Los procedimientos u hospitalizaciones pueden generar una carga innecesaria y una disminución de la calidad de vida de un paciente que ya tiene un gran riesgo de morbilidad y mortalidad. En algunos casos, la derivación a cuidados paliativos puede ser la intervención más adecuada.

No obstante, los adultos mayores frágiles se pueden beneficiar de intervenciones dirigidas a componentes específicos de la evaluación de fragilidad y de EGI.

#### *Intervenciones:*

Una variedad de intervenciones, particularmente aquellas que incluyen actividad física, parecen favorables para la prevención o reducción de la fragilidad.

- Una revisión sistemática de la efectividad de las intervenciones para prevenir la fragilidad en adultos mayores resumió 21 ensayos aleatorios con un total de 5275 adultos mayores y 33 intervenciones. Los resultados mostraron que los programas de ejercicio físico grupales, pero no individuales, fueron efectivos para reducir o posponer la fragilidad física medida por cualquier escala o índice validado. También se observaron efectos favorables del ejercicio físico, la suplementación nutricional y el entrenamiento cognitivo sobre una variedad de componentes de la fragilidad.

#### Ejercicio:

Los beneficios del ejercicio en los adultos mayores incluyen una mayor movilidad, un mejor rendimiento de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), una mejor marcha, una disminución de las caídas, una mejor densidad mineral ósea y un mayor bienestar general. Los estudios sugieren que incluso los adultos mayores más frágiles probablemente se beneficien de la actividad física en casi cualquier nivel que pueda tolerarse con seguridad. Si bien es posible que las personas frágiles o con limitaciones funcionales nunca puedan cumplir con los niveles mínimos de actividad recomendados para los adultos mayores, incluso la actividad modesta y el fortalecimiento muscular pueden afectar la progresión de las limitaciones funcionales.

#### Terapia ocupacional:

Junto con el ejercicio, se ha demostrado que la terapia ocupacional formal es útil, particularmente en pacientes que tienen discapacidad para las ABVD.

#### Suplementación nutricional:

Para los pacientes con pérdida de peso como un componente de la fragilidad, la atención debe centrarse en los efectos secundarios de los medicamentos, la depresión, las dificultades para masticar y tragar, la dependencia de otros para comer y el uso de restricciones dietéticas innecesarias (bajas en sal/bajo en grasas). En el tratamiento de la pérdida de peso, los suplementos nutricionales orales entre comidas (bebidas o pudines de bajo volumen y alto contenido calórico) pueden ser útiles para agregar proteínas y calorías.

#### Conciliación de la medicación:

La evaluación periódica del régimen farmacológico de un paciente es un componente esencial de la atención médica de una persona mayor y es especialmente importante para los pacientes prefrágiles o frágiles. Dicha revisión puede indicar la necesidad de realizar cambios en el tratamiento farmacológico prescrito. Los cambios pueden incluir suspender un tratamiento prescrito para una indicación que ya no existe, suspender los fármacos con efectos secundarios que puedan estar contribuyendo a los síntomas de fragilidad, sustituir una terapia con un agente potencialmente más seguro, cambiar la dosis del medicamento o agregar un nuevo medicamento. Al revisar los medicamentos, es importante centrarse en los objetivos de atención establecidos con el paciente y los cuidadores.

#### Intervenciones ineficaces:

Aunque se cree que la activación de las vías inflamatorias y la desregulación de los sistemas endocrinos contribuyen a la fragilidad, existen datos limitados sobre las intervenciones hormonales y antiinflamatorias para la fragilidad, y ninguna ha demostrado ser de beneficio significativo.

Cuidados paliativos:

El diagnóstico de la fragilidad ayuda a identificar a los adultos mayores con mayor riesgo de sufrir resultados adversos de salud. Los cuidados paliativos pueden ser útiles para aliviar los síntomas de afecciones médicas relacionadas y ayudar a considerar si son apropiadas posibles intervenciones médicas y quirúrgicas (como la quimioterapia o la cirugía mayor) y su impacto en la mortalidad y la calidad de vida de los adultos mayores frágiles.

#### Sistemas modelo de cuidado:

La atención a los adultos mayores frágiles suele ser un desafío, debido a su mayor discapacidad y sus múltiples enfermedades crónicas. Esto se intensifica aún más en personas frágiles que carecen de apoyo social. Un enfoque de atención interdisciplinario basado en equipos suele ser importante para satisfacer las necesidades de los adultos frágiles, que pueden representar la población con mayor probabilidad de beneficiarse de intervenciones integrales especializadas y específicas.

Sin embargo, los resultados de las intervenciones interdisciplinarias son mixtos. En un pequeño ensayo aleatorio, una intervención interdisciplinaria que incluyó exámenes de detección, visitas domiciliarias y terapia física y ocupacional adaptada a las necesidades de apoyo del paciente, en comparación con la atención habitual, no produjo diferencias en el resultado de las evaluaciones de discapacidad a los seis meses, al año y a los dos años. En cambio, en otro ensayo clínico aleatorizado, los enfoques multidisciplinarios que se centraron en mejorar los criterios de diagnóstico específicos para la fragilidad física dieron como resultado una mejora en el estado de fragilidad y la posibilidad de reducir los costos de atención médica.

## ***DETERIORO COGNITIVO***

#### Demencias: definición y conceptos generales

El término demencia se define como un síndrome clínico adquirido, causado por una disfunción cerebral reversible o irreversible. Se caracteriza principalmente por un deterioro de las funciones neurocognitivas, frecuentemente asociado a trastornos psicológicos y de la conducta, y, en ocasiones, a trastornos motores, que conlleva a un trastorno de la funcionalidad o dificultad para realizar las actividades de la vida diaria. Se plantea el diagnóstico de demencia cuando se afecta la funcionalidad del individuo, es decir, cuando la persona se vuelve incapaz de desenvolverse independientemente en la vida diaria.

Elementos que definen clínicamente a la demencia:

- La persona afectada experimenta un deterioro neurocognitivo significativo desde su nivel de funcionamiento previo, que es distinto de la discapacidad intelectual.

- El deterioro neurocognitivo puede afectar diferentes dominios funcionales, los cuales se asocian con disfunción de distintas redes neuronales: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales y motoras y cognición social.
- El deterioro neurocognitivo interfiere con la capacidad de desarrollar de manera independiente las actividades de la vida diaria. Usualmente, en los estadios iniciales de la demencia se afectan las actividades más complejas como el trabajo, las actividades sociales y/o las relaciones interpersonales. En estadios tardíos de la demencia, se comprometen actividades de menor complejidad, como las de autocuidado. La persona con demencia requerirá del apoyo de terceros en sus actividades habituales y será incapaz de llevar una vida independiente.
- El deterioro neurocognitivo no solo se determina a través de la historia y los antecedentes del paciente y su examen físico, sino que se debe confirmar por medio de pruebas cognitivas estandarizadas breves, que frecuentemente deben complementarse con una evaluación neuropsicológica.
- Los trastornos neurocognitivos no están presentes exclusivamente durante un episodio confusional y no son causados por ningún trastorno psiquiátrico.

La demencia es un síndrome clínico y no una enfermedad específica. Múltiples enfermedades cerebrales, algunas de ellas reversibles, pueden causar demencia.

Los trastornos demenciales se pueden clasificar desde diferentes puntos, destacando tres criterios:

*Clasificación según la sintomatología clínica:*

Los distintos tipos de demencia se diferencian por el predominio de determinados trastornos cognitivos y/o del comportamiento, y/o su asociación con otros trastornos neurológicos, como trastornos motores (es decir, trastornos neurocognitivos). En términos generales, los trastornos cognitivos y/o del comportamiento reflejan la disfunción de una determinada red o sistema neuronal.

*Clasificación según la etiopatogenia:*

Podemos diferenciar tres etiologías principales:

- a) Demencias secundarias a una enfermedad médica sistémica, como una infección o un trastorno metabólico.
- b) Demencias vasculares, por lesiones cerebrovasculares.
- c) Demencias por enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por un daño primario a las neuronas, es decir, por la muerte acelerada de poblaciones neuronales, que se manifiesta como atrofia y que se suele asociar al acúmulo anormal de proteínas como parte de una proteinopatía. Existen diferentes tipos de demencias por enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la

acumulación de proteinopatías, entre las cuales la demencia tipo Alzheimer es la más conocida y la de mayor frecuencia. Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades progresivas que evolucionan por largos períodos antes de manifestarse clínicamente.

Diferentes estudios neuropatológicos han mostrado que la coexistencia de patologías explica la alta frecuencia de las demencias, sobre todo en poblaciones de mayor edad. Por un lado, pueden coexistir múltiples proteinopatías y, por el otro, frecuentemente coexisten una patología neurodegenerativa con lesiones vasculares. Se ha acuñado el término de demencia mixta para referirse a este tipo de demencia neurodegenerativa con componente vascular.

