

Agrupación de dominios cognitivos en personas mayores con VIH

Virgilio Hernández-Ruiz,¹  Carlos A. Ruiz-Manríquez,¹  Omar Y. Bello-Chavolla,²  Hélène Amieva³  y José A. Avila-Funes^{1,3}  *

¹Servicio de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México; ²Instituto Nacional de Geriatría, Ciudad de México, México; ³Universidad de Burdeos. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Centro de Investigación en Salud de las Poblaciones de Burdeos, Burdeos, Francia

Resumen

Antecedentes: La edad y el VIH constituyen factores de riesgo sinérgicos de afecciones como los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV). No se ha esclarecido si las personas mayores con VIH presentan perfiles cognitivos diferentes en caso de padecer TNAV. **Objetivo:** Describir los patrones cognitivos de personas mayores con VIH tratadas con terapia antirretroviral combinada (TARc). **Métodos:** Estudio transversal que incluyó a 330 participantes con VIH, de 50 años o más, atendidos en un centro hospitalario de tercer nivel en la Ciudad de México. Se utilizó una batería neuropsicológica corta estandarizada a fin de evaluar un amplio espectro de funciones cognitivas. Se determinó el número óptimo de grupos de dominios cognitivos a partir del método de la silueta y minimización del criterio de información bayesiano. **Resultados:** La edad promedio de los participantes fue de 58.8 años; las mujeres constituyeron 12.1 %. Una solución de tres grupos produjo coeficientes de Jaccard estables ($p > 0.70$). El grupo 1 mostró deterioro más significativo en la memoria visual y verbal, en tanto que el grupo 3 mostró deterioro significativo en el lenguaje y la abstracción. En el grupo 2 no se registró predominio de ningún dominio en cuanto a alteraciones. **Conclusiones:** Existen perfiles cognitivos diferentes entre las personas mayores con VIH y TNAV. Estas diferencias pueden deberse a patrones individuales de factores relacionados o no con el VIH.

PALABRAS CLAVE: Afecciones asociadas al VIH pero no con el sida. Deterioro cognitivo. Perfiles neuropsicológicos. Trastornos neurocognitivos asociados al VIH.

Clustering of cognitive domains among older adults with HIV

Abstract

Background: Age and HIV are synergistic risk factors for conditions such as HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Yet, it is unclear whether OAWH display different cognitive profiles for HAND. **Objective:** To describe the cognitive patterns of OAWH treated with combined antiretroviral therapy (cART). **Methods:** Cross-sectional study that included 330 participants with HIV, aged 50 years or older, cared for at a tertiary care hospital in Mexico City. A short neuropsychological test battery was used to assess a wide spectrum of cognitive functions. The optimal number of cognitive clusters was determined by the silhouette method and a minimization of the Bayesian information criterion. **Results:** Participants' mean age was 58.8 years ($SD = 6.6$), and 12.1% were women. A 3-cluster solution yielded stable Jaccard coefficients ($p > 0.70$). Cluster 1 showed more significant impairment in visual and verbal memory domains, whereas participants in cluster 3 showed significant impairment in language, and abstraction. Cluster 2 showed no predominance of any domain for alterations.

*Correspondencia:

José A. Avila-Funes

E-mail: alberto.avilaf@incmnsz.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-10-2023

Fecha de aceptación: 06-02-2024

DOI: 10.24875/GMM.M24000843

Gac Med Mex. 2024;160:269-276

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Conclusions: There are different cognitive profiles among OAWH with HAND. These differences may be due to individual patterns of HIV-related and non-HIV-related factors.

KEYWORDS: HIV-associated non-AIDS condition. Cognitive impairment. Neuropsychological profiles. HIV-associated neuropsychological disorders.

