

# Deterioro cognitivo en adultos mayores con VIH/sida y síndrome de fragilidad

Alfonso Zamudio-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Sara Aguilar-Navarro<sup>2</sup> y José Alberto Avila-Funes<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Maestrías y Doctorados en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Epidemiología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México;

<sup>2</sup>Servicio de Geriátria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Centre de Recherche Inserm, U 1219, Bordeaux, F-33076, Francia

## Resumen

En 2014, el 17% de los casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticados en los EE.UU. correspondieron a personas mayores de 50 años; de hecho, en un futuro próximo este grupo de población será el más afectado. Este cambio epidemiológico puede explicarse por el aumento de la incidencia de la infección por VIH en personas mayores de 50 años, y también por su mayor prevalencia debido a los avances en los tratamientos. A medida que la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, han surgido nuevos desafíos; por ejemplo, la aparición de manera temprana de «síndromes geriátricos», como la fragilidad, en estos pacientes. La fragilidad se refiere a un estado fisiológico de vulnerabilidad que aumenta el riesgo de resultados adversos relacionados con la salud. Los individuos frágiles tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Sin embargo, no se sabe si la fragilidad de aparición temprana en las personas infectadas por el VIH también podría aumentar el riesgo de deterioro cognitivo en esta población. El propósito de este artículo de revisión es describir, desde un punto de vista epidemiológico, la relación entre los cambios promovidos por el VIH y el síndrome de fragilidad en la función cognitiva.

**PALABRAS CLAVE:** Fragilidad. VIH. Sida. Deterioro cognitivo. Envejecimiento.

## Abstract

In 2014, 17% of newly diagnosed HIV infection cases in the United States were made in people over 50 years of age; actually, it is expected that in the near future this population group will be the most affected. This epidemiological change can be explained by the increased incidence of HIV infection in people over 50 years, but also by its higher prevalence due to treatment advances. As HIV infection has become a chronic one, new challenges have emerged. For instance, early-onset "geriatric syndromes", such as frailty, have been recognized in these patients. Frailty refers to a physiological state of vulnerability that increases the risk of adverse health-related outcomes. Frail individuals have higher risk of cognitive impairment; however, it is not known if early-onset frailty in those infected by HIV could also increase the risk of cognitive impairment in this already vulnerable population. The purpose of this review article is to describe, from an epidemiological point of view, the relationship between the changes promoted by HIV and the syndrome of frailty on cognitive function.

**KEY WORDS:** Frailty. HIV. AIDS. Cognitive impairment. Aging.

### Correspondencia:

José Alberto Ávila-Funes

Vasco de Quiroga, 15

Del. Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: avilafunes@live.com.mx

Fecha de recepción: 14-09-2016

Fecha de aceptación: 15-05-2017

DOI:10.24875/GMM.17002875

Gac Med Mex. 2017;153:598-607

Contents available at PubMed

www.gacetamedicademexico.com

## Introducción

La epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del sida ha cambiado en función del envejecimiento poblacional<sup>1</sup>. En el año 2014, según datos del Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades de los EE.UU., el 17% de los nuevos casos de infección por el VIH en ese país correspondieron a personas de 50 años y más. Recientemente, el *New York City Medical Center* reportó que uno de cada cinco nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas mayores de 50 años<sup>2</sup>. Este fenómeno ha provocado que la proporción de personas adultas mayores con diagnóstico de VIH/sida aumente, lo cual es resultado de dos principales razones: 1) la mayor incidencia de la infección en esta población que no es percibida como de riesgo para infecciones de transmisión sexual, y 2) el drástico cambio en la evolución natural de la enfermedad, que ha pasado de ser una enfermedad que llevaba a la muerte a ser una enfermedad crónica<sup>3</sup>, debido principalmente al uso de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por sus siglas en inglés). De esta manera, se estimó que, para el año 2015, el 50% de la población con VIH/sida tenía 50 años o más, y representaba el 15% de los nuevos diagnósticos de infección por este virus en la Unión Americana<sup>4</sup>.

Los adultos mayores portadores del VIH, en su mayoría, no sospechan que están infectados<sup>5</sup>, y esta es una de las razones por las que el diagnóstico suele realizarse en estadios más avanzados en comparación con los pacientes más jóvenes<sup>6</sup>, lo que favorece el desarrollo de comorbilidad, menor apego al tratamiento y la aparición temprana de síndromes geriátricos. En este sentido, el VIH/sida supone un modelo de «envejecimiento acelerado» debido a que las personas afectadas pueden desarrollar diversos síndromes, vistos tradicionalmente en la vejez, incluso hasta 15 años más temprano que en las personas no infectadas<sup>7</sup>. Entre ellos se encuentra la «fragilidad», la cual tiene importantes repercusiones sobre la salud del adulto mayor.

El síndrome de fragilidad describe un estado de gran vulnerabilidad y pobre resiliencia, cuya mayor incidencia se relaciona estrechamente con el paso del tiempo, y su presencia incrementa el riesgo de desenlaces adversos para la salud, tales como discapacidad, mortalidad y deterioro cognitivo<sup>8</sup>.

Así como la fragilidad, la declinación de la función cognitiva es un fenómeno casi universal relacionado

con el envejecimiento<sup>9</sup>; sin embargo, la infección por el VIH también es una enfermedad que se ha asociado con la aparición de cambios cognoscitivos. De esta manera, es plausible una interacción de fragilidad, vejez e infección por el VIH, la cual podría favorecer una mayor probabilidad de deterioro cognitivo en las personas que las padecen en comparación con aquellos que no tienen estos problemas. Sin embargo, existe poca información sobre la relación entre esos tres factores y el desarrollo de deterioro cognitivo. Por lo tanto, el propósito de esta revisión es describir la evidencia epidemiológica que señala la posible relación entre la infección por el VIH, el síndrome de fragilidad y los cambios cognoscitivos en las personas adultas mayores.