#### *Clasificación según el perfil evolutivo:*

Existen tres grupos principales:

- a) Demencia de instalación aguda.
- b) Demencia rápidamente progresiva.
- c) Demencia de instalación crónica.

#### Aspectos epidemiológicos de demencia en Latinoamérica:

La prevalencia de la demencia en Latinoamérica es similar a la informada en países de ingresos altos: entre el 5,5 % y 7 %, con una prevalencia estandarizada de 8,5 %. En los estudios realizados se evidencia que la prevalencia de la demencia se incrementa con la edad; llega a duplicarse cada 5 años a partir de los 65 años de edad (de 1,2 % en el grupo de 60 a 64 años a 39,9 % en el grupo de 90 a 94 años) y, además, suele duplicarse el número de casos en el sexo femenino.

### **1.4 Objetivo general:**

Determinar si el síndrome de fragilidad es un factor asociado con la presencia de deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con infección por VIH.

### **1.5 Objetivos Específicos:**

Describir los factores asociados a la presencia de deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con infección por VIH.

### **1.6 Hipótesis:**

El síndrome de fragilidad es un factor asociado con la presencia de deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con infección por VIH.

## 1.7 Metodología:

1.7.1 Tipo de estudio: Transversal.

1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión:

Población: Es una muestra anidada en una cohorte de la Clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud (SSA); en México, Ciudad de México. Las personas que viven con VIH de 50 años y más de dicha cohorte que se encuentran activos hasta Abril de 2023 son 440.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana por métodos estandarizados (ELISA, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), y métodos de confirmación por método de Western blot, ensayo por inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación o inmunoensayo lineal) (Dailey et al., 2020).
- Consentimiento informado escrito (por el paciente o por su responsable legal).
- Personas de 50 años y más.

Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión fueron considerados debido a que son factores que podrían alterar los resultados de la medición en términos de los instrumentos utilizados para evaluar el deterioro cognitivo y el síndrome de grafilidad, ya que representan comorbilidades que intervienen en procesos tanto funcionales como cognitivos.

- Enfermedad crónica descompensada o severa:

1. Insuficiencia cardiaca NYHA III-IV (New York Heart Association, 1999) o agudización.
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] clasificación GOLD III-IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2003) o agudización.
3. Artritis reumatoide, clasificación de ACR III-IV (American College of Rheumatology, 1991).
4. Enfermedad de Parkinson severa (etapa 4 y 5, de Hoehn y Yahr).
5. Enfermedad vascular cerebral isquémico o embólico con secuelas motoras.
6. Cardiopatía isquémica < 3 meses.
7. Demencia severa
  - a. FAST 5-7 (Functional Assesment Staging, 1985) para demencia tipo Alzheimer
  - b. CDR 3 (Clinical Dementia Rating) para demencias no Alzheimer
8. Extremidades inferiores y superiores ausentes y/o con amputación.

Criterios de eliminación: Pacientes con evaluación incompleta.

### 1.7.3 Variables:

#### *VARIABLES DEPENDIENTES*

Deterioro cognitivo y Clinimetría:

- Examen mínimo del estado mental (MMSE): El examen mínimo del estado mental es una prueba de cribaje, sondeo o tamizaje. Es el instrumento universalmente más utilizado y ha sido traducido a diferentes idiomas. Su objetivo es cuantificar las capacidades cognoscitivas-conductuales del paciente y de esta manera determinar el estado mental de una persona. Es una prueba objetivamente válida para cuantificar el estado cognoscitivo e identificar a pacientes con dificultades cognoscitivas. Fue creada a partir de la práctica clínica, para evaluar brevemente y rápidamente funciones como: orientación, atención, cálculo, memoria (registro y evocación) y lenguaje (denominación, repetición, lectura y escritura) y copia de un polígono complejo. Puede ser aplicable en forma consecutiva para hacer un seguimiento en la evolución del paciente. Su aplicación lleva de 5 a 10 minutos y puede obtenerse la puntuación máxima de 30. Limitaciones: El MMSE sólo es un instrumento de tamizaje, no hace diagnóstico de demencia ni diagnóstico diferencial; su Validez (sensibilidad y especificidad) es en 8 años de escolaridad, tiene baja sensibilidad en alteraciones leves, falsos negativos en altos grados de escolaridad (+ 12años), y; no evalúa funciones ejecutivas (Tombaugh et al., 1996).
- Prueba de las 5 palabras: La prueba de las 5 palabras es una prueba corta que evalúa funciones de memoria a corto plazo, consiste en el aprendizaje y recuerdo de 5 palabras (Dubois et al., 2007). Permite identificar en forma objetiva a personas con problemas de memoria. Se ha reportado que puede identificar personas con enfermedad de Alzheimer con una sensibilidad de 91% y especificidad 85%. La memoria es una función cognitiva compleja que se desarrolla en tres etapas: 1.- Codificación: es la entrada o registro de información (aprendizaje) puede verse alterada ante problemas atencionales, como en la depresión, estados confusionales (delirium) y/o fármacos (benzodiazepinas, colinérgicos, etc.). 2.- Consolidación: consiste en almacenar la información en la estructura del conocimiento, puede ser alterada por lesiones en el circuito de Papez e hipocampo (EA, encefalopatía herpética, Síndrome de Korsakov). 3.- Recuperación: se refiere a recuerdo o evocación de la información aprendida, puede estar alterada en situaciones de disfunción ejecutiva, demencia fronto-temporal, subcortical, depresión, envejecimiento normal. Elaboración de la prueba: se registran número de palabras dichas espontáneamente más las palabras dichas con clave semántica en cada etapa. Por ejemplo: recuerdo inmediato 3+1 (recordó 3 espontáneamente y 1 con clave semántica) y recuerdo tardío 4+1 (recordó 4 espontáneamente y 1 con clave semántica). Entonces el reporte final sería: Prueba de cinco palabras = 3+1 y 4+1. Interpretación del reporte

final: Problemas de codificación: dificultad de aprender las 5 palabras tras varias repeticiones se presenta por reducción de los recursos de atención. Problemas de consolidación (Síndrome Amnésico de tipo hipocámpico) no recuerdo de las palabras aún con claves semánticas. Problemas de Recuperación (síndrome amnésico de tipo fronto-subcortical) cuando el recuerdo diferido mejora con claves semánticas.

- Test del reloj: Es un método potencialmente rápido y de bajo costo para sondear alteraciones cognitivas. Es útil para distinguir entre patología y envejecimiento normal. Es una prueba confiable, bien aceptada y fácil de realizar, aún en pacientes en cama. Se trata de un test sencillo que valora el funcionamiento cognitivo global, principalmente la apraxia constructiva, la ejecución motora, la atención, la comprensión y el conocimiento numérico, mediante la orden de dibujar un reloj (un círculo, los 12 números y las dos manecillas del reloj) y marcar una hora concreta (las 11:10). Existen más de 15 métodos para evaluar el dibujo de reloj como prueba de tamizaje, en este proyecto emplearemos el método corregido de los 16 puntos de Rouleau, 2011(Aguilar-Navarro et al., 2018).
- Escala internacional de demencia en VIH (HIV Dementia Scale–HDS): la HIV Dementia Scale (HDS) es una prueba breve pero sensible para detectar pacientes seropositivos en riesgo de desarrollar demencia asociada a VIH (DVIH) y cuenta con la capacidad de evaluar rapidez motora, memoria, praxis constructiva y funciones ejecutivas. No obstante, ha demostrado ser sensible y bien tolerado en pacientes con VIH y demencia vascular. Así, instrumentos de evaluación breves han sido desarrollados para detectar síndromes específicos de demencia, como por ejemplo el MMSE; sin embargo, este fue diseñado para detectar demencias corticales, como enfermedad de Alzheimer; siendo menos sensible para detectar demencias subcorticales, como la DVIH. Recientemente, Sacktor y colaboradores han evaluado la International HIV Dementia Scale (IHDS) en una cohorte de individuos de Estados Unidos y Uganda, demostrando ser una herramienta útil para identificar individuos con VIH-1 en riesgo para desarrollar DVIH, tanto en países industrializados como en países en vías de desarrollo (Dubois et al., 2007). Esta prueba evalúa rapidez motora, rapidez psicomotora y recuerdo de 4 palabras a los 2 minutos. Para su aplicación, se inicia con el registro de las siguientes cuatro palabras, por ejemplo: perro, abrigo, frijol y rojo. Para evaluar la rapidez motora, se pide al evaluado que realice una simulación de ‘pinza’ con su primer y segundo dedo de la mano no dominante, tan amplio y rápido como sea posible. Para evaluar la rapidez psicomotora, se pide al evaluado que realice movimientos secuenciales y sucesivos de la mano no dominante, tan rápido como sea posible; según el siguiente orden: primero, mano extendida y palma hacia arriba, sobre una superficie plana (el escritorio o la mesa de la evaluación); segundo, mano extendida y palma hacia abajo sobre la misma superficie plana; y, tercero, mano extendida, perpendicular a la misma superficie plana, con base en el quinto dedo. Para la evaluación del

recuerdo de 4 palabras, se solicita al paciente que diga las 4 palabras que registró al inicio de la prueba. En esta parte final de la prueba, es posible ayudar al evaluado con claves semánticas. Para la puntuación total de la prueba, se procede de la siguiente manera: El puntaje total de la IHDS se obtiene al sumar los resultados de los tres subtests, siendo este de 12 puntos. Un paciente con puntaje menor o igual a 10 debe ser evaluado por posible demencia (Haddow et al., 2013).