Introducción

El uso generalizado de terapias antirretrovirales combinadas (TARc) ha mejorado la esperanza de vida de las personas que viven con VIH, quienes ahora experimentan trayectorias de envejecimiento más sanas.^{1,2} Por lo tanto, la cantidad de personas mayores con VIH se encuentra en continuo crecimiento. A su vez, algunos padecimientos relacionados con la edad también se han incrementado en esta población (por ejemplo, discapacidad o deterioro cognitivo).³⁻⁵ Dada la mayor incidencia y prevalencia de “síndromes geriátricos” entre individuos relativamente jóvenes, ha surgido la pregunta acerca de si vivir con VIH representa una situación asociada al envejecimiento acelerado. Este debate se ha vuelto particularmente pertinente en el contexto de las personas que envejecen en la era de las TARc, en la que varios estudios encuentran que la edad y el VIH son factores de riesgo sinérgicos que propician el desarrollo de afecciones asociadas al VIH pero no relacionadas con el sida, como el deterioro cognitivo (trastornos neurocognitivos asociados al VIH, TNAV).⁶⁻¹⁰

Aun cuando la mayoría de los padecimientos asociados al sida está disminuyendo, la prevalencia de TNAV se ha mantenido relativamente estable (de 15 a 55 %).¹¹ Sin embargo, los TNAV se han modificado gradualmente, de modo que las formas más leves son las variantes que dominan en la actualidad: se reporta un perfil de deterioro predominantemente subcortical (es decir, alteraciones en dominios como la función ejecutiva) y la demencia asociada a VIH es ahora una entidad poco frecuente.^{12,13} Sin embargo, queda por esclarecer si las personas mayores con VIH realmente muestran un perfil cognitivo específico o si más bien existen diversos perfiles cognitivos relacionados con los TNAV. La pregunta es pertinente dados los avances en el tratamiento del VIH y que existe un segmento de adultos mayores con infección por este virus entre los 60 y 70 años de edad, en quienes se observará la superposición de otros factores de riesgo de deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas derivados del envejecimiento.¹⁴⁻¹⁷ En este sentido, la mayoría de los estudios disponibles solo describen los resultados de baterías cognitivas y no distinguen si entre la población de personas con TNAV

existen grupos de dominios cognitivos alterados en función de diferentes comorbilidades o la edad.

Tomando en consideración estos puntos, así como los factores de riesgo potencialmente superpuestos en los TNAV y otros trastornos cognitivos, es importante caracterizar con mayor precisión si existen “perfiles” cognitivos potencialmente identificables entre los adultos mayores con VIH. Por lo tanto, el objetivo principal del presente estudio consistió en describir los patrones cognitivos entre personas mayores con VIH tratadas con TARc.

Material y métodos

El presente estudio incluyó a 330 adultos con VIH, de 50 años o más, atendidos en forma ambulatoria en la clínica de VIH de un centro hospitalario de tercer nivel afiliado a una universidad en la Ciudad de México. Todos los participantes se identificaron a través de la base de datos de la clínica de VIH/sida y los calendarios de citas en la clínica de entre agosto de 2014 y agosto de 2019. Los participantes se sometieron a una evaluación geriátrica integral realizada por personal capacitado con métodos estandarizados. Este estudio constituye un análisis secundario de una cohorte formada para estudiar los determinantes de la discapacidad en personas mayores con VIH, para lo cual se excluyeron aquellas con enfermedades crónicas avanzadas o no controladas asociadas a discapacidad. Una descripción completa de dichos padecimientos crónicos, así como de los criterios de exclusión, se encuentra disponible como Material Suplementario. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por el Comité local de Ética en Investigación.

Evaluación cognitiva

Un psicólogo capacitado administró una evaluación cognitiva que comprendió las siguientes pruebas y escalas:

- Se utilizó el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE, Mini-Mental State Examination) para evaluar el desempeño cognitivo global. Las

