



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DEL TRABAJO:

“Factores asociados a síntomas depresivos en adultos mayores con VIH”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

PRESENTA:

DR. LUIS ARNOLDO MUÑOZ NEVÁREZ

TUTOR:

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***“Factores asociados a síntomas depresivos en
adultos mayores con VIH”***

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
MÉDICO INTERNISTA Y EPIDEMIÓLOGO CLÍNICO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DRA. SARA GLORIA AGUILAR NAVARRO
MÉDICO INTERNISTA Y GERIATRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GERIATRÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
MÉDICO INTERNISTA Y GERIATRA
JEFE DEL SERVICIO DE GERIATRÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
IV. JUSTIFICACIÓN.....	12
V. OBJETIVOS.....	14
i. Objetivo general.....	14
ii. Objetivos específicos.....	14
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
i. Diseño del estudio.....	15
ii. Métodos.....	15
VII. RESULTADOS.....	18
VIII. DISCUSIÓN.....	24
IX. CONCLUSIONES.....	26
X. REFERENCIAS.....	27

I. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) representan un problema de salud mundial. El envejecimiento es una de las características actuales de esta pandemia. Los primeros casos de infección por VIH/sida se reportaron hace más de 30 años, por lo que el número de adultos mayores infectados ha aumentado progresivamente. Se estima que aproximadamente 30% de las personas que actualmente viven con infección por VIH/sida en los Estados Unidos tienen ≥ 50 años ⁽¹⁾. Se espera que para el año 2020, este grupo etario representará más del 50% de la población mundial viviendo con esta enfermedad ⁽²⁾.

Dados los múltiples cambios en aparatos y sistemas, así como los factores sociales y ambientales complejos asociados con la infección por VIH y su tratamiento, es razonable esperar que los síndromes geriátricos puedan ser comunes en personas viviendo con VIH, incluso a una edad relativamente joven en comparación a la tradicionalmente considerada como geriátrica. Varias condiciones médicas típicamente presentes en población geriátrica ahora están presentes en personas con infección por VIH de edad más joven, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, patología ósea y cáncer no-asociado a VIH ⁽³⁾. La mayoría de estas enfermedades relacionadas a la edad se asocian, en parte, a un estado inflamatorio crónico de bajo grado y a alteraciones en el sistema inmune, ambos descritos en el envejecimiento ^(4, 5). Similar al concepto de “*inflammaging*”, el concepto de “*inflammAIDS*” también ha sido descrito, propuesto como una de las fases avanzadas de la infección por VIH ⁽³⁾.

Dentro de los síndromes geriátricos más comunes, se encuentra la presencia de síntomas depresivos (como parte de un trastorno depresivo mayor o de depresión subsindrómica). La presencia de síntomas depresivos representa un problema de salud frecuente en el adulto mayor, puede ser crónico y con frecuencia discapacitante, capaz de afectar el curso de condiciones médicas subyacentes y obstaculizar la resolución o recuperación de las mismas ⁽⁶⁻¹⁰⁾. La sintomatología depresiva también es común en las personas que viven con infección por VIH/sida. Estudios realizados en esta población han demostrado que hasta un 40% de los pacientes ambulatorios tienen síntomas depresivos significativos ⁽¹¹⁾. La causa de la elevada prevalencia de depresión entre las personas que viven con VIH/sida sigue siendo incierta ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Cabe mencionar que la mayoría de estos informes sobre la prevalencia de depresión en adultos mayores viviendo con VIH/sida derivan de estudios en pacientes jóvenes viviendo en Estados Unidos y algunos otros países que no son necesariamente generalizables a la población geriátrica ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Hasta la fecha, existen escasos estudios de investigación que examinen la depresión en la población geriátrica viviendo con VIH/sida.

Conocer las características que rodean a la presencia de este síndrome geriátrico en esta población vulnerable podría ayudar en su detección y tratamiento temprano, así evitando desenlaces nocivos para la salud.

Debido a todo lo anterior, surge la inquietud de determinar los factores asociados a la presencia de sintomatología depresiva en adultos mayores con diagnóstico de infección por VIH/SIDA. Además, determinar si existe una asociación entre los marcadores de control de la enfermedad (carga viral detectable o bajo recuento de células CD4⁺) y la presencia de síntomas depresivos.

II. MARCO TEÓRICO

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) representan un problema de salud mundial. El envejecimiento es una de las características actuales de esta pandemia. Los primeros casos de infección por VIH/sida se reportaron hace más de 30 años y en la actualidad, gracias a las mejores opciones de tratamiento, la infección es una enfermedad crónica por lo que el número de adultos mayores infectados ha aumentado progresivamente. Aunque el envejecimiento es un proceso continuo y dinámico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la mayoría de referencias clínicas y geriátricas definen a la edad cronológica de 60 años como el “punto de corte” para catalogar a un individuo como adulto mayor o población geriátrica. En el caso de la infección por el VIH/sida, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos define como adultos mayores a aquellas personas con 50 años o más que portan el virus, esto debido a que originalmente los 50 años eran considerados el rango superior de edad entre personas con infección por VIH ⁽²⁰⁾.

Durante los últimos años alrededor del mundo se ha registrado un aumento progresivo de la edad media al diagnóstico de la infección por VIH. Este fenómeno se debe a muchos factores. En primer lugar, el aumento de la supervivencia de estos pacientes se volvió particularmente evidente después de la introducción de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) como el estándar de la atención de la infección por VIH. La disponibilidad de la TARGA ha modificado notablemente la historia natural de la infección por VIH, cambiándola de una enfermedad aguda-subaguda que invariablemente progresaba a etapas avanzadas y potencialmente letales, a una infección crónica controlable.

Por otra parte, también existe un incremento de casos de transmisión sexual entre individuos adultos mayores. Existe el concepto erróneo de que los adultos mayores no se encuentran en riesgo de adquirir VIH/SIDA, pero contraen, transmiten y viven con el virus y otras infecciones de transmisión sexual, en muchas ocasiones sin su conocimiento, esto es debido a falta de información adecuada sobre su salud sexual ⁽²¹⁾. Hay estudios que muestran que hombres y mujeres adultos tienen actividad sexual al menos una vez por semana identificándose factores de riesgo para el VIH/SIDA que incluyen múltiples parejas sexuales, parejas de alto riesgo, antecedente de transfusiones sanguíneas o el uso de drogas IV, así como el acceso fácilmente a fármacos que potencializan el desempeño sexual ⁽²²⁾. Además este grupo de población puede ser más vulnerables a contraer el VIH debido a ciertos cambios biológicos asociados al propio proceso de envejecimiento, diversos estudios refieren que las mujeres mayores son más vulnerables frente al VIH que los hombres, esto es debido a diversas causas como la disminución de los niveles bajos de estrógenos circulantes después de la menopausia lo que conduce a un epitelio vaginal más delgado y una disminución de la producción de moco, por lo que estos tejidos son más susceptibles a micro abrasiones que podrían facilitar la infección por VIH ⁽²³⁾, así como el cérvix puede presentar cambios

inmunológicos como la producción de factores inflamatorios que favorece la replicación del VIH ⁽²⁴⁾. Además, otras causas importantes del crecimiento del número de población en la infección por VIH en pacientes de edad superior a 50 años deben ser también tomadas en cuenta; personas que han sido recientemente viudas o divorciadas después de haber estado en una relación monógama a largo plazo, el tener una mala comprensión de riesgo para una enfermedad que a menudo perciben que afecta a las personas principalmente jóvenes o a homosexuales ⁽²⁵⁻²⁷⁾. De acuerdo con *National Survey of Sexual Health and Behavior* (2008) entre todas las personas americanas de 50 años o más, los condones no se utilizaron durante la mayor relación sexual reciente con el 91,5 % de parejas ocasionales, el 76,0 % de los amigos, el 69,6 % de los nuevos conocidos, y el 33,3 % de parejas sexuales transaccionales ⁽²⁸⁾.