- **NEUROPSI:** El NEUROPSI es un instrumento breve, confiable y objetivo, aplicable en la práctica clínica para diversos problemas médicos: psiquiátricos, geriátricos, neurológicos, etc. Está estandarizado y validado en población mexicana y cuenta con 16 tablas normativas agrupadas por edad y escolaridad. Tiene un tiempo aproximado de aplicación de 25 min y evalúa un amplio espectro de funciones cognitivas: orientación, atención y concentración, procesos visoespaciales, memoria verbal y visual (registro, almacenamiento y recuperación), lenguaje, lecto-escritura, pensamiento (abstracción, cálculo, razonamiento no verbal), y funciones ejecutivas. El perfil cognitivo obtenido se conforma a partir de tareas incluidas en las pruebas sugeridas por Hachinski para la evaluación de deterioros vasculares (Ardila et al., 2000). El NEUROPSI ya demostró su utilidad no solo en la evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (Abrisqueta-Gomez et al., 2008), sino también ante entidades nosológicas que son factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial (Hachinski, 1999).

#### *VARIABLES INDEPENDIENTES*

- Diagnóstico de síndrome de fragilidad: Será estimado mediante la definición operativa de la fragilidad basada en componentes físicos según los criterios establecidos por el Cardiovascular Health Study (Cabañero-Martínez et al., 2008), el cual define el síndrome de fragilidad si existen tres o más de los siguientes criterios presentes: 1. Pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente. 2. Autorreporte de agotamiento. 3. Disminución de la fuerza muscular (evaluado con dinamómetro). 4. Actividad física reducida (Gasto energético en kcal atribuible al tiempo dedicado al ocio durante la última semana). 5. Velocidad lenta para la marcha (metros por segundo) (Fried et al., 2001).

#### *VARIABLES INTERVINIENTES*

- Estado clínico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): De acuerdo a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, la definición de caso de SIDA concuerda con el estadio A3, B3, C1, C2 y C3 de la infección por VIH (CDC, 1993).
- Cuenta de células T CD4+, al diagnóstico: Se considerarán así los primeros niveles séricos de células T CD4+ medidos dentro de los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico.

- Cuenta actual de células T CD4+: Se considerarán así a los últimos niveles séricos de células T CD4+ medidos antes de la evaluación.
- Cuenta nadir de células T CD4+: Será el nivel más inferior registrado en las muestras obtenidas desde el diagnóstico hasta la fecha de evaluación.
- Tiempo de uso de la TAR: Tiempo acumulado, medido en años, en el que el sujeto utilizó tratamiento TAR, desde que fue iniciado por primera vez hasta la fecha de evaluación.
- Número de esquema de TAR: Número de esquema de TAR utilizado actualmente, según los esquemas definidos por el US Department of Health and Human Services Kaiser Panel Guidelines.
- Variables sociodemográficas que se obtendrán son: edad, sexo, escolaridad en años, nivel socioeconómico.

#### 1.7.4 Definición operacional:

##### *VARIABLES DEPENDIENTES*

Nombre de la variable: deterioro cognitivo por la Escala internacional de demencia en VIH (HIV Demential Scale–HDS)

- Definición conceptual: Serán categorizados los participantes como “con deterioro cognitivo” o “sin deterioro cognitivo”, tomando como punto de corte un puntaje igual o menor a 10 (Haddow et al., 2013).
- Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- Unidad de medición: Presencia o ausencia del deterioro cognitivo a través de esta escala.

##### *VARIABLES INDEPENDIENTES*

Nombre de la variable: Síndrome de Fragilidad

- Definición conceptual: Se hará una sumatoria de los componentes de la definición operativa de fragilidad para obtener un score que clasificará a los pacientes como frágiles (3 o más), prefrágiles (1 o más) y no frágiles (ninguno).
- Tipo de variable: cualitativa ordinal.
- Unidad de medición: los participantes serán denominados como “no frágil”, “pre-frágil” o “frágil” de acuerdo al Fenotipo de Fried para fragilidad (Fried et al., 2001).

##### *VARIABLES INTERVINIENTES*

Nombre de la variable: Discapacidad.

- Definición conceptual: De acuerdo con la OMS, se define como “aquella restricción o impedimento de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para el ser humano”. Serán investigados los siguientes 3 niveles de discapacidad:
  - Discapacidad para las actividades básicas de la vida diaria: Se determinará a través de la escala de Barthel, la cual valora la capacidad de una persona para realizar de forma dependiente o independiente 10 actividades básicas de la vida diaria como son baño, vestido, aseo personal, uso del retrete, uso de escaleras, traslado cama-sillón, desplazamiento, control de orina, control de heces y alimentación. Asigna una puntuación (0,5,10,15) en función de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo; obteniéndose una puntuación final que varía de 0 a 100. La puntuación total de máxima independencia es de 100 y la de máxima dependencia de 0. Los cambios se producen de 5 en 5 y no es una escala continua, es decir, el cambio de 5 puntos en la situación funcional del individuo en la zona de mayor dependencia no es equivalente al mismo cambio producido en la zona de mayor independencia. Se definirá la presencia de discapacidad como una puntuación igual o menor a 95 puntos (Lawton & Brody, n.d.-b).
  - Discapacidad para las actividades instrumentales de la vida diaria: Será estimada por la escala de Lawton y Brody, la cual es uno de los instrumentos de medición de actividades instrumentadas de la vida diaria más utilizado internacionalmente. Valora 8 dominios (capacidad para usar el teléfono, uso de transporte, responsabilidad respecto a la medicación, administración de finanzas, hacer compras, preparación de la comida, cuidados del hogar y lavado de la ropa) y les asigna un valor numérico 1 (independiente) o cero (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas. Oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total). Dado que tres de las actividades están influidas por el género (preparación de comida, cuidados del hogar y lavado de ropa), la puntuación final puede tener un máximo de 5 puntos en el caso de sujetos del sexo masculino. Se definirá la presencia de discapacidad como la pérdida de al menos un dominio de la escala (MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. Md State Med J. 1965 Feb;14:61-5. PMID: 14258950).
  - Discapacidad para la movilidad: Se utilizará la escala de Rosow y Breslau modificada, la cual valora la capacidad de una persona para realizar o no 3 actividades físicas que comprenden subir y bajar escaleras para llegar al siguiente piso, caminar 500 metros y realizar trabajo pesado en casa (por ejemplo, lavar paredes). Asigna un valor numérico 1 si es capaz de realizar dicha actividad sin ayuda; o cero, si necesita ayuda

para realizar dicha actividad. La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas, la cual oscila de 1-3 puntos. Se definirá la presencia de discapacidad como la pérdida de al menos un dominio de la escala.

- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- Unidad de medición: Presencia o ausencia, simultánea o aislada de discapacidad para las actividades diarias de la vida diaria, discapacidad para las actividades instrumentadas de la vida diaria y/o discapacidad para la movilidad.

Nombre de la variable: Tiempo de diagnóstico de VIH.

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido medido en años desde que haya constancia de una prueba estandarizada positiva para VIH a la fecha de la evaluación.
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad de medición: Años.

Nombre de la variable: Niveles séricos de RNA-VIH en plasma al diagnóstico.

- Definición conceptual: Se considerarán así los primeros niveles, número de copias de RNA-VIH del virus que se encuentran presentes en el plasma medidos posteriores al diagnóstico.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Número de copias de ARN del virus por mililitro.

Nombre de la variable: Niveles séricos actuales de RNA-VIH.

- Definición conceptual: Se considerarán así a los últimos niveles de RNA-VIH, copias de los virus presentes en el plasma, medidos antes de la evaluación en un lapso no mayor a 3 meses.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Número de copias de ARN del virus por mililitro.

Nombre de la variable: Cuenta de células T CD4+, al diagnóstico.

- Definición conceptual: Se considerarán así los primeros niveles séricos de células T CD4+ medidos dentro de los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Unidad de medición: Número de células linfocitos T CD4 + por microlitro (células/ $\mu$ L).

Nombre de la variable: Cuenta actual de células T CD4+.