- puntuaciones varían de 0 a 30, donde una puntuación más elevada indica un mejor estado cognitivo.¹⁸
- Se utilizó la batería Neuropsi¹⁹ para evaluar un amplio espectro de dominios cognitivos, entre ellos los siguientes:
 - *Orientación* respecto al tiempo y el espacio, así como a la persona.
 - *Atención*: dígitos en regresión, detección visual (en una hoja con 16 figuras) y prueba 20-3 (se solicita que a 20 se le reste 3 y continuar hasta que se indique detenerse) por cinco veces consecutivas.
 - *Memoria visual*: copia de una figura semicompleja, similar a la figura compleja de Rey-Osterrieth, pero más sencilla. Posteriormente, se solicitó recordar la figura semicompleja.
 - *Memoria verbal*: se solicitó al participante repetir seis sustantivos comunes correspondientes a tres categorías semánticas distintas (animales, frutas y partes del cuerpo), las cuales se presentan tres veces.
 - *Habilidades lingüísticas*: denominación, repetición, comprensión, fluidez verbal semántica, fluidez verbal fonológica.
 - *Escritura-lectura*: se solicita al participante que lea un cuento y luego se le formulan tres preguntas sobre el mismo; se le pide escribir, bajo dictado, una oración de seis palabras y escribir, copiando, una oración distinta de seis palabras.
 - *Función conceptual*: semejanzas, habilidades de cálculo y secuenciación.
 - *Función motora*: cambio de posición de la mano, movimientos alternos de las dos manos y reacciones opuestas.
- En total, se obtienen 26 puntuaciones diferentes. La puntuación total máxima es de 130 puntos. La prueba se realizó en una sola sesión y el tiempo medio de administración fue de 25 a 30 minutos. Una descripción completa de la batería Neuropsi se encuentra disponible como Material Suplementario.
- La Escala Internacional de Demencia por VIH (IHDS, International HIV Dementia Scale) evalúa la velocidad motora, la memoria, la praxis constructiva y las funciones ejecutivas, las cuales se agrupan en tres subpruebas. La puntuación total oscila entre 0 y 12 puntos, donde una puntuación más elevada indica un mejor estado cognitivo. Un valor de corte ≤ 10 puntos indica deterioro cognitivo.²⁰
 - Se determinaron los cuatro reactivos del estudio de Antinori *et al.* correspondientes a los criterios de TNAV,²¹ los cuales clasifican la presencia o ausencia de TNAV en función de cuatro escenarios clínicos: ausencia de deterioro cognitivo, deterioro neurocognitivo asintomático asociado al VIH, trastorno neurocognitivo leve asociado al VIH y demencia asociada al VIH. La clasificación se estableció de conformidad con la siguiente información: desempeño en las pruebas cognitivas, interferencia de la función cognitiva en el funcionamiento cotidiano, el deterioro cognitivo no se explica por el delirium y el deterioro cognitivo no se explica por otras comorbilidades. Una descripción completa de los criterios de Antinori para determinar la presencia de TNAV está disponible como Material Suplementario.

Otras variables sociodemográficas y clínicas

Las variables sociodemográficas incluyeron la edad en años, el sexo y el nivel educativo (años de educación). Los participantes informaron si contaban con un diagnóstico documentado de diabetes, hipertensión, dislipidemia, cáncer, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, osteoartritis, artritis, osteoporosis o enfermedad renal crónica, lo cual se resumió en una puntuación que osciló entre 0 y 12, donde una puntuación más elevada indica un mayor número de comorbilidades.

Para la evaluación de los síntomas depresivos se utilizó la versión de 15 reactivos de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale). Se consideró que los participantes con una puntuación > 5 presentaban síntomas depresivos clínicamente significativos.²²

El estado funcional se evaluó con el índice de Barthel²³ (bañarse, vestirse, cuidado personal, alimentarse, trasladarse, uso del inodoro, presencia o ausencia de incontinencia urinaria o fecal, caminar y subir escaleras). Si los participantes indicaron que no podían llevar a cabo una o más actividades sin ayuda, se consideró que presentaban discapacidad para las actividades de la vida diaria.

La fragilidad se definió de conformidad con el fenotipo propuesto por Fried *et al.*,²⁴ el cual incluye pérdida ponderal, agotamiento, lentitud, debilidad y bajo nivel de actividad física. Atendiendo a las recomendaciones, los participantes que satisficieron tres o más criterios se

clasificaron como frágiles, uno o dos, como prefrágiles y los que no satisficieron ninguno, como no frágiles.

Se midieron los recuentos de linfocitos T CD4+, y los conteos celulares se trataron como variable dicotómica (≤ 200 células/mm 3 versus > 200 células/mm 3). El nivel de ARN del VIH (carga viral) se trató como variable dicotómica (carga viral suprimida cuando se encontraron < 40 copias/mL y no suprimida cuando se detectaron ≥ 40 copias/mL). También se registraron los valores del recuento de células CD4+ en el nadir (el recuento más bajo registrado). De los expedientes clínicos se recuperaron los antecedentes de cualquier evento que definiera la presencia de sida (sí o no). El tiempo desde el diagnóstico de VIH, en años, se obtuvo de los expedientes clínicos y se calculó como el tiempo transcurrido desde la documentación de la infección por VIH hasta la evaluación geriátrica integral. El tiempo bajo tratamiento con TARc, en años, representa el tiempo desde la administración del primer tratamiento hasta la fecha de la evaluación clínica.