Con base en lo anterior, se espera que la prevalencia de infección por VIH en la población geriátrica continúe en aumento. Las estimaciones actuales son que alrededor del 2% de los casos recién identificado se produce en sujetos de 65 años o más, y el 10 a 15% de los casos se trata de pacientes de 50 años o más ^(29, 30). El número acumulado de casos de sida entre los adultos estadounidenses mayores de 50 años de edad se ha quintuplicado en la última década; en el año 2000, los pacientes mayores de 50 años representaban el 15% de todos los casos de sida registrados en los Estados Unidos ⁽³¹⁾. Las cifras son similares en Francia: en 2003, 19% de los pacientes eran mayores de 50 años ⁽³²⁾. Desde 1981 hasta la fecha, 71,039 casos de sida se han registrado en España. De ellos, 5.135 (7%) corresponden a mayores de 50 años; la media de edad al momento del diagnóstico es de 40 años ⁽³³⁾. Registros italianos reportan 51,172 casos de sida acumulados al 31 de diciembre de 2002, con un aumento significativo de la edad media al diagnóstico (alrededor de 38 años en 2002, en comparación con 26 años en 1985) ⁽³⁴⁾. A partir de 2007, casi una de cada ocho personas que viven con VIH en África subsahariana fue de 50 años de edad y mayores ⁽³⁵⁾. Sudáfrica está envejeciendo a pesar de los impactos de la mortalidad por VIH en la población total ⁽³⁶⁾. Las estimaciones recientes para Sudáfrica predicen que la prevalencia del VIH en pacientes de edad mayores de 50 años casi se duplicará en los próximos 30 años del 9% que presentó en 2010 al 17% en 2040, mientras que la fracción de los pacientes infectados por VIH con 50 años o más se triplicará en el mismo período ⁽³⁷⁾. A pesar de esta evidencia emergente, todavía hay lagunas sustanciales en el conocimiento sobre las personas mayores de 50 años infectadas por el VIH.

Dados los múltiples cambios a los que se encuentra sujeto el ser humano a lo largo de su envejecimiento, así como los factores sociales y ambientales complejos asociados con la infección por VIH y su tratamiento, es razonable esperar que los síndromes geriátricos puedan ser comunes en personas viviendo con VIH, incluso a una edad relativamente joven en comparación a la tradicionalmente considerada como geriátrica. Varias condiciones médicas típicamente presentes en población geriátrica ahora están presentes en personas con infección por VIH de edad más joven, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, patología ósea y cáncer no-asociado a VIH³. La mayoría de estas enfermedades relacionadas a la edad se asocian, en parte, a un estado inflamatorio crónico de bajo grado y a alteraciones en el

sistema inmune, ambos descritos en el envejecimiento^(4, 5). Similar al concepto de “inflammaging”, el concepto de “inflammAIDS” también ha sido descrito, propuesto como una de las fases avanzadas de la infección por VIH⁽³⁻⁵⁾.

Estos conceptos tienen en común un estadio inflamatorio crónico asociado a cambios importantes en el funcionamiento del sistema inmunológico, similares a la inmunosenescencia descrita en el envejecimiento normal. El envejecimiento y la infección por VIH contribuyen a distintos cambios en la inmunidad celular y humoral. Ambos se caracterizan por citopenia de una o más líneas hematológicas. El compartimento hematopoyético en la médula ósea disminuye gradualmente con la edad y es sustituido por tejido adiposo⁽³⁸⁾. Este cambio estructural se encuentra probablemente asociado a cambios hormonales, como disminución en la producción de hormona de crecimiento^(39, 40). Además de lo anterior, el VIH ataca a las células en médula ósea, causando una función deficiente del estroma y alteración en sus factores hematopoyéticos de crecimiento⁽⁴¹⁾; por lo tanto, el adulto mayor con infección por VIH frecuentemente sufre displasia de células precursoras mieloides, eritroides y plaquetarias.

En el envejecimiento normal, la producción de interleucina-7 (IL-7) en médula ósea está disminuida^(42, 43). Esta citocina está involucrada en la proliferación de timocitos, la diferenciación y maduración de linfocitos T y B, así como la restauración de la cuenta de células T periféricas en personas infectadas por VIH⁽⁴⁴⁾. El timo es el órgano primario para maduración de células T, y con el envejecimiento, este sufre una importante disminución en su volumen, un incremento en la proporción de tejido epitelial y componentes perivasculares, así como una disminución en la producción de nuevos linfocitos^(45, 46). La atrofia del timo se asocia a un cambio de patrón de citocinas estimulantes al de citocinas supresoras⁽⁴⁷⁾, y puede revertirse por reemplazo de hormona del crecimiento⁽⁴⁰⁾. En los adultos mayores infectados por VIH, la involución del timo resulta en una menor producción de células vírgenes (*naïve*) y puede afectar la reconstitución de células T CD4⁺ durante la terapia antiretroviral^(48, 49); la restitución de hormona del crecimiento puede aumentar el volumen del timo e incrementar la cuenta de células T CD4⁺ vírgenes⁽⁵⁰⁾.

Otros estudios sugieren que es probable que el tejido linfoide asociado a mucosa intestinal (*gut-associated lymphoid tissue, GALT*) sufra cambios asociados al envejecimiento, ya que la inmunidad gastrointestinal contra algunos patógenos intestinales se encuentra reducida en el adulto mayor. El *GALT* también se ve profundamente afectado por la infección por VIH. El VIH se replica intensamente en este tejido, con una depleción rápida y masiva de las células T CD4⁺ de la lámina propia durante la infección aguda. La reconstitución inmune del tracto gastrointestinal posterior a la TARGA es pobre y ocurre a una velocidad mucho más lenta en comparación a aquella en sangre periférica^(1, 51).

Los macrófagos y neutrófilos parecen perder su capacidad microbicida con el envejecimiento. Similarmente, aquellas personas infectadas por VIH presentan una disminución significativa en la capacidad fagocítica y oxidativa de sus macrófagos, aparentemente mediada por la proteína Nef y relacionada a

supresión de células T CD4⁺ coexistente ^(52, 53). Las glicoproteínas de VIH gp120 y gp41 también ejercen actividad inhibitoria sobre la quimiotaxis monocítica y en la activación de quimiocinas ⁽⁵³⁾. Una consecuencia esperada con la interacción del envejecimiento e infección por VIH es una degeneración adicional en la función macrofagocítica. Además, los macrófagos ejercen un papel importante en la infección por VIH en mucosas, ya que actúan como un reservorio celular para virus y permiten la penetración y persistencia de VIH en el sistema nervioso central (SNC) a través de un mecanismo de caballo de Troya ^(54, 55). Es concebible que la mucosa envejecida facilite la infección por VIH, debido en parte, a una disfunción macrofagocítica.

En adultos mayores, los productos bacterianos, las citocinas y algunos mediadores inflamatorios como los lipopolisacáridos, la interleucina-2 (IL-2), el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocíticos (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*) y el factor estimulante de colonias granulocíticas (*granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*) son menos capaces de prevenir apoptosis de neutrófilos envejecidos posterior a su estimulación. En el adulto joven, estos mediadores inflamatorios son capaces de prevenir la apoptosis. Esta respuesta ayuda a garantizar un involucro continuo de los neutrófilos en el control de proliferación microbiana mientras otras células se dirigen al sitio comprometido. Los productos bacterianos, las citocinas y los mediadores inflamatorios como polisacáridos, IL-2, GM-CSF y G-CSF son menos capaces de prevenir apoptosis de neutrófilos envejecidos posterior a su estimulación ⁽⁵⁶⁾.

La inmunidad innata se encuentra igualmente afectada ante la infección por VIH y la senescencia. Existe un declive en la capacidad microbicida de macrófagos y neutrófilos, en la expresión monocítica de receptores de tipo Toll, en la producción de interleucina-12 (IL-12) por las células dendríticas y en la función de las células *natural killer* (NK), además de un incremento en la susceptibilidad de los neutrófilos a apoptosis ⁽⁵⁷⁻⁶³⁾.