- Definición conceptual. Se considerarán así a los últimos niveles séricos de células T CD4+ medidos antes de la evaluación en un lapso no mayor a 3 meses.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua
- Unidad de medición: Número de células linfocitos T CD4 + por microlitro (células/ $\mu$ L).

Nombre de la variable: Cuenta nadir de células T CD4+.

- Definición conceptual: Será el nivel más inferior registrado en las muestras obtenidas desde el diagnóstico hasta la fecha de evaluación.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua
- Unidad de medición: Número de células linfocitos T CD4 + por microlitro (células/ $\mu$ L).

Nombre de la variable: Enfermedad definitoria de SIDA.

- Definición conceptual: Serán definidas de acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, mismas que representan infecciones y neoplasias oportunistas que permiten diagnosticar el SIDA incluso sin pruebas serológicas o una vez detectada la presencia de los anticuerpos anti-VIH. Son las siguientes:
  - Retinitis por citomegalovirus
  - Toxoplasmosis cerebral
  - Encefalopatía relacionada con VIH
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
  - Linfoma cerebral primario
  - Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar
  - Candidiasis esofágica
  - Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
  - Criptococosis extrapulmonar
  - Criptosporidiasis crónica intestinal (>1 mes)
  - Enfermedad por citomegalovirus diferente a hepatoesplénica o ganglionar
  - Herpes simple por úlcera crónica (>1 mes) o por bronquitis, neumonitis o esofagitis
  - Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
  - Isosporiasis crónica intestinal (>1 mes)
  - Sarcoma de Kaposi
  - Linfoma de Burkitt
  - Linfoma inmunoblástico
  - Carcinoma invasivo de cérvix
  - Enfermedad por Mycobacterium avium complejo (MAC) o Mycobacterium kansasii diseminada o extrapulmonar
  - Enfermedad por Mycobacterium tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
  - Neumonía por Pneumocystis jirovecii
  - Septicemia recurrente por Salmonella sp
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- Unidad de medición: Presencia de alguna de las enfermedades antes enlistadas.

Nombre de la variable: Tiempo de uso de la TARV.

- Definición conceptual: Tiempo acumulado, medido en años, en el que el sujeto utilizó tratamiento TARV, desde que fue iniciado por primera vez hasta la fecha de evaluación.
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad de medición: Años

Nombre de la variable: Número de esquema de TARV.

- Definición conceptual: Número de esquema de TARV utilizado actualmente, según los esquemas definidos por el US Department of Health and Human Services Kaiser Panel Guidelines.
- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad de medición: sistema numérico decimal

Nombre de la variable: Infección por virus de hepatitis C (VHC).

- Definición conceptual: Serología positiva para anticuerpos contra VHC mediante ELISA.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
- Unidad de medición: Positiva o negativa, en caso de ser indeterminada se repetirá la prueba.

#### 1.7.5 Material y métodos:

Los participantes de este estudio fueron invitados a participar o dar seguimiento a su participación de forma personal cuando asistieron a la consulta de seguimiento de infectología en este Instituto, cuando acudieron a recibir apoyo de fármacos de TAR a la clínica de VIH/SIDA o de forma personal vía telefónica (basados en un guion estandarizado de acuerdo a la forma rutinaria cómo se realiza en la clínica de VIH/SIDA la cual asegure la privacidad del paciente). Tras aceptar participar o seguir en seguimiento de su participación en el estudio así como haber firmado el consentimiento informado, los participantes fueron evaluados personalmente por un médico geriatra o por un médico pasante del servicio de geriatría del INCMNSZ, usando un cuestionario diseñado para este estudio. Se reclutó a todos los pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión tras la valoración previa del expediente clínico institucional y de una base de datos previa de la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán. La duración de la entrevista y evaluación cognitiva tiene una duración aproximada de 60 minutos. La evaluación fue realizada en una sola entrevista. La información demográfica, clínica y paraclínica fue obtenida del expediente clínico institucional y de una base de datos previa de la clínica de VIH/SIDA del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán. La información fue obtenida exclusivamente por el equipo de trabajo y fue vertida en

una base de datos informatizada donde la confidencialidad de la información fue garantizada. Se llevó a cabo este estudio entre Agosto del 2022 a Julio del 2023.

Las variables fueron descritas usando medias y desviaciones estándar o frecuencias y proporciones según la naturaleza de cada variable. Se usó la prueba de Chi2 para comparar los datos cualitativos, t-student para las variables cuantitativas y pruebas no paramétricas cuando fuera necesario. Además, para determinar una asociación independiente entre el fenotipo de fragilidad y deterioro cognitivo (<11 puntos en la Escala Internacional de Demencia en VIH) se construyeron modelos de regresión logística binaria multivariados ajustados para potenciales confusores (edad, escolaridad, comorbilidades, años con diagnóstico de VIH, carga viral, conteo de CD4 y nadir de CD4, entre otras). El OR fue elegido como la medida para expresar la fuerza de las asociaciones, se reportó también el valor de p (significancia si <0.05) y los intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el software SPSS para macOS versión 25.0.

## 1.8 RESULTADOS: CUADROS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Características sociodemográficas, relacionadas a la salud, síndromes geriátricos y asociadas a infección por VIH de acuerdo con el estado cognitivo de las personas con VIH de 50 años o más

Variable	Total N: 408	Sin deterioro cognitivo >10 EIDVIH N=218 (53.4%)	Con deterioro cognitivo <11 EIDVIH N=190 (46.6%)	Significancia (p)
Fragilidad fenotipo (n, %)				
No frágil	269 (65.9%)	158 (72.5%)	111 (58.4%)	0.002
Pre-frágil	127 (31.1%)	58 (26.6%)	69 (36.3%)	
Frágil	12 (2.9%)	2 (0.9%)	10 (5.3 %)	
Sexo Mujer (n, %)	53 (13%)	19 (8.7%)	34 (17.9%)	0.006
Edad (media, DE)	57.17 (6.311)	55.78 (4.679)	58.77 (7.471)	<0.001
Escolaridad (media, DE)	13.38 (5.05)	14.13 (4.316)	12.5 (5.675)	0.001
Número total de comorbilidades (media, DE)	1.48 (1.335)	1.28 (1.208)	1.71 (1.437)	0.001
Alcohol (n, %)	122 (35.5%)	80 (44.2%)	42 (25.8%)	<0.001
Barthel <100 puntos, dependiente (n, %)	93 (22.8%)	37 (17%)	56 (29.5%)	0.003
Lawton dependiente <8 (n, %)	55 (13.5%)	17 (7.8%)	38 (20.0%)	<0.001
Rosow Breslau dismovilidad <3 (n, %)	115 (28.2%)	52 (23.9%)	63 (33.2%)	0.037
GDS >5 puntos (n, %)	52 (12.7%)	20 (9.2%)	32 (16.8%)	0.021
RNA VIH al diagnóstico >40 copias/ml (n, %)	372 (93.9%)	191 (91.4%)	181 (96.8%)	0.024

CD4+ al diagnóstico <200 células/mm3 (n, %)	196 (49.4%)	90 (43.1%)	106 (56.4%)	0.008
CD4+ actual (media, DE)	541.93 (251.658)	566.61 (238.978)	513.71 (263.227)	0.035

Gráfico 1. Estadística descriptiva de las variables independiente y dependiente.

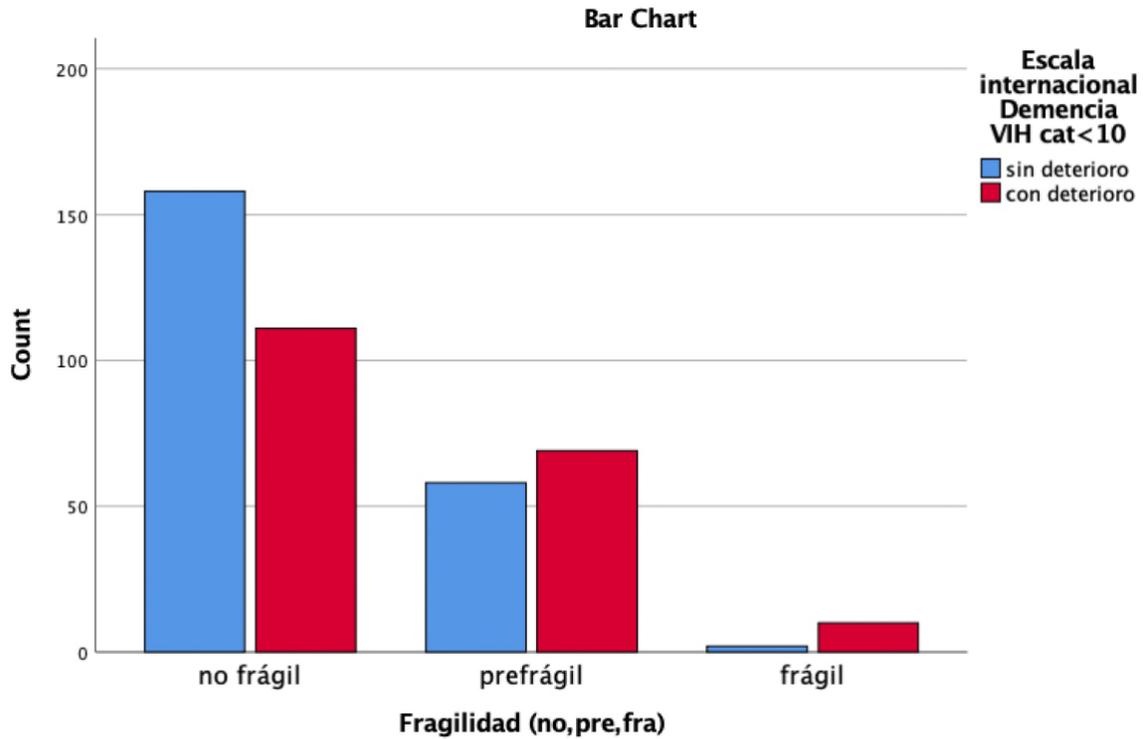


Gráfico 2. Estadística descriptiva de las variables intervinientes.