## Infección por el VIH y envejecimiento

El proceso del envejecimiento humano resulta de la interrelación de factores genéticos, biológicos, del medio ambiente y de estilo de vida del individuo<sup>10</sup>. La infección por el VIH induce múltiples cambios en los diferentes aparatos y sistemas del organismo, incluyendo el inmunitario, el cual es de los más afectados<sup>11-13</sup>. El virus promueve una respuesta inflamatoria (proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa [FNT- $\alpha$ ]) y procoagulante (fibrinógeno, dímero D) mantenida, la cual se relaciona con la carga viral y es muy similar a la descrita en personas de edad avanzada no infectadas por el VIH<sup>14,15</sup>.

Por otro lado, existe también una elevada toxicidad generada por el uso crónico de la HAART, la cual se ha asociado con la reducción de la capacidad vital del organismo de los pacientes con VIH, lo que llega a ocasionar un daño multisistémico que favorece un mayor deterioro<sup>16,17</sup>. Sin embargo, el inicio temprano de la HAART y el lograr mantener cuentas de linfocitos T CD4+ normales se han asociado con una mejor expectativa de vida, muy similar a la de la población general<sup>18,19</sup>.

La relación entre el VIH y la edad ha generado el concepto de condiciones asociadas al VIH sin sida (HANA, por sus siglas en inglés), las cuales alternan con la comorbilidad en un término común. Las HANA describen la contribución multifactorial de los factores de riesgo en la patogénesis de enfermedades concomitantes y, al mismo tiempo, subrayan que la presentación clínica de la comorbilidad es un componente intrínseco del espectro clínico de la enfermedad por VIH en la era del HAART. Los tres pilares patogénicos de las condiciones de las HANA son: 1) la enfermedad

por el VIH; 2) la toxicidad de los fármacos antirretrovirales; y 3) los factores de riesgo relacionados con el huésped<sup>20</sup>. Este proceso biológico genera un mayor número de enfermedades crónicas que se pueden presentar simultáneamente, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia renal y diabetes, entre otras más, que disminuyen en gran medida la calidad de vida<sup>7</sup>. Además, estas enfermedades han mostrado una prevalencia más alta en etapas más tempranas de la vida en comparación con aquellos que no padecen VIH y tienen la misma edad<sup>21</sup>. La pluripatología es un factor de riesgo de polifarmacia, lo que a su vez incrementa la probabilidad de toxicidad y de interacciones medicamentosas que pueden predisponer a otras enfermedades (arritmias, caídas, depresión, insuficiencia renal, etc.)<sup>22</sup>.

Por otro lado, se sabe que la población infectada por el VIH tiene una alta prevalencia de adicciones y uso de drogas, tanto lícitas como ilícitas. Un ejemplo es el tabaquismo (tres veces más frecuente), el cual conlleva un aumento del riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio, cáncer de pulmón, enfisema o accidentes cerebrovasculares. Así mismo, el uso de otras sustancias en estos individuos, como las anfetaminas y la cocaína, se ha implicado en problemas de la memoria, pérdida mineral ósea y enfermedades del corazón, lo que en combinación favorece desenlaces adversos<sup>23</sup>. En este sentido, el aumento de la población adulta mayor con VIH supone un reto a los diversos sistemas de salud mundial, al encontrarse con poblaciones en alto riesgo de presentar un gran número de enfermedades propiciadas tanto por la edad como por el mismo virus. Por lo tanto, es preciso crear iniciativas y acciones que se adapten a las necesidades de esta población, que incluyan el retraso del desarrollo de los síndromes geriátricos.

## Fragilidad en las personas con VIH

La fragilidad es un estado de gran vulnerabilidad que aumenta el riesgo para desarrollar desenlaces adversos para la salud, y que es diferente de la discapacidad y de la comorbilidad<sup>8</sup>. Si bien las consecuencias para la salud pueden ser desastrosas, se trata de un proceso potencialmente reversible y prevenible<sup>24</sup>. El concepto de fragilidad –considerado como un síndrome– aplicado a la persona infectada por el VIH fue inicialmente estudiado en la *Multicenter AIDS Cohort* (MACS), en la que se estudió la prevalencia y la expresión de la fragilidad en una cohorte de 1946 hombres (edad media 53.8 años; 898 VIH+

con uso de HAART y 1048 VIH–) entre 2007 y 2011. Los investigadores reportaron un fenotipo similar al descrito en los adultos mayores (fragilidad-like) en 477 pacientes, de los cuales el 54% fueron VIH+<sup>25</sup>. Desquilbet, et al.<sup>26</sup>, con una muestra de 2150 participantes (edad media 42 años, rango 37 a 47), reportaron una prevalencia de fragilidad del 13.9%<sup>26</sup>. Terzian, et al.<sup>27</sup>, en un subanálisis del *Women's Interagency HIV Study* (WIHS) (estudio de cohorte prospectivo iniciado en 1994 en cinco ciudades de los E.E.U.U.) con 1781 participantes (573 VIH– y 1206 VIH+), todas menores de 50 años, demostraron una prevalencia de fragilidad en las VIH– del 8%, comparado con el 12% en las VIH+, pero fue aún mayor, un 20%, en aquellas que tenían una cuenta de linfocitos T CD4 <100 cel/mm<sup>27</sup>. El análisis transversal de Onen, et al.<sup>28</sup>, del *Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy* (SUN) (cohorte de 322 participantes con VIH, edad media de 47 años y 79% hombres), determinó una prevalencia de fragilidad del 5% según los criterios del *Cardiovascular Health Study*.