Los adultos mayores exhiben una respuesta inmune humoral deficiente, dentro de la cual se describe una mayor proporción de células B exhaustas y anticuerpos con menor avidéz y especificidad ^(64, 65). Aunque la infección por VIH estimula el crecimiento de linfocitos B y su activación, existe una activación policlonal con respuesta con anticuerpos pobremente inducible ⁽⁶⁶⁾. Consecuentemente, la infección por VIH y el envejecimiento empeoran la inmunidad humoral de igual manera, predisponiendo al individuo a infecciones y a presentar una eficacia reducida a la vacunación.

Existen escasos estudios que analicen la presencia de síndromes geriátricos en las personas viviendo con infección por VIH, sin embargo, actualmente se reconoce que son prevalentes en esta población y que todos los cambios anteriormente mencionados juegan un papel importante en el origen de la multi-morbilidad que caracteriza a estos pacientes, incluyendo también a algunos síndromes geriátricos ^(67, 68). Dentro de los síndromes geriátricos más comúnmente descritos se encuentra la presencia de síntomas depresivos (como parte de un trastorno depresivo mayor o de depresión subsindrómica). La presencia de síntomas depresivos representa un problema de salud

frecuente en el adulto mayor, puede ser crónico y con frecuencia discapacitante, capaz de afectar el curso de condiciones médicas subyacentes y obstaculizar la resolución o recuperación de las mismas ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La sintomatología depresiva también es común en las personas que viven con infección por VIH/sida. La depresión es la complicación neuropsiquiátrica más común en los pacientes viviendo con VIH y limita significativamente la calidad de vida de estas personas ⁽⁶⁹⁾. A lo largo de los últimos 20 años, varios estudios han tratado de explorar la prevalencia de síntomas y trastornos depresivos, particularmente del trastorno depresivo mayor, en la población VIH positiva. En comparación con la población general y con sujetos VIH seronegativos comparables, la evidencia sugiere que la prevalencia de síntomas depresivos y depresión clínica es de dos a cuatro veces mayor en las personas viviendo con VIH. Estudios realizados en esta población han demostrado que hasta un 40% de los pacientes ambulatorios tienen síntomas depresivos significativos. La causa de la elevada prevalencia de depresión entre las personas que viven con VIH/SIDA sigue siendo incierta ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

A pesar de estimaciones actuales, la presencia de síntomas depresivos se encuentra desafortunadamente subdiagnosticada y subtratada en pacientes con infección por VIH y con sida ^(13, 73). Esto es algo que debería evitarse, ya que la coexistencia de síntomas depresivos en un paciente VIH positivo ha sido reconocida como un predictor de desenlaces clínicos negativos ⁽⁷⁴⁾. Se ha demostrado que este binomio puede reducir la adherencia farmacológica, la calidad de vida, el éxito terapéutico y la funcionalidad ^(75, 76), así como incrementar el riesgo de comorbilidades ^(77, 78). En algunos, pero no en todos los estudios, la depresión ha sido asociada con tasas inadecuadas de prescripción de terapia antiretroviral ⁽⁷⁹⁾. Además, independiente de comportamientos de no-adherencia ^(75, 80-82), estudios recientes han confirmado una correlación entre depresión y una cuenta menor de células T CD4⁺ y mayor carga viral en pacientes con VIH, prediciendo una peor progresión de su enfermedad y mortalidad ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

Por otro lado, estudios recientes también han demostrado que un diagnóstico y tratamiento apropiado de un trastorno depresivo mayor puede mejorar la adherencia a la terapia antiretroviral e incrementar el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida de los pacientes viviendo con VIH ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Existe evidencia científica para sustentar la existencia de vías causales para la relación entre infección por VIH y manifestar síntomas depresivos y, por lo tanto, un trastorno depresivo en alguno de sus espectros (depresión menor o mayor) ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. Las vías causales entre estas dos entidades son complejas, ya que los mecanismos subyacentes implicados incluyen factores biológicos y psicológicos, así como sociales, que probablemente interactúan entre ellos.

Existe un modelo biológico, basado en evidencia, que propone que la presencia de depresión en personas viviendo con VIH puede estar asociada a cambios neurobiológicos causados por la presencia viral persistente en el sistema nervioso central. Algunos grupos de investigadores han propuesto que el virus puede penetrar al sistema nervioso central poco después de la infección

sistémica inicial tomando ventaja de la migración de células mononucleares periféricas infectadas a través de la barrera hematoencefálica, de esta manera infectando astrocitos, oligodendrocitos y células progenitoras neuronales (llamada la teoría del “caballo de Troya”) ⁽⁹²⁻⁹³⁾.

Además, han sido descritos otros mecanismos neuroendócrinos, inmunoinflamatorios y monoaminérgicos que podrían predisponer al paciente con infección por VIH a desarrollar síntomas depresivos ⁽⁹⁴⁾. Estos mecanismos se encuentran en interrelación, causados directamente por efecto viral e indirectamente por estrés psicológico relacionado a un impacto psicosocial negativo por el diagnóstico de infección por VIH y pueden inducir actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y del sistema nervioso autónomo simpático, el cual activa células inmunológicas tanto en la circulación periférica como en sistema nervioso central ^(95, 96).

Estos cambios resultan en la activación prolongada de células del sistema inmunológico que se encuentran infectadas, siendo la causa principal de liberación de proteínas virales tóxicas y una liberación incrementada de citocinas inflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (INF- γ), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) ^(97, 98). Esto a su vez induce a las personas con infección por VIH a un “comportamiento de enfermedad crónica” (*chronic “sickness state behavior”*) caracterizado clínicamente por debilidad, apetito reducido, letargo, lentitud psicomotora, anhedonia, así como alteración en el estado de ánimo y la cognición ^(99, 100). Estudios de neuroimagen conducidos en personas con presencia de síntomas depresivos junto con el contexto demostrado de citocinas circulantes elevadas han revelado patrones de activación alterados en los ganglios basales y respaldan la hipótesis de que las citocinas pueden interferir con el funcionamiento de los ganglios basales, contribuyendo al desarrollo de síntomas depresivos y subsecuentemente al de un trastorno depresivo mayor ^(101, 102).

Por otra parte, estudios experimentales que se han enfocado en otros potenciales mecanismos que podrían tener un rol importante en este concepto de depresión inducida por inflamación en individuos VIH positivos han descrito que proteínas del VIH, incluyendo la glicoproteína 120 y proteína Tat, pueden activar a células gliales cerebrales y contribuir con mayor inflamación ^(103, 104).

Otros estudios han sugerido una hipótesis emergente que propone que las citocinas pro-inflamatorias podrían activar a una enzima degradante de triptófano y de esta manera, reducir la biodisponibilidad del triptófano, afectando la neurotransmisión serotoninérgica en el cerebro y llevando clínicamente al desarrollo de síntomas depresivos ^(97, 105).

Todos los hallazgos anteriores parecen ser respaldados por los resultados de un estudio reciente llevado a cabo en España con una muestra de 5,185 pacientes recientemente diagnosticados con infección por VIH, en el cual se encontró una prevalencia de depresión significativamente menor entre los sujetos bajo terapia antiretroviral, comparado contra aquellos vírgenes a este tratamiento ⁽¹⁰⁶⁾. El aparente efecto protector de la terapia antiretroviral contra la

depresión podría explicarse, con base a todo lo anterior, a la capacidad del tratamiento a desactivar el sistema inmunológico en pacientes infectados por VIH, reduciendo la activación de células inmunológicas y los niveles de citocinas. Sin embargo, es importante mencionar que esta hipótesis se encuentra actualmente bajo amplia discusión y otros estudios de menor proporción han encontrado resultados no concordantes ⁽¹⁰⁷⁾.

Además del modelo biológico previamente descrito, existe un modelo psicosocial predominante de manera más tradicional que ha atribuido la gran prevalencia de depresión en las personas con infección por VIH a la carga psicosocial asociada a vivir con una enfermedad amenazante a la vida y crónicamente discapacitante ⁽¹⁰⁸⁾. Las condiciones médicas, con posible discapacidad funcional acompañante que consecuentemente impacte la vida diaria y las relaciones interpersonales; la consciencia de padecer una enfermedad que puede ser controlada, más no curada; el estigma relacionado a una enfermedad de transmisión sexual, a comportamientos y estilos de vida de riesgo; la necesidad de una estricta adherencia a la terapia antiretroviral y la presencia de otras condiciones comórbidas y complicaciones de la infección por VIH son los problemas psicosociales más comúnmente relacionados esta enfermedad ⁽¹⁰⁹⁾.