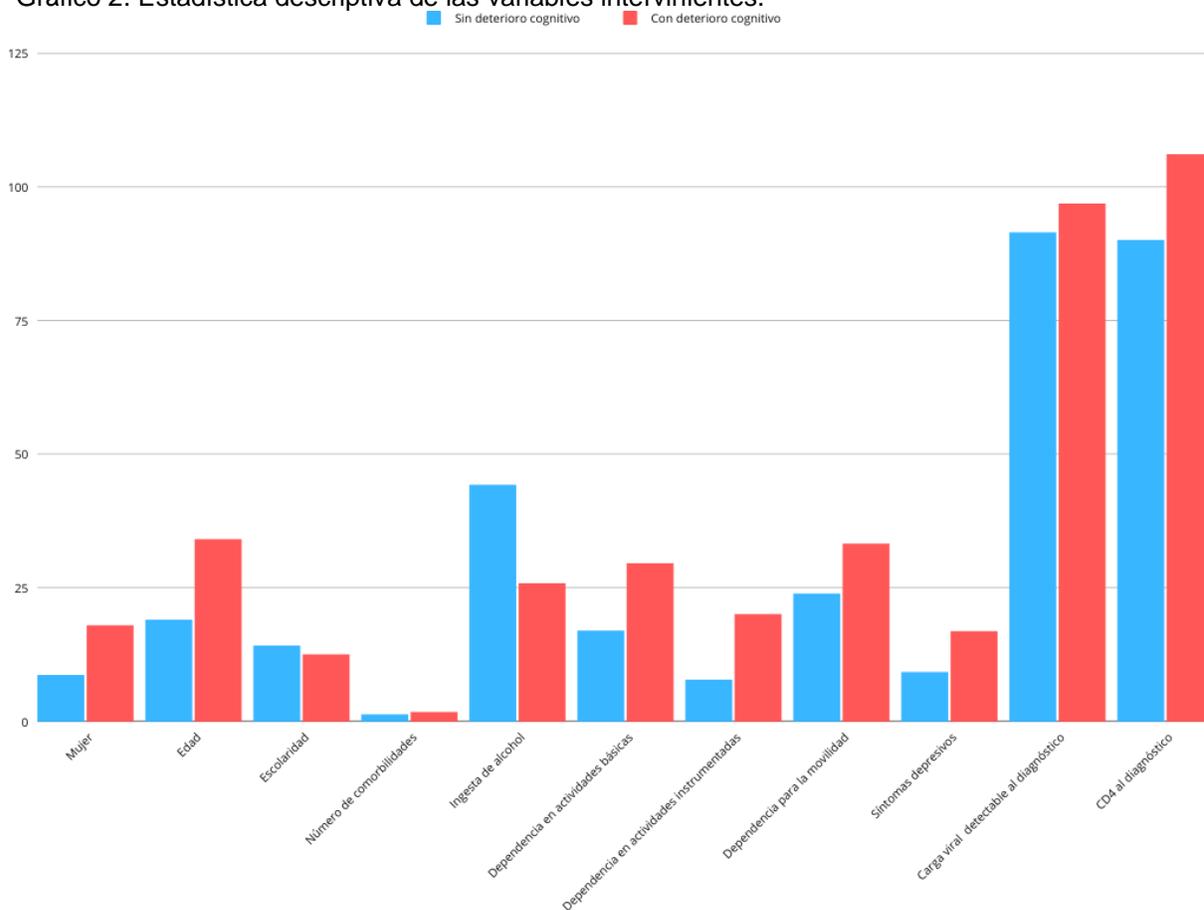


Tabla 2. Regresión logística binaria univariada de deterioro cognitivo de las personas con VIH de 50 años o más

Variable, n	OR	IC 95%	Significacia (p)
Sexo mujer n: 408, 53 mujeres	2.283	1.254 – 4.156	.007
Edad n: 408	1.084	1.047 – 1.122	<0.001
Escolaridad n: 407	0.937	0.90 – 0.975	0.001
Número total de comorbilidades n: 408	1.279	1.098 – 1.488	0.002
Alcohol n: 344	0.438	0.277 – 0.692	<0.001
Barthel total n: 408	0.912	0.861 – 0.967	0.002
Lawton dependiente <8 n: 408	2.956	1.607 – 5.437	<0.000
Rosow Breslau total n: 407	0.658	0.452 – 0.958	0.029
GDS total n: 408	1.105	1.028 – 1.187	0.007
Fragilidad n: 408	- 1.693	- 1.107 – 2.591	0.004 0.015

No frágil Prefrágil Frágil	7.117	1.530 – 33.114	0.012
RNA VIH al diagnóstico >40 copias/ml n: 396	2.843	1.104 - 7.322	0.030
CD4+ al diagnóstico n: 398	0.999	0.998 – 1.00	0.005
CD4+ actual n: 403	0.999	0.998 – 1.00	0.036

Tabla 3. Modelos de regresión logística binaria multivariada de deterioro cognitivo de las personas con VIH de 50 años o más.

Variable	Modelo 1°			Modelo 2°			Modelo 3°			Modelo 4°		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Fragilidad No frágil Prefrágil Frágil		0.934 – 2.280			1.055 – 2.697	<b>0.01</b> <b>5</b>		0.80 6 – 2.00	0.27 3		1.00 – 2.40	<b>0.01</b> <b>8</b>
	1.45	0.896		1.68	1.122	<b>0.02</b>	1.27	0.60	0.30	1.55	1.24	<b>0.05</b>
	9	–	0.064	6	–	<b>9</b>	2	2 –	2	1	3 –	<b>0</b>
	4.41	21.80	0.097	9.18	75.16	<b>0.03</b>	3.16	16.5	0.17	6.35	32.4	<b>0.02</b>
	9	6	0.058	2	4	<b>9</b>	1	9	4	1	4	<b>6</b>
Sexo Mujer	1.46 1	0.746 – 2.860	0.068									
Edad	1.07 2	1.035 – 1.111	<b>&lt;0.00</b> <b>1</b>									
Escolaridad	0.96 5	0.923 – 1.010	0.126									
Número total de comorbilidades				1.22 1	1.030 – 1.448	<b>0.02</b> <b>1</b>						
Alcohol				0.49 4	0.309 – 0.790	<b>0.00</b> <b>3</b>						
Barthel total							0.95 8	0.89 9 – 1.02 1	0.18 8			
Lawton dependiente <8							2.16 2	1.10 9 – 4.21 3	<b>0.02</b> <b>4</b>			
Rosow Breslau total							0.87 3	0.57 5 – 1.32 7	0.52 6			
Caídas							1.11 5	0.93 6 – 1.32 9	0.22 1			

GDS total							1.05 2	0.97 1 – 1.13 8	0.21 3			
RNA VIH al diagnóstico >40 copias/ml										1.93 7	0.71 5 – 5.24 6	0.19 3
CD4 <sup>+</sup> al diagnóstico										0.99 9	0.99 8 – 1.00	<b>0.03 9</b>
CD4 <sup>+</sup> actual										1.00	0.99 9 – 1.00 1	0.54 3

Modelo 1º: Variables socio demográficas (sexo, edad, escolaridad)

Modelo 2º: Historial de salud (número total de comorbilidades, alcoholismo)

Modelo 3º: Síndromes geriátricos (Barthel score total, Lawton dependiente <8, Rosow Breslau score total, Caídas total, GDS score total)

Modelo 4º: Variables asociadas a la infección por VIH (RNA VIH al diagnóstico >40 copias/ml, CD4<sup>+</sup> al diagnóstico, CD4<sup>+</sup> actual)

Tabla 4. Modelo de regresión logística binaria multivariada “Asociación de fragilidad y deterioro cognitivo en adultos de 50 años y más con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)”.