La presencia de fragilidad en la población con VIH se ha relacionado inversamente con el uso de la HAART. Desquilbet, et al.<sup>29</sup>, reportaron una caída en la prevalencia de la fragilidad de más de la mitad (del 24 al 10.1%) después de la introducción de la HAART, la cual resultó ser uno de los principales factores protectores para el desarrollo de fragilidad<sup>30-32</sup>. Sin embargo, hay un desfase en la edad de aparición de este síndrome geriátrico, ya que su prevalencia en la población de 55 años con VIH parece ser similar a la reportada en los mayores de 65 años sin VIH; esta observación refuerza la idea de la aparición temprana de la fragilidad en esta población, probablemente debido a condiciones propiciadas por el virus<sup>30</sup>. De esta forma, la frecuencia del síndrome de fragilidad entre personas relativamente jóvenes infectadas por el VIH parece ser similar a la reportada por estudios epidemiológicos que suelen incluir a adultos de 65 años y más sin la infección<sup>8,33</sup>. A la luz de esta evidencia, la infección por el VIH parece ser un factor promotor de la fragilidad en esta población, independientemente de la edad de las personas.

## Fragilidad y deterioro cognitivo

A pesar de las dificultades para encontrar una definición universal de fragilidad, sí hay un consenso de que este estado es el causante de múltiples desenlaces adversos que incluyen una pobre calidad de vida,

mayor discapacidad, más hospitalizaciones, mayor probabilidad de entrar en una institución y mayor riesgo de morir<sup>8,34</sup>. Los mecanismos que relacionan el deterioro cognitivo y la fragilidad podrían estar asociados a la disfunción endotelial dentro de un ambiente proinflamatorio con aumento del estrés oxidativo<sup>35</sup>. Por otra parte, los procesos ateroscleróticos asociados al envejecimiento y que pueden llegar a producir eventos vasculares cerebrales se encuentran interrelacionados con la fragilidad mediante una serie de factores como la inflamación, los procesos procoagulantes y los sistemas fibrinolíticos<sup>37</sup>, lo que coloca a la expresión de la fragilidad como un posible estado prodromático del deterioro cognitivo de causa vascular. La fragilidad se relaciona con enfermedades crónicas múltiples y un deterioro funcional, que requiere una mayor cantidad de energía; esta condición, entonces, podría explicar por qué el metabolismo mitocondrial produce mayores cantidades de radicales libres. Al mismo tiempo, este aumento de la producción de radicales libres también puede activar la vía del factor nuclear kappa B, que a su vez conduce a la inflamación<sup>36</sup>. El fenotipo más popular de fragilidad es el propuesto por el grupo de Fried, et al.<sup>8</sup>, el cual ha demostrado su validez en la predicción de desenlaces adversos para la salud; sin embargo, la crítica más importante a este fenotipo es que sus cinco componentes son de índole física, por lo que han surgido otros potenciales componentes que suelen afectarse también con el envejecimiento. La acumulación de déficits sobre el tiempo («índice de fragilidad») es una de ellas, la cual pondera la presencia de múltiples problemas comunes en la vejez (como el estado funcional, la comorbilidad o factores psicosociales), y a mayor acúmulo de problemas, mayor será el riesgo de desenlaces adversos<sup>37</sup>. Sin embargo, los cambios en la función cognitiva (fenómeno casi universal que ocurre con el envejecimiento) han sido incluidos de forma inconsistente en las definiciones de la fragilidad. En los años recientes se ha mejorado la comprensión de la relación entre la fragilidad y el desarrollo de deterioro cognitivo.

Los adultos frágiles suelen presentar un peor desempeño en las pruebas cognitivas que se les aplican. Por ejemplo, en un estudio sobre la asociación entre fragilidad y deterioro cognitivo realizado en 115 adultos mayores sin demencia (media de edad de  $67.4 \pm 5.4$  años), aquellos que resultaron frágiles tuvieron un peor desempeño en diversas pruebas neurocognitivas, como el examen mínimo del estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés) y el *Montreal*

*Cognitive Test* (MoCA). En este estudio, la fragilidad medida por la *Edmonton Frail Scale* tuvo una correlación negativa y estadísticamente significativa con el grado de desempeño cognitivo mostrado a través de las pruebas utilizadas (MMSE:  $r = -0.622$ ,  $p < 0.001$ ; MoCA:  $r = -0.687$ ,  $p < 0.001$ ), lo cual traduce que, a mayor fragilidad, disminuye el desempeño cognitivo<sup>38</sup>.

La fragilidad se ha visto asociada con el desarrollo de distintos grados de deterioro cognitivo. Boyle, et al.<sup>39</sup> reportaron la relación entre una escala de fragilidad (medida en los componentes de fuerza de prensión, velocidad de marcha, índice de masa corporal y extenuación) y el desarrollo de deterioro cognitivo leve en 761 personas (media de edad de  $79 \pm 7.1$  años). Durante el seguimiento de 12 años, el 40% desarrolló deterioro cognitivo leve y el riesgo para el mismo se incrementó hasta en un 63% por cada unidad de incremento en la escala de fragilidad (*hazard ratio* [HR]: 1.63; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.27-2.08)<sup>39</sup>. Otro estudio de cohorte con seguimiento de 4 años realizado en población francesa (6030 participantes, media de edad  $74.1 \pm 5.2$  y 61.2% mujeres) mostró que la fragilidad fue un factor de riesgo para demencia. Sin embargo, el riesgo solo fue estadísticamente significativo entre aquellas personas con un mal desempeño cognitivo (pero no demencia) al momento del reclutamiento en el estudio, independientemente de su estado físico (HR:= 4.98; IC 95%: 2.17-11.41;  $p < 0.001$ )<sup>8</sup>. En el mismo sentido, Sampedro-Ternent et al.<sup>40</sup> reportaron con información de 1370 participantes de 65 años y más (edad media de  $73.2 \pm 4.8$  años), del *Hispanic Established Population for the Epidemiological Study of the Elderly* (H-EPESE), que aquellos catalogados como frágiles al momento de entrar en el estudio tenían mayor riesgo de deterioro cognitivo en comparación con los no frágiles, después de 10 años de seguimiento (*odds ratio* [OR]: 1.27; IC 95%: 1.07-1.52)<sup>40</sup>. Estas observaciones señalan a la fragilidad como un estado que conduce hacia el deterioro cognitivo, aunque no se han podido dilucidar con claridad las vías fisiopatológicas. Probablemente algunos mecanismos inflamatorios están implicados en la relación de ambos problemas, así como cambios vasculares, los cuales pueden favorecer el deterioro de la cognición. Esta aseveración resulta de las conclusiones de dos estudios epidemiológicos que señalan a la fragilidad como un factor de riesgo de demencia de tipo vascular<sup>41,42</sup>. Uno de ellos incluyó 5248 participantes (de 65 a 95 años) y se interesó en el estudio de la relación entre este síndrome geriátrico y la incidencia de demencia de tipo