Varios estudios se han enfocado en factores psicosociales que puedan tener un papel importante en el desarrollo de síntomas depresivos en la población VIH positiva. Se ha reportado que las personas viviendo con VIH pueden sufrir de distintos problemas psicosociales como aislamiento, falta de apoyo, discriminación, violencia, falta de sentimiento de esperanza y además, de abuso de sustancias ilícitas; cada uno de estos capaces de contribuir a un episodio de depresión. A pesar de amplias campañas de información conducidas a lo largo de los últimos 30 años, estudios recientes han demostrado que aún existe gran preocupación y estigma asociado a todos estos factores psicosociales ^(110, 111).

Al parecer existe amplia evidencia en la actualidad que respalda que el paciente viviendo con infección por VIH es propenso a desarrollar síntomas depresivos, y aquellos considerados en edad geriátrica no se encuentran exentos de este riesgo, principalmente debido a que se combinan factores asociados al envejecimiento normal con otros cambios sistémicos que si bien no forman parte del envejecimiento normal, pero acompañan al hecho de vivir de manera aguda o crónica con la presencia sistémica del VIH y se potencializan de manera adversa, haciendo propenso este síndrome geriátrico.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mejoría en la sobrevivencia de la población infectada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con acceso a la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA) ha conducido a un incremento en la prevalencia de la enfermedad y a una transformación epidemiológica actual⁽¹¹²⁾. Actualmente, el VIH ya no es considerada una enfermedad terminal, se ha transformado a una enfermedad crónica, lo cual ha favorecido que los individuos con VIH alcancen una mayor esperanza de vida media, con la aparición de un número mayor de sujetos enfermos que superan los 50 años⁽¹¹³⁾. Según los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos las personas de 55 años o más representaron el 24 % (288 700) de los 1.2 millones de personas que se estimaba que tenían la infección del VIH en los Estados Unidos en el 2012⁽¹¹⁴⁾.

En México, según el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA (CENSIDA), 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⁽¹¹⁵⁾. Además se proyecta que para el 2020 la población en este grupo de edad a nivel global representará más del 50% de la población con VIH/SIDA⁽¹¹⁶⁾.

Actualmente, se conoce que el incremento en la población de adultos mayores con VIH/sida será cada vez más numeroso por lo que existe una necesidad apremiante de mayor información sobre el comportamiento clínico de la infección por VIH/sida en los adultos mayores, sin embargo, existe poca información relacionada a síndromes geriátricos, incluyendo los síntomas depresivos y su espectro clínico de enfermedad (trastorno depresivo), debido a que estos adquieren una mayor importancia por las múltiples consecuencias y desenlaces de salud negativos a los que estos conllevan. La mayor parte de la investigación sobre la presencia de síntomas depresivos en personas viviendo con VIH se ha enfocado a aspectos epidemiológicos en población joven (menor a 50 años de edad), existen escasos e insuficientes estudios de esta índole en población geriátrica viviendo con VIH, más aún, se desconoce cuál es la incidencia de síntomas depresivos en la población mexicana con VIH/sida. Además, existe poca información sobre los factores que se encuentran relacionados con este síndrome geriátrico en este grupo de población.

La identificación, diagnóstico y tratamiento oportuno de los síntomas depresivos ha sido poco investigado en la práctica clínica en la población con VIH, mucho menos en población geriátrica. Se ha propuesto por recientes investigaciones que la identificación de estos síntomas con un tratamiento oportuno puede mejorar de manera importante algunos desenlaces de salud, como por ejemplo, la adherencia a la terapia antirretroviral, y por lo tanto, la posibilidad de una respuesta exitosa al tratamiento y control de la enfermedad, prolongando la sobrevivencia y calidad de vida, por lo que existe la necesidad de realizar investigaciones para conocer el impacto de los síntomas depresivos en la población de adultos mayores con VIH/sida y así poder encontrar factores

asociados que faciliten su identificación, que acompañen a este síndrome geriátrico y puedan obstaculizar su resolución, que potencialicen su efecto discapacitante o que ameriten de manejo conjunto para mejorar las condición global de salud, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y sus familias, así como generar un impacto positivo en los costos para la salud sobre el binomio de infección por VIH y trastorno depresivo.

IV. JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia que la sintomatología depresiva es común en las personas que viven con infección por VIH/SIDA. Sin embargo, la mayoría de estos informes derivan de estudios en Estados Unidos y no son necesariamente generalizables a la población mexicana. Hasta la fecha, no existen estudios de investigación que examinen la depresión en la población geriátrica mexicana viviendo con VIH/sida. De ser frecuente, habremos identificado una potencial intervención que podría favorecer el tratamiento adecuado de esta infección, con el fin de otorgar mayor sobrevida y calidad de vida.

Además de los beneficios directos en salud, el tratamiento apropiado de infección por VIH en adultos mayores podría otorgar beneficios directos e indirectos, como reducir morbilidad y mortalidad en este grupo etario. De igual manera, la salud del adulto mayor se podría asociar a beneficios económicos, directamente a través de participación laboral de los individuos tratados o indirectamente, al otorgarles funcionalidad, liberándolos de la necesidad de un cuidador.

El INCMNSZ es un hospital de tercer nivel con un departamento encargado en la atención de pacientes con VIH/SIDA, así como a aquellos catalogados como adultos mayores, por lo que los resultados obtenidos en esta investigación podrían beneficiar de manera significativa a nuestra población. De esta manera también se asegura la validez y confiabilidad de las mediciones obtenidas. En cuanto a la validez externa, los resultados obtenidos de este estudio pueden generar conductas aplicables a otras instituciones u hospitales con población similar, considerando que la infección por el VIH/sida es uno de los problemas de salud más importante en nuestro país.

Además, como resultado de los grandes cambios demográficos experimentados en México durante el siglo XX, la estructura por edad de la población está sufriendo cambios significativos; entre éstos destaca el inicio del proceso de envejecimiento demográfico que se expresa como un incremento relativo y absoluto de la población en edades avanzadas. En la actualidad, de acuerdo con los resultados del último recuento censal por INEGI, en el país residen 97.5 millones de personas. De éstas, alrededor de 3.7 millones son mujeres de 60 años o más y 3.3 millones son hombres en este mismo tramo de edad. Según CENSIDA en su último registro del 2014, el 63.8% de los casos de infección por VIH corresponde a adultos de 30 años y más ⁽¹¹⁷⁾. Es posible que una parte significativa de ese porcentaje corresponda a las personas mayores de 50 años. Con el incremento constante de la población geriátrica en nuestro país, es altamente probable que cada vez nos enfrentemos de manera más frecuente con pacientes en quienes coexistan edad avanzada e infección por VIH, no solamente en Institutos y unidades de servicios de salud como a la que pertenecemos, sino a lo largo de todo el país y en diferentes niveles de atención.

Se espera obtener información clínica que permita reconocer factores asociados a la presencia de sintomatología depresiva en adultos mayores con

diagnóstico de infección por VIH/sida. Se espera encontrar una asociación inversa entre los marcadores de control de la enfermedad (carga viral detectable o bajo recuento de células CD4) y la presencia de síntomas depresivos. De igual manera, se espera encontrar que la presencia de síntomas depresivos en adultos mayores con infección por VIH/sida se asocia a una adherencia subóptima al tratamiento antirretroviral, y por tal motivo, a mayor comorbilidad, disfuncionalidad, menor calidad de vida, y en general, mayor frecuencia de eventos y desenlaces adversos o indeseados. De ser así, se habrá identificado una potencial intervención que podría favorecer el tratamiento adecuado de esta infección, con el fin de otorgar mayor sobrevida y calidad de vida.

Además de los beneficios directos en salud, el tratamiento apropiado de infección por VIH en adultos mayores podría otorgar beneficios directos e indirectos, como reducir morbilidad y mortalidad en este grupo etario. Además de la gran utilidad previamente descrita, su aplicabilidad radica en que la detección de estos factores se lleva a cabo por medio de herramientas clínicas, sin tecnología costosa fuera del alcance del trabajador de la salud. La coexistencia de estas entidades es un problema de salud actual, no solamente en nuestro medio, sino, en el mundo entero.