Variable, n: 353	OR	IC 95%	Significacia (p)
Fragilidad			
No frágil			0.744
Prefrágil	1.094	0.656 – 1.825	0.732
Frágil	1.875	0.351 – 10.00	0.462
Edad	1.078	1.036 – 1.121	<b>&lt;0.001</b>
Escolaridad	0.975	0.930 – 1.022	0.295
Número total de comorbilidades	1.112	0.938 – 1.319	0.221
Barthel total	0.932	0.871 – 0.997	<b>0.040</b>
GDS total	1.093	0.999 – 1.196	0.053
CD4 <sup>+</sup> actual	1.00	0.999 – 1.001	0.674
CD4 <sup>+</sup> nadir (media, DE)	0.999	0.997 – 1.001	0.413

Tabla 5. Factores asociados a la presencia de deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con VIH.

Variable, n: 403	OR	IC 95%	Significacia (p)
>Edad (años)	1.086	1.047 – 1.126	<b>&lt;0.001</b>
Índice de Barthel (independencia en actividades básicas de la vida diaria, mayor puntaje)	0.922	0.868 – 0.979	<b>0.008</b>
Escala de depresión geriátrica (mayor puntaje)	1.110	1.026 – 1.201	<b>0.009</b>
>Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> medidos al diagnóstico	0.998	0.998 – 0.999	<b>0.001</b>

## 1.9 ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente estudio muestra que no existe asociación independiente entre el síndrome de fragilidad y el deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con VIH. El estudio incluyó 408 participantes, la media de la edad fue de 57.17 años (DE 6.31), 13% fueron mujeres y la escolaridad media fue de 13.38 años (DE 5.05). Con respecto al síndrome de fragilidad, 65.9% de los sujetos fueron considerados no frágiles, 31.1% pre-frágiles y 2.9% frágiles. La prevalencia de deterioro cognitivo fue de 46.6% en la muestra en general, por otra parte, 5.3% de los participantes con deterioro cognitivo fueron frágiles en contraparte con el 0.9% de los participantes sin deterioro cognitivo.

Se encontró asociación estadística entre la fragilidad y el deterioro cognitivo  $p$  0.012 (OR 7.117, IC 1.530 – 33.114) al realizar un modelo de regresión logística binomial univariado, sin embargo, en el modelo multivariado se demostró que el síndrome de fragilidad no es un factor asociado de manera independiente con el deterioro cognitivo  $p$  0.462 (OR 1.875, IC 0.351 – 10.00). Por el contrario, la edad  $p$  <0.001 (OR 1.086, IC 1.047 – 1.126) y la presencia de síntomas depresivos  $p$  0.009 (OR 1.11, IC 10.026-1.201) mostraron ser factores que sí se asocian de manera independiente con la presencia de deterioro cognitivo en esta población. Además, se encontró que un puntaje mayor en el índice de Barthel  $p$  0.040 (OR 0.932, IC 0.871 – 0.997), que valora la independencia para actividades básicas de la vida diaria y un conteo mayor de CD4+ al diagnóstico  $p$  0.001 (OR 0.998, IC 0.998-0.999) tienen una asociación inversa con el deterioro cognitivo.

## 1.10 CONCLUSIONES DE LA INVESTIGACIÓN

En conclusión, no se encontró asociación independiente entre el fenotipo de fragilidad y la presencia de deterioro cognitivo en personas de 50 años y más que viven con VIH. No obstante, los factores que resultaron asociados a la presencia de deterioro cognitivo en esta población son una mayor edad y la presencia de síntomas depresivos (medidos por Geriatric Depression Scale), los cuales han sido reportados típicamente como factores de riesgo para deterioro cognitivo en la población general, esto sugiere que entre las personas mayores con adecuada supresión virológica los factores de riesgo asociados a la edad, más que los específicos de VIH, pudieran llevar a deterioro cognitivo. Además, un puntaje mayor en el índice de Barthel (mejor estado funcional) y un número mayor de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico mostraron ser factores que se asocian de manera inversa a la presencia de deterioro cognitivo en adultos con VIH.

Por último, dada la alta prevalencia de deterioro cognitivo en esta población y su posible asociación con otros síndromes geriátricos es que es de importancia realizar una valoración integral en las personas mayores con VIH, que incluya la detección y prevención de estos síndromes que se han asociado a pobres desenlaces clínicos. Asimismo, es necesario seguir desarrollando estudios que puedan evidenciar factores de riesgo modificables asociados al deterioro cognitivo y a fragilidad, que probablemente beneficien a ambas condiciones y mejoren la calidad de vida de esta población de personas mayores que continuará creciendo.

## 1.11 BIBLIOGRAFÍA

1. Abrisqueta-Gomez, J., Ostrosky-Solis, F., Bertolucci, P. H. F., & Bueno, O. F. A. (2008). *Applicability of the Abbreviated Neuropsychologic Battery (NEUROPSI) in Alzheimer Disease Patients*.
2. Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Samudio-Cruz, M. A., Hernández-Contreras, F. J., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., Ramírez-González, F., & Avila-Funes, J. A. (2018). Validation of the Clock Drawing Test scoring method in older adults with neurocognitive disorder. *Salud Mental, 41*(4), 179–186. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2018.026>
3. Ardila, A., Rosselli, M., Gómez, C., Mondaca, S. J., Diaz, A. A., Ortiz Jimenez, X. A., Aranjó, G. L., Mendoza, V. U., Arellano, M., & Rosselli, M. (2000). Age-Related Cognitive Decline During Normal Aging: The Complex Effect of Education. In *Archives of Clinical Neuropsychology* (Vol. 15, Issue 6).
4. Bernal Serrano, D. (2021). Boletín De Atención Integral de Personas que viven con VIH. *CENSIDA, 7, N.4*.
5. Berrut, G. (2012). Promoting access to innovation for frail old persons. *IAGG (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS), WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) AND SFGG (SOCIETE FRANCAISE DE GERIATRIE ET DE GERONTOLOGIE) WORKSHOP*.
6. Cabañero-Martínez, M. J., Cabrero-García, J., Richart-Martínez, M., & Luz Muñoz-Mendoza, C. (2008). Structured review of activities of daily living measures in older people Sección Clínica. In *Rev Esp Geriatr Gerontol* (Vol. 43, Issue 5).
7. Carey, E. C., Walter, L. C., Lindquist, K., & Covinsky, K. E. (2004). Development and Validation of a Functional Morbidity Index to Predict Mortality in Community-dwelling Elders. In *Ltd. ORIGINAL ARTICLE* (Vol. 19). Blackwell Publishing.
8. Cid-Ruzafa, J., & Damián-Moreno, J. (1997). VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD FÍSICA: EL INDICE DE BARTHEL (\*). In *Rev Esp Salud Pública* (Vol. 71).
9. Cuzin, L., Delpierre, C., Gerard, S., Massip, P., & Marchou, B. (2007). Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clinical Infectious Diseases, 45*(5), 654–657. <https://doi.org/10.1086/520652>
10. Dailey, A., Gant, Z., Li, J., Nagaraju, S., Elenwa, F., Singh, S., Logan, J. E., Johnson, A. S., Lyons, S. J., & Friend, M. (2020). *Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2020 HIV Surveillance Report 2 Vol. 33*. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.<http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html><http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html><http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>
11. Desquilbet, L., Jacobson, L. P., Fried, L. P., Phair, J. P., Jamieson, B. D., Holloway, M., & Margolick, J. B. (2007). *HIV-1 Infection Is Associated With an Earlier Occurrence of a Phenotype Related to Frailty*. <http://www.statepi.jhsph.edu/mac/s/>
12. Desquilbet, L., Margolick, J. B., Fried, L. P., Phair, J. P., Jamieson, B. D., Holloway, M., & Jacobson, L. P. (2009). Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 50*(3), 299–306. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181945eb0>
13. D'Souza, G., Wiley, D. J., Li, X., Chmiel, J. S., Margolick, J. B., Cranston, R. D., & Jacobson, L. P. (2008). Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 48*(4), 491–499. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817aebfe>
14. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Rey Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). *revising the NINCDS-ADRDA criteria*. <https://doi.org/10.1016/S1474>
15. Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Landgren, O., & Moore, R. D. (2010). Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy Era. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 54*(1), 78–84. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000371677.48743.8d>