Análisis estadísticos

Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes o como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. Se aplicaron transformaciones logarítmicas, cuadráticas o de raíz cuadrada para aproximar la normalidad en las variables que mostraban una distribución no paramétrica. Los grupos se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis con pruebas *post-hoc* de Dunn, corregidas para comparaciones múltiples mediante la corrección de Bonferroni. La significación estadística se estableció con un valor *p* bilateral < 0.05 . Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R Studio® 3.6.1.

Para determinar los diferentes patrones cognitivos entre personas mayores con VIH, transformamos cada dominio de Neuropsi en puntuaciones *z* y efectuamos agrupamientos (*clustering*) *k-means* con el paquete fpc R. Para identificar el número óptimo de grupos, se utilizó el método de silueta y una minimización del criterio de información bayesiano.

Se recurrió al coeficiente de Jaccard para evaluar la estabilidad, en el cual una puntuación > 0.70 se consideró estable.²⁵ Finalmente, se ejecutó el algoritmo de agrupamiento *k-means* con *k* = 3 y 100 iteraciones. Dichos agrupamientos se visualizaron por medio de análisis de componentes principales, y la visualización tridimensional se llevó a cabo

utilizando el paquete *rgl* R para evaluar la separación entre grupos.

Resultados

La media \pm desviación estándar de edad de los participantes fue de 58.8 ± 6.6 años, 12.1 % fue del sexo femenino, y la media y desviación estandar de la escolaridad fue de 12.9 ± 5.2 años. La dislipidemia fue la enfermedad crónica más frecuente (51.5 %). Solo 5.3 % de los participantes presentaba recuentos de células CD4+ < 200 células/mm 3 y 6.5 % exhibía una carga viral detectable de ARN del VIH. El número de años desde el diagnóstico de VIH fue de 12.9 ± 7.7 . Se identificaron 160 personas (48.5 %) con deterioro cognitivo según la IHDS, en tanto que 62.4 % de los participantes satisfacía criterios compatibles con algún grado de deterioro cognitivo conforme a la clasificación Antinori *et al.* (46.5 % deterioro neurocognitivo asintomático, 12.5% trastorno neurocognitivo leve y 3.4% demencia asociada al VIH).

Agrupamiento de elementos de Neuropsi en subgrupos cognitivos

Con los métodos de silueta y codo se obtuvo un número previsto de agrupamientos de entre dos y cuatro subgrupos. Se repitió el algoritmo *k-means* utilizando 1000 muestras con reposición y se identificó que una solución de tres grupos cognitivos producía coeficientes de Jaccard estables (*p* > 0.70). Observamos un mínimo de superposición entre los subgrupos al generar un gráfico tridimensional de componentes principales derivados de reactivos de Neuropsi estandarizados (Figura 1).

Caracterización de grupos cognitivos

Los participantes en los grupos 1 y 3 mostraron puntuaciones de atención más bajas en comparación con el grupo 2 (*p* < 0.01). El grupo 1 mostró un desempeño general más bajo en la memoria visual (*p* < 0.01) y en la memoria verbal (*p* = 0.04). En contraste, los participantes en el grupo 3 presentaron un lenguaje general (*p* < 0.01) y una función conceptual (*p* < 0.01) más bajos (Tabla 1).

En cuanto a la IHDS, 48.3, 40 y 61.1 % de los participantes en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, presentaron puntuaciones ≤ 10 ; tales diferencias no fueron estadísticamente significativas (*p* = 0.26).