V. OBJETIVOS

i. General:

- a. Determinar los factores asociados a la presencia de sintomatología depresiva en una cohorte de adultos mayores con diagnóstico de infección por VIH/sida atendidos en la consulta externa del departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

ii. Específicos:

- a. Establecer la prevalencia de síntomas depresivos en los adultos mayores con infección por VIH/sida que son atendidos en la consulta externa del departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- b. Determinar si existe una asociación entre los marcadores de control de la enfermedad (carga viral detectable o bajo recuento de células CD4) y la presencia de síntomas depresivos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

i. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio transversal, observacional y descriptivo que incluyó a sujetos de ≥ 50 años con infección por VIH tratados por la consulta externa del departamento de Infectología de un hospital universitario de tercer nivel en Ciudad de México. Los participantes potenciales fueron identificados a través de una base de datos preexistente de pacientes con VIH/sida, así como por la agenda de citas a la consulta externa de VIH/sida. Los participantes fueron reclutados durante marzo de 2013 hasta febrero de 2016. Los pacientes elegibles debían tener un diagnóstico confirmatorio de infección por VIH. Fueron excluidos aquellos pacientes con algún diagnóstico de enfermedad neuropsiquiátrica (esquizofrenia, trastorno bipolar, etc.) a excepción de trastorno depresivo menor o mayor, así como aquellos con diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor (demencia). Se invitó a los sujetos a participar en el estudio de manera voluntaria por medio de un consentimiento informado que se entregaba personalmente al finalizar su cita programada en la consulta externa de la clínica de VIH. A todos los participantes se les realizó una evaluación geriátrica integral llevada a cabo por personal capacitado empleando un método estandarizado. El protocolo de este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética del Instituto.

Criterios de inclusión:

Paciente con diagnóstico de VIH/sida que cuente con valoración geriátrica integral por parte del Departamento de Geriatria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de alguna otra enfermedad neuropsiquiátrica distinta al trastorno depresivo, ya sea menor (subsindrómico) o mayor.

Criterios de eliminación:

Ninguno.

ii. Métodos:

Síntomas depresivos

Fueron determinados por medio de la versión reducida 15 ítems de la Escala de Depresión Geriátrica (GDS-15), que ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de síntomas depresivos en población geriátrica en contexto/escenario clínico y de investigación. Se consideró la presencia de estos con un puntaje mayor a 5 puntos ^(118 – 120).

Variables sociodemográficas

Las variables sociodemográficas incluyeron edad, género, estado civil y nivel educacional.

Variables de salud

Se interrogó a todos los participantes sobre el diagnóstico previo de diabetes, hipertensión, dislipidemia, cáncer, infarto de miocardio, isquemia/hemorragia cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis o enfermedad renal crónica. La presencia de cada una de estas enfermedades se sumó para obtener un puntaje de 0 a 12, donde un mayor puntaje indica mayor comorbilidad crónica. Se buscó en el expediente de cada participante el antecedente de un evento definitorio de sida (si o no). El índice de masa corporal [IMC = peso (kg)/estatura (m²)] fue calculado a partir de mediciones directas. El antecedente de tabaquismo y consumo de alcohol (previo, actual, nunca) también se indagó.

Variables geriátricas

Se evaluó discapacidad por medio de la escala de Lawton y Brody, la cual evalúa actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD). Los participantes respondieron si eran capaces o no de llevar a cabo ocho tareas: el uso de un teléfono, ser responsables de su propia medicación, manejo de dinero, usar el transporte público o privado, realizar compras, limpieza, cocinar y lavar la ropa. Para evaluar dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) se utilizó el índice de Barthel (que determina el grado de dependencia para bañarse, vestirse, la transferencia de la cama a la silla, subir escaleras, ir al baño, la continencia y alimentación). La movilidad fue determinada por medio de la escala de Rosow-Breslau, la cual evalúa la capacidad de realizar actividades tales como subir y bajar escaleras, caminar más de 500 metros y si realiza trabajo pesado en casa. Los participantes fueron considerados con la discapacidad respectiva si referían ser incapaces de realizar una o más actividades en cada dominio. Se utilizó el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (puntaje de 0 a 30) para evaluar el desempeño cognitivo global ⁽¹²¹⁾, se consideró como un desempeño cognitivo anormal o alterado ante un puntaje de <24 puntos. La presencia de fragilidad fue determinada por medio de la evaluación de la velocidad de la marcha para recorrer 4 metros, la fuerza de prensión de la mano por dinamometría, la tasa de actividad física determinada por el cuestionario PACE (Physician-based Assessment and Counseling for Exercise) y con las preguntas “¿ha sentido que todo lo que hace requiere de un gran esfuerzo?” y “¿ha sentido que no puede seguir adelante?” para determinar fatiga.

Variables de VIH/sida

Se tomó la determinación más cercana al momento de realizar la evaluación geriátrica integral como la cuenta de CD4⁺ actual. La cuenta actual de CD4⁺ se manejó como una variable continua y también como una binaria (<200 células/mL como punto de corte). Todas las cuentas de linfocitos T CD4⁺ incluidas en este estudio eran determinaciones recientes (no más de 1 mes). Además, los valores nadir de CD4⁺ (la determinación más baja registrada) fueron considerados para el análisis. La carga viral se midió utilizando

tecnología Roche Amplicor o PCR de tiempo real Abbot con un límite mínimo de detección de <40 o <20 copias/mL, respectivamente. Los niveles de ARN viral fueron incluidos como una variable binaria (indetectable vs detectable). La determinación de niveles de ARN viral más cercana (no mayor a 1 mes) al momento de la evaluación geriátrica integral fue la considerada para el análisis. Además, se incluyeron como variables continuas el tiempo desde el diagnóstico de VIH y bajo terapia antiretroviral, ambas en años.

Análisis estadístico

Se describieron las variables utilizando medias aritméticas y desviaciones estándar o frecuencias y proporciones. Se compararon las características entre aquellos con o sin síntomas utilizando las pruebas X^2 , prueba exacta de Fisher o T de Student según la más apropiada. Se crearon modelos de regresión logística univariado y multivariado para encontrar aquellas variables asociadas de manera independiente con la presencia de síntomas depresivos. El análisis estadístico se realizó por medio del software SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, versión 20.0).

VII. RESULTADOS

Se evaluaron 184 pacientes con infección por VIH/SIDA de ≥ 50 años de edad, de los cuales el 83.2% fueron hombres y la edad media fue de 59 ± 7 años. Del total de la muestra, 22 pacientes (12%) cursaron con síntomas depresivos. El 69.6% de los pacientes fueron solteros, el 26.1% de la muestra total reportó antecedente de consumo de alcohol, mientras que el 21.3% reportó consumo de tabaco. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el consumo de estas sustancias entre personas con presencia de síntomas depresivos y en aquellas sin síntomas. En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de la muestra.

En cuanto a las variables relacionadas con la infección por VIH y sida, se detectó un conteo de células $CD4^+ < 200/mm^3$ en el 11.4% de la población, mientras que el 12% contaba con una carga viral detectable y el 32.2% de los pacientes tenían antecedente de haber cursado por lo menos con una infección oportunista. Respecto a las variables de índole geriátrica, cuarenta y ocho pacientes (26.1%) fueron catalogados como dependientes con base al índice de Barthel, el 17.9% presentó discapacidad determinada por medio de la escala de Lawton, mientras que el 46.7% cursó con inmovilidad determinada por la escala de Rosow-Breslau y un 12% cumplió características clínicas compatibles con el fenotipo de fragilidad.