16. Erlandson, K. M., Perez, J., Abdo, M., Robertson, K., Ellis, R. J., Koletar, S. L., Kalayjian, R., Taiwo, B., Palella, F. J., & Tassiopoulos, K. (2019). Frailty, neurocognitive impairment, or both in predicting poor health outcomes among adults living with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 68(1), 131–138. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy430>
17. Erri, T., Ried, R. F., Radley, L. H. B., Owle, I. R. T., Hil, M. P., Eather, H., & Llore, A. (2002). UNDERSTANDING THE TREATMENT PREFERENCES OF SERIOUSLY ILL PATIENTS Special Article UNDERSTANDING THE TREATMENT PREFERENCES OF SERIOUSLY ILL PATIENTS A BSTRACT Background The questions patients are asked. In *N Engl J Med* (Vol. 346, Issue 14). [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
18. Fausto, A., Bongiovanni, M., Cicconi, P., Menicagli, L., Ligabò, E. V., Melzi, S., Bini, T., Sardanelli, F., Cornalba, G. P., & Monforte, A. d. A. (2006). Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone*, 38(6), 893–897. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.11.001>
19. Ferrucci, L., Harris, T. B., Guralnik, J. M., Tracy, R. P., Corti, M. C., Cohen, H. J., Penninx, B., Pahor, M., Wallace, R., & Havlik, R. J. (1999). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(6), 639–646. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01583.x>
20. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & Mchugh, P. R. (1975). “MINI-MENTAL STATE” A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN\*. In *J. psychiaf. Res* (Vol. 12). Pergamon Press.
21. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & Mcburnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. In *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES Copyright* (Vol. 56, Issue 3). <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/56/3/M146/545770>
22. Fulop, T., Larbi, A., Douziech, N., Levesque, I., Varin, A., & Herbein, G. (2006). Cytokine receptor signalling and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(6), 526–537. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.01.025>
23. Gutierrez, F., Padilla, S., Masiá, M., Iribarren, J. A., Moreno, S., Viciano, P., Muñoz, L., Sirvent, J. L. G., Vidal, F., López-Aldeguer, J., Blanco, J. R., Leal, M., Rodríguez-Arenas, M. A., & Hoyos, S. P. (2006). Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: Long-term follow-up of a multicenter cohort. *PLoS ONE*, 1(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000089>
24. Hachinski, V. (1999). [SPECIAL1 Stalin’s last years: delusions or dementia? In *European Journal of Neurology* (Vol. 6).
25. Haddow, L. J., Floyd, S., Copas, A., & Gilson, R. J. C. (2013). A Systematic Review of the Screening Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. In *PLoS ONE* (Vol. 8, Issue 4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061826>
26. Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., Corkran, S. H., Duarte, N. A., Clifford, D. B., Woods, S. P., Collier, A. C., Marra, C. M., Morgello, S., Rivera Mindt, M., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Wolfson, T., Gelman, B. B., ... Grant, I. (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. <https://doi.org/10.1007/s13365-010-0006-1>
27. Holmes, G. E., Bernstein, C., & Bernstdn, H. (1992). Oxidative and other DNA damages as the basis of aging: a review. In *Mutation Research* (Vol. 275).
28. Lawton, M. P., & Brody, E. M. (n.d.-a). *Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living 1*. <http://gerontologist.oxfordjournals.org/>
29. Lawton, M. P., & Brody, E. M. (n.d.-b). *Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living 1*. <http://gerontologist.oxfordjournals.org/>
30. Martin, C. P., Fain, M. J., & Klotz, S. A. (2008). The Older HIV-Positive Adult: A Critical Review of the Medical Literature. In *American Journal of Medicine* (Vol. 121, Issue 12, pp. 1032–1037). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.08.009>
31. Masters, M. C., Perez, J., Wu, K., Ellis, R. J., Goodkin, K., Koletar, S. L., Andrade, A., Yang, J., Brown, T. T., Palella, F. J., Sacktor, N., Tassiopoulos, K., & Erlandson, K. M. (2021). Baseline Neurocognitive Impairment (NCI) Is Associated with Incident Frailty but Baseline Frailty Does

- Not Predict Incident NCI in Older Persons with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clinical Infectious Diseases*, 73(4), 680–688. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab122>
32. Perez, J. L., & Moore, R. D. (n.d.). *Greater Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in People Aged 50 Years Compared with Younger People in an Urban Observational Cohort*. <https://academic.oup.com/cid/article/36/2/212/316584>
  33. Rabin, R. L., Roederer, M., Maldonado, Y., Petru, A., Herzenberg, L. A., & Herzenberg, L. A. (n.d.). *Altered Representation of Naive and Memory CD8 T Cell Subsets in HIV-infected Children*.
  34. Radloff, L. S. (n.d.). *The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population*.
  35. Roederer, M., Dubs, J. G., Anderson, M. T., Raju, P. A., Herzenberg, L. A., & Herzenberg, L. A. (n.d.). *CD8 Naive T Cell Counts Decrease Progressively in HIV-infected Adults*.
  36. Rosow, I., & Breslau, N. (n.d.). *A Guttman Health Scale for the Aged 1*. <http://geronj.oxfordjournals.org/>
  37. SEGOB, Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación, & ENADIS. (2017). *Ficha temática Personas que viven con VIH*.
  38. Stoff, D. M. (2004). Mental health research in HIV/AIDS and aging: problems and prospects. In *AIDS* (Vol. 18). <http://journals.lww.com/aidsonline>
  39. *THE GAP REPORT 2014*. (n.d.).
  40. Thomas, J., & M. Hoherty, S. (2003). HIV Infection - A Risk for Osteoporosis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 33, N. 3, 281–291.
  41. Tombaugh, T. N., Mcdowell, I., Kristjansson, B., Hubble, A. M., & Kristjans-, B. (1996). Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): A Psychometric Comparison and Normative Data. In *Psychological Assessment* (Vol. 8, Issue 1).
  42. *UNAIDS Global AIDS Update 2022*. (n.d.).
  43. Vance, D. E., McGuinness, T., Musgrove, K., Orel, N. A., & Fazeli, P. L. (2011). Successful aging and the epidemiology of HIV. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 6, Issue 1, pp. 181–192). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/cia.s14726>
  44. YAMOKA. (2003). *Regression Coefficients for variables related to the percentages of CD28-Negative and CD57-Positive CD8 T-Cell Subpopulations and their correlations to the Percentages of CD4RO+/CD62L+ and CD4RO+/CD6L- CD8 T Cells in PBL among A-bomb survivors*. 435–437.
  45. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Virwnia, H. ; Adfy, M., & Leirer, V. O. (1983). DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A GERIATRIC DEPRESSION SCREENING SCALE: A PRELIMINARY REPORT. In *J. psychial. Rex* (Vol. 17).
  46. Zamudio-Rodríguez, A., Belaunzarán-Zamudio, P. F., Sierra-Madero, J. G., Cuellar-Rodríguez, J., Crabtree-Ramírez, B. E., Alcalá-Zermeno, J. L., Amieva, H., & Avila-Funes, J. A. (2018). Association between Frailty and HIV-Associated Neurodegenerative Disorders among Older Adults Living with HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 34(5), 449–455. <https://doi.org/10.1089/aid.2017.0100>

## **CAPITULO II CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL**

### 2.1 En relación a su formación como persona:

El trabajar en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, así como, poder colaborar con el Servicio de Geriátría y otros departamentos de dicho instituto, pero sobre todo, la posibilidad de aprender y colaborar con el Dr. Jose Alberto Ávila Funes deja en mi una enorme enseñanza a nivel personal. Antes que nada, siempre he considerado inspirador poder conocer a fondo personas como mi tutor y como los médicos del Instituto, los cuales han alcanzado metas en su vida profesional que para mi hoy en día aún son sueños.

A lo largo de dos años que he permanecido en el hospital no solo he tenido compañeros, sino he formado amigos que han apoyado y con los que he compartido excelentes momentos. En el Instituto existe algo llamado "la mística" que inició siendo un legado que dejó el Dr. Zubirán sobre como los médicos deben ejercer su profesión de la manera más amable y humana posible dentro del hospital, sin embargo, las generaciones de médicas y médicos lo han transformado en un sello característico de la convivencia entre el personal de la salud que labora en la Institución, el cual se traduce en un ambiente de libre para el desarrollo y la expresión de la personalidad, con apoyo y atención, donde las jerarquías son solamente el nivel de responsabilidad que se le otorga a cada integrante del equipo de salud, más todos son tratados de la misma manera, además de ser escuchados y validados como una parte importante del equipo.

Dicho lo anterior, considero que me voy del Instituto de Nutrición siendo sobre todo feliz y con muchas ganas de poder desarrollar mi profesión y hacer amistades solidarias donde sea que esté laborando, me llevo conmigo, definitivamente colegas y amigos, pero además valores como la confianza, el apoyo a los demás, la solidaridad, el respeto y la unión entre muchos otros. Los cuales me han permitido madurar para poder enfrentar los retos tanto personales como profesionales que un futuro se me presenten.