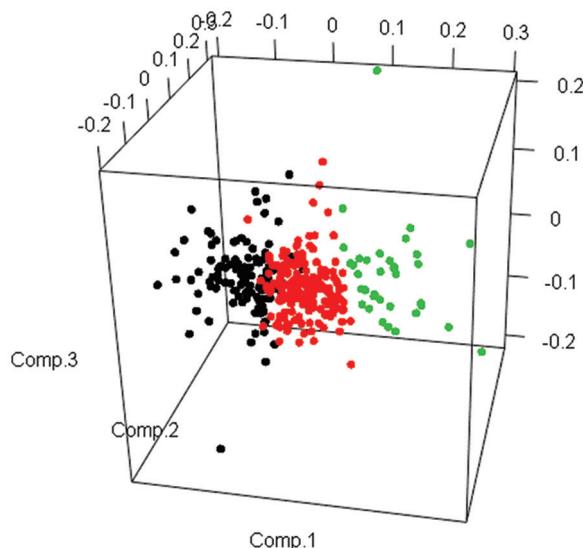


Figura 1. Representación tridimensional de los grupos cognitivos identificados con el algoritmo de agrupamiento k-means. Los puntos de datos individuales se proyectan en un espacio compuesto por los tres componentes principales identificados por la batería Neuropsi. El grupo 1 está representado en negro, el grupo 2 en rojo y el grupo 3 en verde.

En la misma línea, 60.2, 61.3 y 75.0 % de los participantes de cada grupo refirieron algún grado de deterioro cognitivo conforme a los criterios de Antinori; sin embargo, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.25$).

Caracterización clínica de grupos cognitivos

La caracterización de los tres grupos cognitivos con respecto a las comorbilidades y el curso clínico de la infección por VIH mostró que los participantes en el grupo 3 experimentaron síntomas depresivos con mayor frecuencia en comparación con los de los grupos 1 y 2, así como puntuaciones más bajas en el MMSE ($p = 0.04$). Asimismo, en tanto que los participantes en el grupo 3 eran mayores ($p = 0.03$) y exhibían una mayor presencia de comorbilidades relacionadas con la edad y accidente cerebrovascular (11.1 % versus 4.2 % en el grupo 1 y 0.6 % en el grupo 2), los participantes en el grupo 2 eran más jóvenes y padecían alteraciones cognitivas más leves. En lo que toca a las variables relacionadas con el VIH, los participantes en el grupo 1 mostraron una evolución general de la infección por VIH más prolongada y recuentos de células CD4+ más bajos en comparación con el grupo 2, sin que se registraran diferencias estadísticamente significativas en la carga viral o el tiempo desde el

inicio de la terapia antirretroviral entre grupos. Por otro lado, los participantes en el grupo 1 contaban con más años de educación en comparación con los de los grupos 2 y 3 ($p < 0.01$). En cuanto al resto de las variables, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos cognitivos a pesar de los resultados reportados en números absolutos.

Discusión

Los presentes resultados sugieren que se pueden identificar diferentes perfiles cognitivos entre personas mayores con VIH tratados con TARc. Nuestros resultados muestran que, de los tres grupos cognitivos establecidos con base en la batería neuropsicológica, los participantes del grupo 1 mostraron un deterioro más significativo en los dominios de memoria visual y verbal, en tanto que los participantes del grupo 3 mostraron un deterioro importante en el lenguaje y la abstracción. Por otro lado, los participantes del grupo 2 no mostraron predominio de ningún dominio en cuanto a alteraciones, lo cual también puede representar un patrón mixto de alteraciones. Sin embargo, es preciso enfatizar que las diferencias estadísticamente significativas pueden no tener una traducción clínica, puesto que las diferencias observadas en las puntuaciones de cada dominio siguen siendo pequeñas, con excepción de la memoria visual en el grupo 1.

Los resultados también sugieren que dichos perfiles cognitivos heterogéneos pueden observarse en individuos con diferentes situaciones clínicas (incluida la presencia de TNAV), ya que es probable que las diferencias en las trayectorias de envejecimiento (es decir, diferentes conjuntos de factores de riesgo) contribuyan al desarrollo de perfiles cognitivos distintos en los adultos mayores con VIH.²⁶ En tanto que los participantes del grupo 1 poseían un mayor nivel de escolaridad, los participantes del grupo 2 eran más jóvenes y presentaban alteraciones cognitivas más leves y, finalmente, los participantes del grupo 3 eran mayores y exhibían una mayor presencia de afecciones relacionadas con la edad, entre ellas multimorbilidad, depresión y accidente cerebrovascular. Otro hallazgo importante estriba en que no se observaron diferencias entre grupos en cuanto a puntuaciones IHDS más bajas ni en las diferentes formas de TNAV. Estos resultados no dejan de ser interesantes dado que la cuestión de los patrones cognitivos de los TNAV sigue siendo tema de debate en la literatura.