Tabla 1. Variables sociodemográficas

VARIABLES	Total muestra n=184 (%)	Síntomas depresivos (%) n= 22 (12)	Sin síntomas depresivos (%) n= 162 (88)	Valor de p
Edad, media (DE)	59 (± 7)	60.36	58.81	0.63
Género (Hombre)	153 (83.2)	17 (77.3)	136 (84)	0.54
Solteros	128 (69.6)	16 (72.7)	112 (69.1)	0.73
Consumo de alcohol	48 (26.1)	5 (22.7)	43 (26.5)	0.70
Consumo de tabaco	39 (21.3)	4 (19.0)	35 (21.6)	0.99

Tabla 2. Variables de salud

Variable	Total muestra N= 184	Con síntomas depresivos (%) N=22 (12)	Sin síntomas depresivos (%) N=162 (88)	Valor de p
Diabetes	36(19.6)	4 (18.2)	32 (19.8)	0.562
Hipertensión arterial sistémica	61 (33.2)	7(31.8)	54(33.3)	0.887
Dislipidemia	105 (57.1)	10 (45.5)	95(58.6)	.241
Cáncer (no asociado a sida)	15 (8.2)	2 (9.5)	13 (8)	0.535
Cardiopatía isquémica	9 (4.9)	3 (13.6)	6 (3.7)	0.078
Evento vascular cerebral	5 (2.7)	2 (9.1)	3(1.9)	0.109
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8 (4.3)	2 (9.1)	6 (3.7)	0.245
Virus Hepatitis C	7 (4.3)	0	7 (4.8)	0.415

Hepatitis crónica	2 (1.1)	0	2 (1.2)	0.775
Osteoartritis	15 (8.2)	2 (9.1)	13 (8)	0.559
Osteoporosis	16 (.7)	1(4.5)	15 (9.3)	0.403
Enfermedad renal crónica	17 (9.2)	4 (18.2)	13 (8)	0.127

Tabla 3. Variables geriátricas

Variables	Total muestra n=184 (%)	Síntomas depresivos (%) n= 22 (12)	Sin síntomas depresivos (%) n= 162 (88)	Valor de p
Dependencia por índice de Barthel (<100)	48 (26.1)	7 (31.8)	41 (25.3)	0.51
Discapacidad por escala de Lawton	33 (17.9)	7 (31.8)	26 (16.0)	0.08
Inmovilidad por escala de Rosow-Breslau	86 (46.7)	17 (77.3)	69 (42.6)	0.002
Fragilidad	12 (6.5)	2 (9.1)	10 (6.2)	0.01

Tabla 4. Variables de VIH/sida

Variables	Total muestra n=184 (%)	Síntomas depresivos (%) n= 22 (12)	Sin síntomas depresivos (%) n= 162 (88)	Valor de p
Antecedente de infección oportunista	57 (32.2)	11 (52.4)	46 (29.5)	0.03
CD4 ⁺ <200 cel/mm ³	21 (11.4)	3 (13.6)	18 (11.1)	0.72
Carga viral (RNA) detectable	22 (12)	3 (13.6)	19 (11.7)	0.73

Al realizar un análisis de regresión logística univariado, los factores asociados de manera individual a la presencia de síntomas depresivos fueron la presencia de inmovilidad determinada por la escala de Rosow-Breslau, $p=0.004$, OR 4.58 (IC 95% 1.61 – 13.02), así como fragilidad, $p=0.003$, OR 1.91 (IC 95% 1.25 – 2.91) y presentar un bajo desempeño cognitivo determinado por un puntaje < 24 en MMSE, $p=0.001$, OR 6.36 (IC 2.15 – 18.85).

Tabla 4. Análisis de regresión logística univariado

Variables	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (años)	1.30	0.97 - 1.09	0.335
Escolaridad (años)	0.96	0.88 - 1.04	0.295
Número de enfermedades crónicas	1.05	0.78 - 1.42	0.742
Número de fármacos	0.99	0.93 - 1.07	0.970
Alcoholismo	0.81	0.28 - 2.34	0.703
Tabaquismo	0.85	0.27 - 2.70	0.788

Discapacidad \geq 1 ABVD (Barthel)	1.38	0.52 - 3.61	0.515
Discapacidad \geq 1 AIVD (Lawton)	2.44	0.91 - 6.57	0.077
Discapacidad \geq 1 Movilidad (Rosow-Breslau)	4.58	1.61 - 13.02	0.004
MMSE \leq 24 puntos	6.36	2.15 - 18.85	0.001
Fragilidad (puntaje)	1.91	1.25 - 2.91	0.003
Tiempo del diagnóstico de VIH (años)	1.05	0.98 - 1.12	0.175
Tiempo en tratamiento con TARAA (años)	1.04	0.96 - 1.12	0.359
Carga viral actual	1.19	0.32 - 4.40	0.796
Cuenta de CD4 ⁺ \leq 200	1.26	0.34 - 4.69	0.727

Se utilizaron estas últimas variables para construir un modelo de regresión logística multivariado con el fin de identificar los factores asociados de manera independiente a la presencia de síntomas depresivos. Finalmente, la inmovilidad por escala de Rosow-Breslau, p 0.003, OR 5.50 (IC 95% 1.79 – 16.85), y un pobre desempeño cognitivo (puntaje $<$ 24 en MMSE), p = 0.001, OR 8.24, (IC 95% 2.48 – 27.40) se asociaron de manera independiente a la presencia de síntomas depresivos.

Tabla 5. Análisis de regresión logística multivariado

Variables	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
MMSE < 24 puntos (vs. > 24)	8.24	2.48 – 27.40	0.001
Discapacidad (\geq 1) en movilidad (Rosow-Breslau)	5.50	1.79 – 16.85	0.003

OR = Odds ratio

IC = Intervalo de confianza

MMSE = *Mini-Mental State Examination*

VIII. DISCUSIÓN

En este estudio en adultos mayores con infección por VIH/SIDA se encontró una prevalencia de síntomas depresivos del 12%. La presencia de inmovilidad (determinada por la escala de Rosow-Breslau), presentar alteración cognitiva por MMSE y un mayor tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH se asoció de manera independiente con la presencia de síntomas depresivos. No se encontró ninguna asociación entre las cuentas de linfocitos CD4⁺ y de carga viral con la presencia de estos síntomas.

La prevalencia de síntomas depresivos reportada en este estudio es menor a la descrita por estudios previos que incluyeron exclusivamente adultos mayores. Se han reportado tasas con rangos amplios, desde el 1 al 48% en adultos VIH positivos, sin embargo, en población geriátrica, la prevalencia reportada ha sido mucho menor, entre un 5 a 10%. Sin embargo, prevalencias más elevadas han sido reportadas (Carmo Filho et al, 27.7%). La asociación de síntomas depresivos con marcadores propios de la enfermedad, cuenta de linfocitos CD4⁺ y de carga viral, ha sido controversial. Pocos estudios han demostrado una asociación entre una menor cuenta de células CD4⁺ y una carga viral elevada, lo que algunos investigadores han atribuido a la depresión como un factor importante en el uso y adherencia a la terapia antiretroviral. En este estudio no se encontró ninguna asociación entre la presencia de síntomas depresivos y estos marcadores de control de la enfermedad.

La prevalencia de discapacidad observada fue de 26.1% para las ABVD, mientras que para las AIVD fue de 17.9% y de 46.7% para inmovilidad. Es generalmente comprendido que las personas que se encuentran con un estado de salud física pobre son más propensas a experimentar depresión ⁽¹²²⁾. La coexistencia de discapacidad, inmovilidad y depresión ha sido reconocida en varios estudios transversales, y usualmente se considera que es debido a la carga de enfermedades crónicas y discapacidad subsecuente que surja un problema de ánimo ⁽¹²³⁾. La asociación opuesta, es decir, si la depresión conlleva a mayor riesgo para discapacidad física e inmovilidad es algo menos claro y requiere investigación longitudinal cuidadosa para distinguir depresión que preceda a discapacidad física de, por otro lado, depresión que pueda ser subsecuente a la presencia de discapacidad. Investigar esto ha sido difícil, especialmente porque se requiere de estudios longitudinales de duración sustancial para estar seguros que el investigador no está simplemente observando la coincidencia de enfermedad crónica y ánimo deprimido ^(122, 123). Los resultados de varios estudios prospectivos sugieren que la depresión clínicamente significativa (trastorno depresivo mayor, depresión menor o subsindrómica) pueden afectar subsecuentemente la salud física o limitar la recuperación de una discapacidad física ⁽¹²²⁾. Los mecanismos por los cuales la depresión podría generar limitación en la movilidad no se comprenden completamente y podrían involucrar una combinación de factores incluyendo comorbilidad física, deterioro cognitivo o limitaciones sensoriales y otros factores biológicos; además, varios mecanismos de comportamiento también podrían explicar el riesgo de inmovilidad asociado con depresión incluyendo una motivación alterada y menor apego a cualquier tipo de tratamiento médico ^(123 - 125).