vascular. Después de 7 años de seguimiento, aquellos sujetos que fueron frágiles al entrar en el estudio y no tenían demencia tuvieron un mayor riesgo de desarrollar demencia vascular (HR: 2.73; IC 95%: 1.05-7.13) incluso tras el ajuste por múltiples confusores; este estudio concluyó que la fragilidad es un factor de riesgo mayor de presentar este tipo de demencia<sup>41</sup>. El mismo hallazgo fue replicado por un estudio italiano con una media de seguimiento de 3.5 años, en el cual la fragilidad también resultó como un factor de riesgo para demencia de tipo vascular, incluso después de ser ajustado por posibles confusores (HR: 2.68; IC 95%: 1.16-7.17)<sup>42</sup>. A la luz de estos resultados, se ha considerado la expresión de la fragilidad como un estado prodrómico de la demencia vascular, lo cual se ve apoyado por los resultados de un estudio que muestra que los cambios vasculares, tales como el mayor grosor de la íntima-media de la carótida, así como el mayor diámetro de la luz carotídea (evidenciados por ultrasonografía Doppler), son más frecuentes en personas frágiles en comparación con las no frágiles<sup>43</sup>.

La fragilidad es un factor de riesgo de deterioro cognitivo, especialmente del de tipo vascular. La identificación temprana de este síndrome geriátrico podría ser útil en el esfuerzo de modificar su posible evolución hacia la declinación del estado cognitivo del individuo.

## Deterioro cognitivo en las personas con VIH

La introducción de la HAART ha modificado radicalmente el pronóstico vital y funcional de las personas infectadas por el VIH. En este sentido, un beneficio visto en la población VIH+ ha sido la mejoría de su estado cognitivo, pues en la era anterior a la HAART habitualmente progresaban hacia el deterioro. Sin embargo, este buen resultado no ha sido consistente, ya que aún el 50% de los pacientes infectados por el VIH+ presentan algún trastorno neurocognitivo relacionado con el virus (conocido como HAND, por sus siglas en inglés)<sup>44</sup>.

El sistema nervioso central se ve particularmente afectado por el VIH, y el daño se ha evidenciado tanto en su estructura como en su función. Un estudio que reportó la histopatología cerebral de 390 personas infectadas por el VIH, realizado en el Centro Médico de San Diego de la Universidad de California, mostró grandes alteraciones de este órgano, siendo la encefalitis por el VIH y las infecciones

oportunistas las que más afectaban al sistema nervioso central (SNC)<sup>45</sup>. No hay un área del encéfalo que sea específicamente dañada por el VIH; sin embargo, algunas zonas pueden verse mayormente afectadas que otras, como la sustancia blanca temporal (especialmente el hipocampo) y la corteza parietal<sup>46</sup>. El *HIV Neurobehavioral Research Center* reportó el impacto del deterioro neurocognitivo asociado con la infección por el VIH sobre las funciones de la vida diaria en una muestra de 267 participantes VIH+ (media de edad de  $39.3 \pm 7.5$  y escolaridad media de 13.6 años). Se demostró que los dominios cognitivos mayormente afectados en las personas infectadas por el VIH fueron los relacionados con el aprendizaje, las funciones ejecutivas/abstracción, la atención/memoria de trabajo y las funciones motoras (Tabla 1). Por otro lado, las áreas que menos se afectan fueron las relacionadas con la velocidad de procesamiento de la información, las funciones verbales y la memoria diferida<sup>47</sup>. Estudios realizados con resonancia magnética han mostrado alteraciones del flujo en microestructuras alrededor de la sustancia blanca en cerebros de personas con infección por el VIH (p. ej., aumento de la dispersión media y reducción de la fracción anisotrópica)<sup>48</sup>. Precisamente, la presencia de estos cambios en microestructuras cerebrales y circuitos neuronales se ha asociado con padecimientos psiquiátricos (trastorno depresivo mayor, ansiedad, etc.) y neurológicos (trastornos neurocognitivos, *delirium* o HAND) en las personas infectadas por el VIH<sup>49,50</sup>.

El VIH es un virus neurotrópico que se aloja en el sistema inmunitario, promoviendo la producción de sustancias neurotóxicas como el ácido quinolínico y algunos aminoácidos excitatorios (L-cisteína, glutamato, ácido araquidónico, radicales libres, FNT-alfa, entre otros). Estos factores, provenientes de los macrófagos y posiblemente de los astrocitos, contribuyen al daño neuronal, principalmente al daño en las sinapsis de las dendritas e induciendo su apoptosis. La introducción del VIH en los monocitos por la vía de la gp120 detona una serie de eventos que se inician con la producción de FNT-alfa e interleucina 1b, que a su vez activan a los astrocitos, los cuales liberan glutamato y radicales de óxido nítrico, los que a su vez reaccionan con el superóxido formando moléculas neurotóxicas como el peroxinitrito; así mismo, el óxido nítrico puede activar metaloproteasas de la matriz extracelular que favorecen el daño neuronal y al final su proteólisis, lo que ocasiona un daño directo en el SNC<sup>51</sup>.