El poder ver que un departamento, en este caso el de geriatría, es mucho más que solo un conjunto de profesionistas de la misma área me ha hecho abrir mi panorama de una manera impresionante. Puedo decir que el servicio de geriatría es una familia, de la cual estoy muy orgulloso de haber pertenecido, un lugar donde existe un impulso colectivo por hacer las cosas de la mejor manera posible, donde lo importante no es solo cumplir con el trabajo, sino el desarrollo y aprendizaje que el trabajo conlleva. Finalmente, creo que el desarrollo personal más importante de esta etapa es la fuerza y motivación que quedan en mi para seguir cumpliendo mis metas, entre ellas, ser un excelente médico residente de la especialidad de geriatría.

## 2.2 En relación a su formación profesional:

Con respecto a mi formación como médico, creo que aún tengo un largo camino por recorrer para poder ser el médico que me gustaría ser. No obstante, durante estos años pude aprender como es la medicina basada en evidencia científica y como a través del manejo integral se pueden mejorar los desenlaces de los pacientes, además, tuve la oportunidad de aprender sobre la atención de pacientes con enfermedades muy complejas, donde solamente un equipo multidisciplinario podría tomar las mejores decisiones para la salud de estos pacientes.

Cuando ingresé al Instituto estaba lleno de dudas sobre si tenía la preparación y los conocimientos necesarios para practicar la medicina en un lugar donde únicamente están los mejores en el país de cada área, sin embargo, creo que afrontar ese reto me sirvió de motivación para poder desempeñarme de una manera satisfactoria. A lo largo de este tiempo, la responsabilidad fue algo que me caracterizó, lo cuál rindió como resultado que se me diera la posibilidad de desarrollar un protocolo de investigación que involucrara evaluar a pacientes con una patología tan compleja como lo es el VIH.

De esta manera, y además con las clases y los trabajos académicos que realicé dentro del servicio de geriatría, anuado a los congresos de dicha área los que pude asistir es que considero que ahora tengo las herramientas necesarias para estar en una residencia de Geriatría, ya que, conozco y entiendo bien la complejidad que la atención a este grupo de personas respresenta. Por otra parte, estoy satisfecho de poder decir que aprendí a hacer evaluaciones cognitivas de manera amplia, utilizando métodos de tamizaje validados internacionalmente así como también métodos creados por mexicanos, gracias a que además de los médicos, pude colaborar con una neuropsicóloga para llegar al diagnóstico preciso de los diferentes tipos de deterioro cognitivo que presentaban los pacientes.

Trabajar con una población tan específica como lo es la comunidad de personas de 50 años y más que viven con VIH es una gran posibilidad para el desarrollo profesional de cualquier médico, ya que en muy pocos centros en el país cuentan con cohortes tan extensas de personas con estas características, donde el conocimiento sobre su manejo y atención es aún escaso.

De igual importancia, haber realizado mi servicio social en el área de investigación y hacer el desarrollo de un protocolo desde su estructura hasta la redacción de un artículo de investigación fue una experiencia verdaderamente enriquecedora profesionalmente hablando, considero que pocos médicos tienen la oportunidad de desarrollarse en esta área que es muy importante para estar siempre actualizado y tomar decisiones guiadas a través de la evidencia médica. Por último, creo que gracias a esta etapa puedo ser un médico general con las habilidades para integrarse a un equipo médico y ser un integrante activo y eficiente.

### 2.3 En relación a su aportación a la comunidad:

Durante el año de servicio social realicé una valoración geriátrica integral a 114 personas mayores de 50 años que viven con VIH. A los participantes que se les encontraran síndromes geriátricos o trastorno neurocognitivo asociado a VIH se les refería al departamento de geriatría o a la clínica de memoria del Instituto, además se les daban medidas generales para la estimulación de las diversas funciones cognitivas y de prevención de síndromes geriátricos.

Una de las principales aportaciones a esta comunidad de personas fue la información, ya que, aunque las personas no decidieran participar en el protocolo durante la invitación a este se les daba un breve panorama sobre la sinergia entre el envejecimiento y la infección por VIH. Muy pocas personas conocen que el VIH es una causa de envejecimiento acentuado y acelerado, también desconocen que se considera personas mayores, en contexto de VIH, a aquellas de 50 años o más, por lo que es un buen recurso que tengan información sobre las posibles enfermedades típicas de las personas mayores que ellos pueden presentar a edades más tempranas, entre ellas el deterioro cognitivo.

Además de las aportaciones directas a los participantes del protocolo, cabe resaltar que esto ayudó a que creciera en número la cohorte de personas mayores con VIH de la clínica de inmunoinfectología del Instituto, la cual cuenta actualmente con 440 pacientes con caracterización completa de una valoración geriátrica, además, mas de la mitad de esas personas tienen una segunda evaluación en un periodo de un año o más posterior a la primera. De igual forma, durante el año 2022 se comenzó a evaluar por tercera vez a algunos de los participantes. Con esta corte se construyó una base de datos, la cual puede ser aprovechada para desarrollar diversas líneas de investigación, dentro de las cuales destaca encontrar factores de riesgo de la presencia de síndromes geriátricos, los cuales típicamente se han asociado a peores desenlaces en las personas quienes lo presentan.

Actualmente, la infección por VIH se comporta como una enfermedad crónica, lo que causa que haya un aumento importante en el número de personas mayores que viven con VIH, lo cual no se observaba con anterioridad, lo cual deja un espacio en la medicina para desarrollar conocimientos sobre como esta población envejece y cuales son las patologías que característicamente presentan.

Por último, considero que es de vital importancia el desarrollo de estos protocolos, para en un futuro poder desarrollar estrategias basadas en evidencia de prevención de estos síndromes geriátricos, así como poder integrar a la atención de las personas con VIH una valoración geriátrica para poder identificarlos y tratarlos adecuadamente, ya que esta es una población que seguirá creciendo y envejeciendo, en la cual ya se ha comprobado que su cuidado clínico es más complejo, gracias a un mayor número de comorbilidades y las interacciones farmacológicas que pueden presentar en comparación con personas de su misma edad que viven sin la infección.

#### 2.4 En relación con su institución educativa:

Cursé la carrera de medicina a lo largo de 7 años en la Universidad Autónoma Metropolitana, los cuales puedo asegurar que han sido hasta el momento la etapa de mayor crecimiento de mi vida profesional y personal, durante este tiempo adquirí las herramientas para poder destacar en el equipo médico de uno de los mejores Institutos de salud a nivel nacional.

Cabe resaltar, en este tiempo viví un terremoto, una huelga y una pandemia, los cuales definitivamente impactaron en la calidad de mi educación, haciendo que me tomara más tiempo poder finalizar mis estudios y que además tuviera que adaptarme ante estas situaciones para poder cumplir con los módulos establecidos, lo que involucró tomar clases en línea, ir a prácticas clínicas mientras la escuela estaba cerrada y hacer muchos trámites administrativos de manera irregular por falta de organización ante dichas contingencias.

Considero que la Universidad Autónoma Metropolitana es una buena casa de estudios, sin embargo, en la licenciatura de medicina aún son demasiadas las áreas que deben mejorarse y creo que todo podría comenzar con una mejor organización por parte de los directivos y los docentes, se hace notar la falta de protocolos justo en estos momentos de contingencia, donde los alumnos y su educación quedan totalmente desamparados.

Por otra parte, el plan de estudios de la licenciatura está desactualizado e incompleto, además de que los contenidos impartidos entre los doctores de un mismo módulo son desiguales. El sistema modular que lleva la UAM podría calificarse como innovador, más no estoy convencido de que sea la mejor opción para una carrera que es tan compleja y que típicamente se ha enseñado en sistema escolarizado como lo es la medicina, donde un sistema en el que se pone a exponer a los alumnos todos los temas del módulo y que no son dados por los que en teoría son los expertos del área resulta en una disparidad en el nivel de conocimiento entre los alumnos. Sin embargo no todo es malo, creo que esta modalidad ayuda a que los alumnos sean más autodidactas, la cual es una excelente característica en el internado, servicio social y residencia. Además, creo que iniciar con prácticas clínicas desde los primeros trimestres de la carrera también es algo positivo, ya que nos dejó conocer un poco más allá de como es la medicina fuera de los libros, de como funcionan los hospitales y también ayuda a medir el conocimiento y como podemos aplicarlo.

La universidad tiene gran potencial de ser una casa de estudios con excelencia académica pero esto no se logrará si no hay organización y homogenización en la licenciatura, así como también apoyo a los alumnos para obtener oportunidades destacables, como rotaciones en el extranjero, el apoyo y reconocimiento a quienes obtienen las mejores plazas del país para internado y servicio social y sobre todo, que los médicos que imparten las materias sean médicos destacables, no solo por sus labores

de enseñanza sino médicos reconocidos que tengan cargos importantes en el sistema de salud mexicano para así poder conseguir mejores oportunidades para la universidad y su alumnado.