La depresión y el trastorno neurocognitivo tienen una relación compleja y bidireccional. El deterioro cognitivo es común durante un síndrome depresivo en adultos jóvenes y mayores, usualmente persiste después de la respuesta a antidepresivos y se asocia a peores desenlaces a corto y largo plazo ⁽¹²⁶⁾. En la actualidad han surgido una cantidad considerable de estudios clínicos que sugieren que esta asociación incrementa el riesgo de progresión de trastorno neurocognitivo menor (deterioro cognitivo leve) a un trastorno neurocognitivo mayor (demencia), tanto de etiología degenerativa (enfermedad de Alzheimer) como de tipo vascular ^(126, 127). Además, existe evidencia de que el trastorno depresivo mayor en personas con infección por VIH puede asociarse a cambios neurobiológicos causados por la presencia persistente del virus en el sistema nervioso central (SNC). Algunos investigadores proponen que el virus puede penetrar al SNC incluso poco después de la infección sistémica inicial gracias a la migración de células hematológicas mononucleares periféricas infectadas a través de la barrera hemato-encefálica, así infectando astrocitos, oligodendrocitos y células neuronales progenitoras ⁽¹²⁸⁾.

Por último, es de esperarse que a un mayor tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH en un adulto mayor incrementa la posibilidad de presentar algún trastorno del ánimo, principalmente trastorno depresivo y trastorno generalizado de ansiedad, como ha sido demostrado previamente por otros investigadores ^(129, 130). La relación entre depresión e infección por VIH es extremadamente compleja. La depresión puede ser un factor de riesgo para infección por VIH, facilitando la transmisión viral, así como una consecuencia de la infección por VIH. Muchos factores pueden estar implicados en el desarrollo de depresión clínica en el adulto mayor que cursa con infección por VIH: cambios neurobiológicos relacionados con la presencia persistente del virus en el sistema nervioso central, como reacción al estigma social, a disfunción sexual, a la resiliencia y duelo de cursar con esta enfermedad crónica y el concepto fatalista al que se le asocia, así como a los efectos adversos de la terapia antiretroviral o la presencia de comorbilidades ⁽¹³¹⁾.

Los profesionales de la salud que se dedican a los cuidados y tratamiento de los adultos mayores con infección por VIH deben tener presente que los síntomas depresivos pueden representar una barrera a una terapia antiretroviral exitosa y la reconstitución inmune. Ya que el tratamiento antidepresivo ha demostrado ser efectivo en pacientes con infección por VIH, los siguientes hallazgos refuerzan la necesidad de realizar escrutinio de manera intencionada y tratar los síntomas del trastorno depresivo mayor entre la creciente población geriátrica con infección por VIH.

IX. CONCLUSIONES

La prevalencia de síntomas depresivos en la población de adultos mayores con infección por VIH/sida de este estudio fue de 12%. La presencia de inmovilidad y un mal desempeño cognitivo en la evaluación geriátrica integral fueron factores independientemente asociados con la presencia de síntomas depresivos. No hubo asociación entre la presencia de estos síntomas con la cuenta de células CD4⁺ o la carga viral positiva.

Aunque algunos investigadores han llegado a un acuerdo sobre una alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes VIH positivos (40 – 42% en promedio), las tasas de prevalencia difieren ampliamente en los diferentes estudios existentes. Varias razones pueden explicar la gran variabilidad de resultados: muestras de pacientes seleccionadas de diferentes subpoblaciones específicas en riesgo para infección por VIH, diferentes técnicas de detección y diagnóstico, varias herramientas de valoración para síntomas depresivos con diferentes puntos de corte, pequeños tamaños de muestra y grupos controles inadecuados.

A pesar de lo anterior, se puede concluir que la relación entre la depresión clínica y la infección por VIH es extremadamente compleja. La presencia de síntomas depresivos puede representar un factor de riesgo para infección por VIH, facilitando la transmisión viral, así como una consecuencia de la enfermedad como tal. Muchos factores pueden estar implicados en el desarrollo de síntomas depresivos en las personas con infección por VIH: cambios neurobiológicos relacionados con la persistente presencia viral en el sistema nervioso central, la reacción al estigma social, al duelo con el prospecto de enfermedad y muerte, a los efectos adversos de la terapia antiretroviral y a las comorbilidades.

De igual manera, la prevalencia de síntomas depresivos en los adultos mayores viviendo con VIH es significativa, independientemente de la fase de la enfermedad, lo que sugiere la necesidad de un monitoreo clínico y búsqueda dirigida de estos síntomas en esta población, además, debe promoverse la mejoría del estado funcional así como evaluar la función cognitiva por su potencial efecto sobre la sintomatología depresiva y sus consecuencias nocivas sobre la salud.

X. REFERENCIAS

1. Effros RB, RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47 (4): 542-553
2. Gebo KA, Justice A. HIV infection in the elderly. *Curr Infect Dis Rep*. 2009; 11(3): 246-54.
3. Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives. *Immunol Lett*. 2014; 161:184-8.
4. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev*. 2007; 65:173-6.
5. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz.)* 2016; 64: 111-126.
6. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1228-36.
7. Chachamovich E, Fleck M, Laidlaw K, et al. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist*. 2008; 48:593–602.
8. Borson S, Barnes RA, Kukull WA, Okimoto JT, Veith RC, Inui TS, Carter W, Raskind MA. Symptomatic depression in elderly medical outpatients. Prevalence, demography, and health service utilization. *J Am Geriatr Soc*. 1986 May;34(5):341-7.
9. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, Wyse BW, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jun;57(6):601-7.
10. Wells KB, Stewart A, Hays RD et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262:914–919.
11. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jan;17(1):530.
12. Judd F, Komiti A, Chua P, Mijch A, Hoy J, Grech P, Street A, Lloyd J, Williams B. Nature of depression in patients with HIV/AIDS. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Sep;39(9):826-32.
13. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. Falling through the cracks: the gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment, and response in HIV care. *AIDS*. 2012 Mar 13;26(5):656-8.
14. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health patients. *BMC Psychiatry*. 2013 Jan 23;13:35.
15. Katz MH, Douglas JM Jr, Bolan GA et al. Depression and use of mental health services among HIV-infected men. *AIDS Care* 1996; 8:433–442.
16. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M et al. Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153:1430–1437.