**Tabla 1. Estudios que demuestran el deterioro de las funciones cognitivas en el envejecimiento, la fragilidad y la infección por VIH**

Funciones cognitivas	Envejecimiento	Fragilidad	VIH
Orientación		Macuco (2012) <sup>86</sup> Rango de edad: 65-69, 70-74, 75-79, ≥ 80 Orientación en tiempo MMSE: Beta (DE): -50.80 (17.55); p < 0.004; R <sup>2</sup> : 0.0230 Kruskal-Wallis	Marie Van Dyk (2015) <sup>89</sup> Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (media: 59.56; DE: 6.98) Orientación 0.038 (0.01) 0.003, ANCOVA
Atención y concentración	Junque (1990) <sup>89</sup> Jóvenes (media: 25.0; DE: 4.2) vs. adultos mayores (media: 70.3; DE: 5.3) Tiempo de reacción-respuesta motora Paradigma de Sternberg, F = (1, 44) = 49.4; p < 0.001 MANOVA Salthouse (1995) <sup>61</sup> Jóvenes 20.9 años (DE: 3.8), mayor edad (66.8 años; DE: 5.0) Tiempo de respuesta <i>Reaction-time task</i> , F = (1, 77) = 88.77; MSe = 46.09 l ANOVA Carlson (1995) <sup>60</sup> Jóvenes (media: 68.8; 17-22), mayor edad (media: 68.8; 62-75) Tiempo de lectura 12 lecturas, 125 palabras: F = (1, 62) = 79.90; MSe = 44.13 ANOVA		Marie Van Dyk (2015) <sup>89</sup> Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (media: 59.56; DE: 6.98) Búsqueda visual D-KEFS – TRAILS: F (1,37) = 4.47; p = 0.04 ANCOVA García-Torres (2015) <sup>70</sup> VIH– 46.86 años (DE: 4.26) vs. VIH+ 46.36 años (DE: 8.82) Atención/memoria de trabajo Dígitos U = 52.00; p = 0.032*0d = 0.917 U de Mann-Whitney; valor de p; d)de Cohen
Memoria	Kinugawa (2013) <sup>83</sup> Jóvenes (21-45 años), media edad (48-62 años), adultos mayores (71-83 años) Memoria episódica <i>Novel test</i> : T = 3.72; p < 0.001 ANOVA ( <i>post hoc holm-sidak method</i> ) Bowles (1985) <sup>65</sup> Jóvenes (Media= 21 años, DE= 3, 18-27), adulto mayor (72 años, DE= 4) Memoria semántica <i>Word retrieval task</i> : F (1, 85) = 4.968, p < 0.05 ANOVA (dos vías) Verhaeghen (1997) <sup>64</sup> Rango de edad (18-92) Memoria episódica Metaanálisis: r = -0.33 Coeficiente de correlación (hedges and oikin).	Macuco (2012) <sup>86</sup> Rango de edad: 65-69, 70-74, 75-79, ≥ 80 años Memoria inmediata MMSE: Beta (DE): 56.02 (15.58); p < 0.001; R <sup>2</sup> : 0.0559 Test Kruskal-Wallis Boyle (2010) <sup>88</sup> Edad: 77.9 años (DE: 7.21) vs. 81.0 años (DE: 6.30) Memoria episódica *Batería neuropsicológica de siete pruebas: -0.039 (0.01); P < 0.001 Modelos de riesgos proporcionales Boyle (2010) <sup>88</sup> Edad: 77.9 (DE: 7.21) vs. 81.0 años (DE: 6.30) Memoria semántica †Batería neuropsicológica de tres pruebas: -0.026 (0.01); p < 0.004 Modelos de riesgos proporcionales	Marie Van Dyk (2015) <sup>89</sup> Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (59.56; DE: 6.98) Memoria HVLTR total, F (1,37) = 10.42; p = 0.003 ANCOVA García-Torres (2015) <sup>70</sup> VIH– 46.86 (DE: 4.26) años vs. VIH+ 46.36 años (DE: 8.82) Memoria/aprendizaje TAVEC t(26) = 02.84;0p = 0.009; d = 1.077 t de Student, valor de p, d)de Cohen

(Continúa)

Tabla 1. Estudios que demuestran el deterioro de las funciones cognitivas en el envejecimiento, la fragilidad y la infección por VIH (Continuación)

Funciones cognitivas	Envejecimiento	Fragilidad	VIH
Lenguaje			<p>Marie Van Dyk (2015)<sup>69</sup>                      Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (59.56; DE: 6.98)                      Fluencia verbal  <i>Letter Fluency</i>, <math>F(1, 37) = 9.35</math>; <math>p = 0.004</math>                      ANCOVA</p> <p>Marie Van Dyk (2015)<sup>69</sup>                      Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (media: 59.56; DE: 6.98)  <i>Letter Fluency</i>, <math>F(1, 37) = 7.93</math>; <math>p = 0.008</math>                      Fluencia (tiempo 3 min)                      ANCOVA</p>
Funciones ejecutivas	<p>Verhaeghen (1997)<sup>64</sup>                      Rango de edad 20-79 años                      Metaanálisis: <math>r_s = -0.27</math>                      Memoria de trabajo                      Coeficiente de correlación (<i>hedges and oikin</i>)                      Kinugawa (2013)<sup>63</sup>                      Jóvenes (21-45 años), media edad (48-62 años), viejos (71-83 años)                      Memoria de trabajo  <i>Novel test</i>: <math>T_0 = 48.0p_0 = 0.001</math>                      ANOVA (<i>post hoc holm-sidak method</i>)                      Salthouse (1989)<sup>62</sup>                      Rango de edad: 20-79 años                      Memoria de trabajo  <i>Paper-folding task</i>, <math>R^2: 0.119</math>, <math>F(1, 117) = 21.41</math>; <math>MSe = 123.95</math>;  <math>p &lt; 0.01</math>.                      Regresión múltiple (<i>hierarchical</i>)</p>	<p>Langlois (2012)<sup>67</sup>                      Edad: robusto 70.25 años (DE: 5.57) vs. frágil 74.26 años (DE: 6.06)                      Funciones ejecutivas  <i>Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS- III)</i>: 0.42 (0.83) vs. -0.47 (0.84); <math>p &lt; 0.001</math>                      Mancova                      Boyle (2010)<sup>68</sup>                      Edad: 77.9 años (DE: 7.21) vs. 81.0 años (DE: 6.30)                      Memoria de trabajo                      Batería neuropsicológica de tres pruebas: -0.033 (0.01); <math>p &lt; 0.003</math>                      Modelos de riesgos proporcionales</p>	<p>Marie Van Dyk (2015)<sup>69</sup>                      Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (media: 59.56; DE: 6.98)  <i>Grooved Pegboard</i>, <math>F(1, 37) = 5.29</math>; <math>p = 0.027</math>                      Velocidad psicomotora y destreza                      ANCOVA</p> <p>Marie Van Dyk (2015)<sup>69</sup>                      Jóvenes (media: 42.59; DE: 6.29) vs. mayor edad (media: 59.56; DE: 6.98)                      Velocidad psicomotora                      D-KEFS – TRAILS, <math>F(1, 37) = 5.51</math>, <math>p = 0.024</math>                      ANCOVA</p> <p>García-Torres (2015)<sup>70</sup>                      VIH-46.86 años (DE: 4.26) vs. VIH+ 46.36 años (DE: 8.82)                      Funciones ejecutivas  <i>Stroop color</i>, <math>t(26) = -2.79</math>; <math>dp = 0.010^*</math>; <math>d = 1.07</math>                      t de Student, valor de p, d de Cohen                      García-Torres (2015)<sup>70</sup>                      VIH- 46.86 años (DE: 4.26) vs. VIH+46.36 años (DE: 8.82)                      Habilidades motoras  <i>Tapping</i>, <math>t(25) = -2.82</math>; <math>dp = 0.009^*</math>; <math>d = 1.08</math>                      T de Student, valor de <math>dp</math>, <math>d</math> de Cohen</p>