Descripciones previas de los perfiles cognitivos de las personas con VIH en la era pre-TARc evocaban un

Tabla 1. Análisis comparativo de variables sociodemográficas y clínicas conforme a los grupos cognitivos identificados por medio de Neuropsi

Variable	Grupo 1 (n = 118)		Grupo 2 (n = 176)		Grupo 3 (n = 36)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo masculino	107	90.7	154	87.5	29	80.6
Recuento CD4+ < 200	10	8.6	6	3.5	1	2.9
Carga viral detectable	10	8.5	9	5.2	2	5.7
Infección oportunista	27	38.0	28	33.3	7	28.8
Fragilidad	5	4.3	4	2.3	2	5.6
IHDS ≤ 10	57	48.3	81	40.0	22	61.1
Cualquier nivel de deterioro cognitivo (criterios de Antinori)	71	60.2	106	61.3	27	75.0
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE	
Edad (años)*	59.0 ± 7.34		57.6 ± 5.79		60.5 ± 7.06	
Escolaridad (años)†	13.8 ± 4.93		13.5 ± 5.09		10.8 ± 5.68	
Comorbilidades	1.6 ± 1.3		1.4 ± 1.2		1.6 ± 1.3	
Diagnóstico VIH (años)	14.0 ± 8.17		12.6 ± 7.53		11.1 ± 7.33	
Tiempo con tratamiento antirretroviral (años)	10.6 ± 6.89		9.5 ± 6.44		10.3 ± 7.02	
Nadir CD4+	181.1 ± 140.7		180.8 ± 143.1		170.5 ± 146.9	
Puntuación Barthel	97.3 ± 6.16		98.2 ± 4.28		96.5 ± 6.30	
Puntuación GDS‡	2.1 ± 2.7*		3.0 ± 3.3		3.4 ± 3.4	
Puntuación MMSE**	27.7 ± 3.00		28.1 ± 1.81		27.0 ± 3.05	
Dominios cognitivos evaluados con la batería neuropsicológica Neuropsi						
Orientación (Neuropsi)	– 0.16 ± 1.5		0.12 ± 0.2		– 0.05 ± 1.1	
Atención†	– 0.20 ± 1.1		0.22 ± 0.8		– 0.41 ± 1.1	
Memoria visual†	– 4.42 ± 1.2		0.21 ± 0.75		0.33 ± 0.9	
Memoria verbal**	– 0.19 ± 1.1		0.10 ± 0.9		0.11 ± 0.9	
Lenguaje†	0.62 ± 1.0		– 0.12 ± 0.6		– 1.45 ± 0.7	
Escritura-lectura	0.03 ± 0.9		0.03 ± 1.0		– 0.25 ± 1.13	
Función conceptual†	– 0.10 ± 1.0		0.19 ± 0.8		– 0.60 ± 1.3	
Función motora	0.03 ± 1.0		0.04 ± 0.9		– 0.33 ± 1.3	

*p = 0.03, †p < 0.01, ‡p = 0.02, **p = 0.04. DE: desviación estándar; GDS: Escala de Depresión Geriátrica (GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale); MMSE: Mini-Examen del Estado Mental (Mini-Mental State Examination).

patrón cortical-subcortical con deficiencias en ciertos dominios como el aprendizaje, el retraso en la velocidad de procesamiento de la memoria, la atención, el procesamiento visuoespacial (lentitud psicomotora) y la disfunción motora.^{12,27-29} En la era de las TARc, si bien se han planteado sugerencias respecto a un cambio hacia un perfil más cortical en el caso de las formas más frecuentes de TNAV (es decir, deterioro neurocognitivo asintomático y trastorno neurocognitivo leve),^{12,28} la literatura sigue apuntando hacia un patrón mixto de características tanto corticales como subcorticales, con déficits predominantes en

funciones ejecutivas, de atención compleja y memoria de trabajo.^{12,30-34}

Nuestros resultados son consecuentes con la literatura sobre las tasas observadas de deterioro neurocognitivo asintomático y trastorno neurocognitivo leve, así como en los dominios cognitivos alterados que se han reportado. Sin embargo, su metodología añade información valiosa, puesto que distingue diferentes grupos de patrones cognitivos, y no un perfil “general” en las personas mayores con VIH y con TNAV, así como algunas características clínicas de dichos patrones. Queda por estudiar cuáles serían los correlatos