Nota: Se presentan el nombre del autor, el año de publicación, los grupos que se compararon, las pruebas neuropsicológicas que se usaron, el dominio cognitivo evaluado, los resultados y la prueba estadística que se utilizó.

\*Logical Memory, immediate and delayed recall of the East Boston Story, Word List Memory, Word List Recall, and Word List Recognition.

†A 15-item version of the Boston Naming Test, Verbal Fluency, and a 15-item reading test.

‡Digit Span Forward, Digit Span Backward and Digit Ordering.

Por otro lado, se ha demostrado una relación entre el grado de progresión de la enfermedad y la gravedad del deterioro cognitivo. Por lo tanto, la prevalencia de deterioro cognitivo, por ejemplo en el estadio C, fue más alta en la era anterior a la HAART (52%) y menor tras disponer de dicha terapia (45%)<sup>52</sup>.

En 1991, la American Academy of Neurology AIDS propuso la nomenclatura y los criterios diagnósticos de las manifestaciones neurológicas de la infección por el VIH-1. Años después, tras la implementación de la HAART, se adaptaron y se sugirió la inclusión del término «deterioro neurocognitivo asintomático» para identificar a los individuos que no presentaban un deterioro clínico evidente, pero mostraban un desempeño anormal en pruebas neuropsicológicas convencionales. Para poder establecer el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH, se propusieron cambios a estos criterios introduciendo también la evaluación del desempeño funcional como parámetro de la progresión del trastorno neurocognitivo relacionado con el VIH (Tabla 2). En este sentido, se recomienda que la evaluación neurocognitiva del paciente con VIH debe tomar en cuenta las siguientes funciones: atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora, cuyos resultados deben considerar la edad y el nivel de educación de las personas, y de acuerdo con los datos normativos existentes<sup>53</sup>. Los trastornos neurocognitivos asociados al VIH suelen ser consecuencia de la replicación viral en el SNC, el cual de por sí ya se encuentra comprometido por una

respuesta inflamatoria, pero que en los últimos años ha sido atenuada gracias a la HAART.

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

### **Deterioro cognitivo en personas con VIH y fragilidad**

Diversos estudios han sugerido que padecer alguna forma de HAND se asocia con el fenotipo de fragilidad en los pacientes con VIH, como se demostró en el estudio MACS. En un subanálisis retrospectivo de esta cohorte, en la que se incluyó la participación de 505 pacientes (edad media 52 años, rango de 32 a 69, y 36.9% con escolaridad  $\geq$  16 años), el 12.7% tuvo deterioro cognitivo asintomático, el 36.6% deterioro cognitivo sintomático, el 12.9% con demencia asociada al VIH y los restantes sin deterioro. Se determinó que aquellos que presentaban algún tipo de HAND tenían el doble de riesgo de desarrollar fragilidad (tres de los cinco componentes de Fried, et al<sup>8</sup>) (OR: 2.18; IC 95%: 1.05-4.54;  $p = 0.036$ ), mientras que en los individuos que presentaban alguna forma sintomática de HAND (ya fuera deterioro cognitivo sintomático o demencia asociada a VIH) el riesgo de presentar fragilidad fue hasta tres veces mayor (OR: 2.99; IC 95%: 1.49-5.96;  $p = 0.002$ ). En un segundo análisis ajustado por edad, raza, nivel educativo, empleo, carga de CD4, fumar, uso de marihuana, uso de drogas intravenosas y depresión, se conservó el riesgo para desarrollar fragilidad entre quienes tenían HAND (OR: 2.2; IC 95%: 1.03-4.68;  $p = 0.042$ ) o HAND sintomático (OR: 2.8; IC 95%: 1.37-5.75;  $p = 0.005$ ). Estos resultados apoyan la idea de la existencia de una relación significativa entre la fragilidad y la presencia de HAND; sin embargo, es necesario replicar estos hallazgos en poblaciones similares. Con estos resultados pareciera necesario recomendar el uso de evaluaciones cognitivas seriadas y de

**Tabla 2. Trastorno neurocognitivo asociado con el VIH**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Criterios</b>
Deterioro neurocognitivo asintomático	Deterioro en al menos dos dominios cognitivos evaluados por una prueba neuropsicológica estandarizada por sexo, edad y escolaridad (por lo menos una desviación estándar y sin deterioro funcional)
Deterioro neurocognitivo leve	Deterioro en al menos dos dominios cognitivos evaluados por una prueba neuropsicológica estandarizada por sexo, edad y escolaridad (por lo menos una desviación estándar; leve interferencia con las funciones de la vida diaria)
Demencia asociada a VIH	Deterioro grave en al menos dos dominios cognitivos evaluados por una prueba neurocognitiva estandarizada por sexo, edad y escolaridad (al menos dos desviaciones estándar), con marcado impacto en las funciones diarias

(Modificada de Antinori A, et al.<sup>56</sup>).



manera sistemática en personas que son frágiles y que están infectadas por el VIH<sup>54</sup>.

La presencia de deterioro cognitivo puede estar relacionada con un deterioro funcional en las personas infectadas por el VIH. Esto fue mostrado en el estudio *Geriatric-HIV Program: The Experience of an Urban Academic Center at One Year Follow-Up*, realizado en el Medical Center of Louisiana, en New Orleans. Un total de 60 pacientes fueron evaluados para determinar la presencia de fragilidad-like (que consideró los dominios cognición, actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, estado nutricional, depresión, déficit auditivo, déficit visual y movilidad); de ellos, solo 20 ingresaron al programa (12 hombres y 8 mujeres con media de edad de 63.5 años) y fueron divididos en tres subgrupos según su grado de fragilidad: leve (20%) cuando había solo un dominio afectado, moderado (50%) con dos dominios afectados y grave (30%) con tres o más dominios afectados. En este estudio, al seguimiento de un año la mitad de los participantes desarrolló algún tipo de deterioro cognitivo, y los mayormente afectados fueron aquellos con un mayor grado de fragilidad, lo cual apoya la idea de la relación entre la intensidad de la fragilidad y el grado de deterioro cognitivo en los individuos con VIH<sup>55</sup>. En el mismo sentido, el estudio del Hospital HIV Clinic y del San Francisco Veterans Affairs Medical Center Infectious Diseases Clinic (155 participantes, 93.6% hombres y con media de edad de 57 años) mostró la presencia de fragilidad en un 9% y de deterioro cognitivo en un 46.7%, lo cual es un reflejo de la alta prevalencia de estas dos afecciones vistas comúnmente en el adulto mayor, pero también entre una población relativamente joven con VIH+<sup>56</sup>. Los estudios previos apoyan la hipótesis de que el síndrome de fragilidad puede observarse en la población VIH+ independientemente de su edad. De este modo, los pacientes VIH+ son más propensos a desarrollar más desenlaces adversos para la salud, incluyendo mayor institucionalización, más hospitalizaciones e incluso una probabilidad más alta de morir. Al ser la fragilidad un estado de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo, es plausible que en las personas infectadas con el VIH la presencia del síndrome de fragilidad pueda promover un deterioro cognitivo más acentuado, o acelerado, en comparación con aquellos frágiles sin infección por el VIH. La identificación temprana de fragilidad en las personas con el VIH puede ser útil para investigar intencionalmente la presencia de algún tipo de deterioro cognitivo. Al hacerlo así, se abre la posibilidad de instaurar intervenciones tempranas con el fin de modificar el curso de la fragilidad y evitar sus desastrosas complicaciones. Debido a la pobreza de la información científica, es deseable promover estudios que investiguen

mejor la posible interacción de la fragilidad y la infección por el VIH sobre la aparición temprana de deterioro cognitivo, así como de otros síndromes geriátricos, en poblaciones más jóvenes.

## Conclusiones

El cambio epidemiológico de la infección por el VIH supone nuevos retos para los sistemas de salud. Los cambios anatómicos y fisiológicos promovidos por el envejecimiento, aunados a los efectos del VIH sobre el sistema inmunitario, generan un estado de mayor vulnerabilidad que ha demostrado estar relacionado con la aparición de fragilidad y sus desenlaces adversos, entre los cuales se cuenta el deterioro cognitivo. Sin embargo, aún deben determinarse las vías fisiopatológicas implicadas en estas complicaciones. Los mecanismos inflamatorios de ambas afecciones abren la posibilidad de que alteraciones vasculares puedan ser las causantes del compromiso de la función cognitiva en las personas frágiles, tal como se observa en aquellas sin VIH. Sin embargo, las peculiaridades de esta infección crónica, así como la presencia de factores como la HAART o la comorbilidad en una población cada vez más añosa, pudieran tener un papel fundamental en la aparición temprana o magnificada del deterioro cognitivo en las personas infectadas. El tratamiento y las medidas preventivas en salud aplicadas en las personas adultas mayores con fragilidad requieren ser ampliadas a los pacientes envejecidos con VIH, ya que se desconoce la eficacia de las mismas y su impacto en esta población ya vulnerable. El hacerlo podría disminuir la presencia de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH.

## Bibliografía

1. Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008;3:453-72.
2. Bernstein L. The graying of HIV: 1 in 6 new U.S. cases are people older than 50. *The Washington Post*. 2016. Disponible en: [www.washingtonpost.com/national/health-science/the-graying-of-hiv-1-in-6-new-us-cases-are-people-older-than-50/2016/04/05/089cd9aa-f68a-11e5-8b23-538270a1ca31\\_story.html](http://www.washingtonpost.com/national/health-science/the-graying-of-hiv-1-in-6-new-us-cases-are-people-older-than-50/2016/04/05/089cd9aa-f68a-11e5-8b23-538270a1ca31_story.html).
3. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
4. Centers for Disease Control and Prevention - CDC (USA). Persons aged 50 and older. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm>
5. Abel T, Werner M. HIV risk behaviour of older persons. *Eur J Public Health*. 2003;13:350-2.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AIDS among persons aged > or = 50 years - United States, 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:21-7.
7. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120-6.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
9. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm - issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:731-7.