o impulsos de los grupos observados, dado que pueden haber sido influidos por diversos factores (socioeconómicos, relacionados con la edad, relacionados con el VIH, etcétera). Por ejemplo, como se señaló, el espectro de la disfunción ejecutiva revelado por las pruebas con las que se evaluó la memoria verbal y visual (que muestran alteraciones tanto en la atención selectiva como en la memoria de trabajo) apunta hacia patrones conocidos de deterioro cognitivo relacionado con el VIH. De hecho, en el grupo 1 se encontraron las personas con cursos más prolongados de la enfermedad y la mayor proporción de participantes con recuentos de células CD4+ más bajos. Por otro lado, lo que se puede destacar del grupo 3, por ejemplo, son las deficiencias en la función conceptual, la atención y el lenguaje.

Estas distinciones son importantes, puesto que muestran que se pueden encontrar diferentes patrones cognitivos en las personas mayores con VIH, como en el caso de las personas mayores con TNAV, y que dichos patrones pueden derivar de perfiles de comorbilidad individuales, incluidas las afecciones asociadas y no asociadas al VIH.²⁸ Esta es una noción importante al interpretar perfiles cognitivos, puesto que las personas mayores con VIH y TNAV también pueden presentar cambios asociados a padecimientos altamente prevalentes relacionados con la edad que repercuten en determinados dominios cognitivos.^{10,28,35,36}

Las principales limitaciones del presente trabajo estriban en su tamaño muestral relativamente pequeño, su naturaleza transversal, en que se trató de un estudio unicéntrico y en que incluyó a una población de una cohorte de individuos con un seguimiento estrecho, interesados en estudiar los determinantes de la discapacidad, y con la exclusión de enfermedades graves, lo cual puede representar un sesgo de selección y, por lo tanto, puede no ser representativo de la población general. Asimismo, las diferencias entre las puntuaciones de los dominios cognitivos afectados en los grupos pueden ser tan solo estadísticas. Un seguimiento longitudinal de la población estudiada puede ser de sumo interés, dado que ayudaría a determinar si un perfil en particular se asocia a una trayectoria cognitiva diferente o si existen otros factores específicos (es decir, el tiempo bajo tratamiento, nadir de CD4+, variables geriátricas), lo cual influiría diferencialmente en dichas trayectorias en los subgrupos. De igual manera, ayudaría a establecer si un subgrupo confiere un riesgo adicional o si se asocia al desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa con el paso del tiempo. No obstante, es

necesario destacar algunas fortalezas, en particular el enfoque de agrupamientos, el cual permitió establecer diferencias entre los perfiles cognitivos y las características clínicas de los participantes. Por otro lado, las aplicaciones traslacionales de este modelo pueden encontrar su lugar en la práctica clínica si estos resultados se replican en estudios longitudinales.

Conclusiones

Con el conocimiento de que el diagnóstico de TNAV sigue siendo clínico, y que ningún hallazgo paraclínico o radiológico explica su presencia, debemos esforzarnos por lograr la mejor caracterización posible del perfil cognitivo. En este sentido, también debemos ser conscientes de que probablemente no encontraremos un perfil cognitivo único o un patrón preciso de alteraciones en los adultos mayores con VIH o con TNAV, puesto que las trayectorias de envejecimiento individuales también influyen en dichos patrones. Finalmente, independientemente del perfil cognitivo, es necesario promover esfuerzos sistemáticos a fin de propiciar mejores trayectorias de envejecimiento cerebral en las personas mayores con VIH.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener intereses financieros, acciones o beneficios financieros directos derivados.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que para este estudio no se realizaron experimentos en humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en el artículo. El autor correspondiente está en posesión de ese documento.

Uso de inteligencia artificial para la generación de texto. Los autores declaran que no utilizaron ningún

tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito, ni para la creación de imágenes, gráficos, tablas o sus correspondientes pies de foto.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.M24000843. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. AID-Sino [Internet]. Ginebra, Suiza: People living with HIV—People aged 50 and over. [Consultado: 2023 Dic 23]. Disponible en: <https://aidsinfo.unaids.org>
2. Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(6):475-481. DOI: 10.1007/s11904-019-00464-3
3. Sheppard DP, Iudicello JE, Morgan EE, Kamat R, Clark LR, Avci G, et al. Accelerated and accentuated neurocognitive aging in HIV infection. *J Neurovirol.* 2017;23(3):492-500. DOI: 10.1007/s13365-017-0523-2
4. Center for Diseases Control. Announcement. Monitoring Selected National HIV Prevention and Care Objectives. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(29):794. DOI: 10.15585/mmwr.mm6629a6
5. Ávila-Funes JA, Belaunzarán-Zamudio PF, Tamez-Rivera O, Crabtree-Ramírez B, Navarrete-Reyes AP, Cuellar-Rodríguez J, et al. Correlates of prevalent disability among HIV-infected elderly patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(2):155-162. DOI: 10.1089/aid.2015.0171
6. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Seline O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology.* 2004;63(5):822-827. DOI: 10.1212/01.wnl.0000134665.58343.8d
7. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS.* 2004;18 Suppl 1:S79-S86. DOI: 10.1097/000002030-200401001-00012
8. Sheppard DP, Woods SP, Massman PJ, Gilbert PE. Frequency and correlates of subjective cognitive impairment in HIV disease. *AIDS Behav.* 2019;23(3):617-626. DOI: 10.1007/s10461-018-2297-9
9. Alisky JM. The coming problem of HIV-associated Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2007;69(5):1140-1143. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.02.030
10. Cysique LA, Brew BJ. Vascular cognitive impairment and HIV-associated neurocognitive disorder: a new paradigm. *J Neurovirol.* 2019;25(5):710-721. DOI: 10.1007/s13365-018-0706-5
11. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpilongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(2):174-182. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
12. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder-pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):234-248. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.27
13. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS.* 2007;21(14):1915-1921. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
14. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology.* 2006;66(9):1447-1450. DOI: 10.1212/01.wnl.0000210477.63851.d3
15. Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, Letendre S, Ellis RJ, Casaleto K, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):473-480. DOI: 10.1093/cid/ciu862
16. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology.* 2010;75(23):2087-2096. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d727
17. McArthur JC, Brew BJ. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS.* 2010;24(9):1367-1370. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283391d56
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res.* 1975;12(3):189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
19. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M, Lopez-Arango G, Uriel-Mendoza V. Neuropsychological test performance in illiterate subjects. *Arch Clin Neuropsychol.* 1998;13(7):645-660. DOI: 10.1093/arclin/13.7.645
20. Sacktor NC, Wong M, Nakasujia N, Skolasky RL, Selnnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS.* 2005;19(13):1367-1374.
21. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007;69(18):1789-1799. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
22. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):709-711.
23. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-65.
24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottsdiner J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146- M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
25. Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal.* 2007;52(1):258-271. DOI: 10.1016/j.csda.2006.11.025
26. Aung HL, Bloch M, Vincent T, Quan D, Jayewardene A, Liu Z, et al. Cognitive ageing is premature among a community sample of optimally treated people living with HIV. *HIV Med.* 2021;22(3):151-164. DOI: 10.1111/hiv.12980
27. Van Gorp WG, Mitrushina M, Cummings JL, Satz P, et al. Normal aging and the subcortical encephalopathy of AIDS: A neuropsychological comparison. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1989;2(1):5-20.
28. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2018;24(2):141-145. DOI: 10.1007/s13365-017-0556-6
29. McArthur JC, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol.* 2010;67(6):699-714. DOI: 10.1002/ana.22053
30. Woods SP, Dawson MS, Weber E, Grant I, Group HNRCH. The semantic relatedness of cue-intention pairings influences event-based prospective memory failures in older adults with HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;32(4):398-407. DOI: 10.1080/13803390903130737
31. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(2):152-168. DOI: 10.1007/s11065-009-9102-5
32. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011;17(1):3-16. DOI: 10.1007/s13365-010-0006-1
33. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol.* 2004;10(6):350-357. DOI: 10.1080/13550280490521078
34. Sacktor N, Robertson K. Evolving clinical phenotypes in HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(6):517-520. DOI: 10.1097/COH.0000000000000102
35. Fulop T, Witkowski JM, Bourgade K, Khalil A, Zerif E, Larbi A, et al. Can an infection hypothesis explain the beta amyloid hypothesis of Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci.* 2018;10:224. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00224
36. Milanini B, Valcour V. Differentiating HIV-associated neurocognitive disorders from Alzheimer's disease: an emerging issue in geriatric neuroHIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017;14(4):123-132. DOI: 10.1007/s11904-017-0361-0