10. Manton KG. Dynamic paradigms for human mortality and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:B247-54.
11. Hazleton JE, Berman JW, Eugenin EA. Novel mechanisms of CNS damage in HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2:39-49.
12. Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med*. 2008;2:94-8.
13. Padilla L, Martin HO, Iguain JL. Anomalous diffusion with log-periodic modulation in a selected time interval. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2011;83(2 Pt 1):020105.
14. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107:87-92.
15. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Ann Rev Med*. 2011;62:141-55.
16. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2001;358:1322-7.
17. Reiser RB, Han C, Burman WJ, et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:379-86.
18. May MT, Ingle SM. Life expectancy of HIV-positive adults: a review. *Sex Health*. 2011;8:526-33.
19. Bendavid E, Ford N, Mills EJ. HIV and Africa's elderly: the problems and possibilities. *AIDS*. 2012;26(Suppl 1):S85-91.
20. Hasse B, Bernasconi E, Furrer H, et al. [HIV-associated non-AIDS conditions]. *Therapeutische Umschau Revue Therapeutique*. 2014;71:483-9.
21. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172.
22. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63.
23. HIV in specific populations. HIV and aging. *POZ*. 2016, February 14. Disponible en: <https://www.poz.com/basics/hiv-basics/hiv-aging>
24. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:418-23.
25. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:189-98.
26. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1279-86.
27. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, et al. Women's Interagency HIV Study. Factors associated with preclinical disability and frailty among HIV-infected and HIV uninfected women in the era of cART. *J Womens Health*. 2009;18:1965-74.
28. Onen NF, Patel P, Baker J, et al. Frailty and pre-frailty in a contemporary cohort of HIV-infected adults. *J Frailty Aging*. 2014;3:158-65.
29. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:299-306.
30. Rees HC, Ianas V, McCracken P, et al. Measuring frailty in HIV-infected individuals. Identification of frail patients is the first step to amelioration and reversal of frailty. *J Vis Exp*. 2013;(77).
31. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121:973-8.
32. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1321-30.
33. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1089-96.
34. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:453-61.
35. Rodriguez-Manas L, El-Assar M, Vallejo S, et al. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging cell*. 2009;8:226-38.
36. Piette J, Piret B, Bonizzi G, et al. Multiple redox regulation in NF-kappaB transcription factor activation. *Biol Chem*. 1997;378:1237-45.
37. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323-36.
38. Otassem S, Amer R, Rania M, El Akkad, Heba S, Hassan Association of cognitive impairment with frailty in elderly: a cross-sectional study on community-dwelling non demented elderly referred to an outpatient geriatric service in Egypt. *Indian Journal of Applied Research*, Vol.5, Issue: 9 September 2015.
39. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:248-55.
40. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, et al. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1845-52.
41. Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1708-12.
42. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9:113-22.
43. Avila-Funes JA, Meillon C, Gonzalez-Colaco Harmand M, et al. Association between frailty and carotid central structure changes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1906-11.
44. Cody SL, Vance DE. The neurobiology of HIV and its impact on cognitive reserve: a review of cognitive interventions for an aging population. *Neurobiol Dis*. 2016;92(Pt B):144-56.
45. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000;14:69-74.
46. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:15647-52.
47. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:317-31.
48. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Adalsteinsson E, et al. Diffusion tensor imaging with quantitative fibre tracking in HIV infection and alcoholism comorbidity: synergistic white matter damage. *Brain*. 2007;130(Pt 1):48-64.
49. Watkins CC, Treisman GJ. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *J Neurovirol*. 2012;18:277-90.
50. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012;18:256-63.
51. Kaul M, Zheng J, Okamoto S, et al. HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. *Cell Death and Differentiation*. 2005;12(Suppl 1):878-92.
52. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTE Study. *Neurology*. 2010;75:2087-96.
53. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 2011;25:561-75.
54. Smith B, Skolasky R SO, et al. Association of HIV-associated neurocognitive disorder with frailty in HIV-1 seropositive men. 3rd International Workshop on HIV and Aging; 2012:5-6.
55. Ruiz M, Cefalu C. Characteristics of frail patients in a geriatric-HIV program: the experience of an urban academic center at one year follow-up. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2011;10:138-43.
56. Greene M, Valcour V. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:161-7.
57. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789-99.
58. Junqué C, Jódar M. Velocidad de procesamiento cognitivo en el envejecimiento. *Anales de Psicología* 1990;6:199-207.
59. Carlson MC, Hasher L, Zacks RT, et al. Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychol Aging*. 1995;10:427-36.
60. Salthouse TA, Fristoe NM, Lineweaver TT, et al. Aging of attention: does the ability to divide decline? *Memory and Cognition*. 1995;23:59-71.
61. Salthouse TA, Mitchell DRD, Skovronek E, et al. Effects of adult age and working memory on reasoning and spatial abilities. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1989;15:507-16.
62. Kinugawa K, Schumm S, Pollina M, et al. Aging-related episodic memory decline: are emotions the key? *Front Behav Neurosci*. 2013;7:2.
63. Verhaeghen P, Salthouse TA. Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychol Bull*. 1997;122:231-49.
64. Bowles NL, Poon LW. Aging and retrieval of words in semantic memory. *J Gerontol*. 1985;40:71-7.
65. Macuco CR, Batistoni SS, Lopes A, et al. Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1725-31.
66. Langlois F, Vu TT, Kergoat MJ, et al. The multiple dimensions of frailty: physical capacity, cognition, and quality of life. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1429-36.
67. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:248-55.
68. Van Dyk KM. Attention in HIV (2015). CUNY Academic Works. Disponible en: [http://academicworks.cuny.edu/gc\\_etds/633](http://academicworks.cuny.edu/gc_etds/633)
69. García-Torres E, Vergara-Moragues A, Pinón-Blanco M, et al. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con VIH e historia previa de consumo de sustancias. Un estudio preliminar. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2015;47:213-21.