17. Costelloe S, Kempainen J, Brion J, MacKain S, Reid P, Frampton A, Rigsbee E. Impact of anxiety and depressive symptoms on perceptions of stigma in persons living with HIV disease in rural versus urban North Carolina. *AIDS Care*. 2015;27(12):1425-8.
18. Carmo Filho Ad, Fakoury MK, Eyer-Silva Wde A, Neves-Motta R, Kalil RS, Ferry FR. Factors associated with a diagnosis of major depression among HIV-infected elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 May-Jun;46(3):352-4.
19. Judd F, Mijch A, McCausland J, Cockram A. Depressive symptoms in patients with HIV infection: a further exploration. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1997; 31:862–868.
20. Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS among persons aged 50 and older: CDC HIV/AIDS facts. 2011, Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
21. Patterson P. Adultos mayores y VIH. *Rev Geriatria Clín*. 2014; 8(4): 94-98.
22. Haines J. Revisiting HIV/AIDS. *Can Nurse*. 2000; 96 (2): 3.
23. Meditz A, Moreau K, MaWhinney S. et al. CCR5 expression is elevated on endocervical CD4+ T cells in healthy postmenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59(3):221–228
24. Rollenhagen C, Asin S. Enhanced HIV-1 replication in ex vivo ectocervical tissues from post-menopausal women correlates with increased inflammatory responses. *Mucosal Immunol*. 2011; 4(6):671–681
25. Levy JA, Ory MG, Crystal S. HIV/AIDS interventions for midlife and older adults: current status and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33(2): S59–S67
26. Savasta AM. HIV: associated transmission risks in older adults—an integrative review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2004; 15(1):50–59
27. Henderson SJ, Bernstein LB, George DM, Doyle JP, Paranjape AS, Corbie-Smith G. Older women and HIV: how much do they know and where are they getting their information? *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(9):1549–1553
28. Schick V, Herbenick D, Reece M. et al. Sexual behaviors, condom use, and sexual health of Americans over 50: implications for sexual health promotion for older adults. *J Sex Med*. 2010; 7(5):315–329
29. Linsk, N.L., HIV among older adults: age specific issues in prevention and management. *AIDS Read*. 2000; 10: 430–440.
30. Butt, A.A., Dascomb, K.K., DeSalvo, K.B., Bazzano, L., Kissinger, P.J., Szerlip, H.K. Human immunodeficiency virus infection in elderly patients. *S. Med. J*. 2001; 94: 397–400.
31. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS cases in adolescents and adults, by age—United States, 1994–2000. *HIV/AIDS Surveill Suppl Rep* 2003; 9: 1–24.
32. Delfraissy J. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004, p. 284. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2004.
33. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Informe Semestral no. 1, Año 2005.
34. Italia. Decreto Ministeriale 31 marzo 2008. Istituzione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 175, 28 luglio 2008*.

Available from: <http://www.normativasanitaia.it/jsp/dettaglio.jsp?aggiornamenti=&attoCompleto=si&id=26058&page=news&sett&anno=null>; last visited 07/09/2009.

35. Negin J, Cumming RG. HIV infection in older adults in sub-Saharan Africa: extrapolating prevalence from existing data. *Bull World Health Organ.* 2010; 88:847–853.
36. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population prospects: the 2010 revision. New York, New York: United Nations, 2011.
37. Hontelez JA, Lurie MN, Newell ML, Bakker R, Tanser F, Barnighausen T, et al. Ageing with HIV in South Africa. *AIDS.* 2011; 25:1665–1667.
38. Compston, J.E. Bone marrow and bone: a functional unit. *J. Endocrinol.* 2002;173 (3): 387–394.
39. Lamberts, S.W., van den Beld, A.W., van der Lely, A.J. The endocrinology of aging. *Science.* 1997; 278 (5337): 419–424.
40. French, R.A., et al. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. *Endocrinology.* 2002;143 (2): 690–699.
41. Isgro, A., et al. Immunodysregulation of HIV disease at bone marrow level. *Autoimmun. Rev.* 2005; 4 (8): 486–490.
42. Kang, I., et al. Age-associated change in the frequency of memory CD4+ T cells impairs long term CD4+ T cell responses to influenza vaccine. *J Immunol.* 2004; 173 (1): 673–681.
43. Tsuboi, I., et al. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp Biol Med.* (Maywood) 2004; 229 (6): 494–502.
44. Beq, S., Delfraissy, J.F., Theze, J. Interleukin-7 (IL-7): immunefunction, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential. *Eur. Cytokine Netw.* 2004; 15 (4): 279–289.
45. Steinmann, G.G. Changes in the human thymus during aging. *Curr. Top Pathol.* 1986; 75, 43–88.
46. Aw, D., Silva, A.B., Palmer, D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007; 120 (4): 435–446.
47. Gruver, A.L., Hudson, L.L., Sempowski, G.D. Immunosenescence of ageing. *JPathol.* 2007; 211 (2): 144–156.
48. Douek, D.C., et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* 1998; 396 (6712): 690–695.
49. Casau, N.C. Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (6): 855–863.
50. Napolitano, L.A., et al. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS.* 2002; 16 (8): 1103–1111.
51. Brenchley, J.M., Douek, D.C. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol.* 2008; 1 (1): 23–30.
52. Torre, D., et al. Impaired macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9 (5): 983–986.

53. Noursadeghi, M., Katz, D.R., Miller, R.F. HIV-1 infection of mononuclear phagocytic cells: the case for bacterial innate immune deficiency in AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6 (12): 794–804.
54. Crowe, S., Zhu, T., Muller, W.A., 2003. The contribution of monocyte infection and trafficking to viral persistence, and maintenance of the viral reservoir in HIV infection. *J Leukoc Biol*. 74 (5), 635–641.
55. Orenstein, J.M., 2001. The macrophage in HIV infection. *Immunobiology*. 2004 (5), 598–602.
56. Plackett, T.P., et al. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol*. 2004; 76 (2): 291–299.
57. Gomez, C.R., Boehmer, E.D., Kovacs, E.J. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2005; 17 (5): 457–462.
58. Butcher, S.K., et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol*. 2001; 70 (6): 881–886.
59. Panda, A., et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol*. 2009; 30 (7): 325–333.
60. Renshaw, M., et al., Cutting edge: impaired toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol*. 2002; 169 (9): 4697–4701.
61. Agrawal, A., et al. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway. *J Immunol*. 2007; 178 (11): 6912–6922.
62. Della Bella, S., et al. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol*. 2007; 122 (2): 220–228.
63. Mantegani, P., et al. Perturbation of the natural killer cell compartment during primary human immunodeficiency virus 1 infection primarily involving the CD56(bright) subset. *Immunology*. 2009.
64. Weksler, M.E., Szabo, P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol*. 2000; 20 (4): 240–249.
65. Lange, C.G., et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2003; 17 (14): 2015–2023.
66. Moir, S., Fauci, A.S. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (4): 235–245.
67. Ávila-Funes JA, Belaunzarán-Zamudio PF, Tamez-Rivera O, et al. Correlates of prevalent disability among HIV-infected elderly patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(2): 155–162.
68. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:161–167.
69. Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf*. 2011; 34(8):623–39.
70. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:725–30.

71. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(8):721–8.
72. Nacher M, Adriouch L, Godard Sebillotte C, Hanf M, Vantilcke V, El Guedj M, et al. Predictive factors and incidence of anxiety and depression in a cohort of HIV-positive patients in French Guiana. *AIDS Care*. 2010; 22(9):1086–92.
73. Asch SM, Kilbourne AM, Gifford AL, Burnam MA, Turner B, Shapiro MF, et al. HCSUS consortium. Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? *J Gen Intern Med*. 2003; 18(6): 450–60.
74. Mayston R, Kinyanda E, Chishinga N, Prince M, Patel V. Mental disorder and the outcome of HIV/AIDS in low-income and middle-income countries: a systematic review. *AIDS*. 2012; 26 Suppl 2: S117–35.
75. Carrico AW, Bangsberg DR, Weiser SD, Chartier M, Dilworth SE, Riley ED. Psychiatric correlates of HAART utilization and viral load among HIV-positive impoverished persons. *AIDS*. 2011; 25(8): 1113–8.
76. Sumari-de Boer IM, Sprangers MA, Prins JM, Nieuwkerk PT. HIV stigma and depressive symptoms are related to adherence and virological response to ART among immigrant and indigenous HIV infected patients. *AIDS Behav*. 2012; (16): 1681 – 9.
77. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992; 14(4): 237–47.
78. Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, et al. Association between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*. 2013; 27(17): 2735–48.
79. Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012; 201(6): 435–43.
80. Bouhnik AD, Préau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005; 10(1): 53–61.
81. Ammassari A, Antinori A, Aloisi MS, Trotta MP, Murri R, Bartoli L, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV infected persons. *Psychosomatics*. 2004; 45(5): 394–402.
82. Kleeberger CA, Buechner J, Patella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral medications in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS*. 2004; 18(4): 683–8.
83. Alciati A, Gallo L, Monforte AD, Brambilla F, Mellado C. Major depression-related immunological changes and combination antiretroviral therapy in HIV-seropositive patients. *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22(1): 33–40.
84. Leserman J. HIV disease progression: depression, stress and possible mechanisms. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3): 295–306.
85. Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med*. 2008; 70(5): 539–45.
86. Coleman SM, Blashill AJ, Gandhi RT, Safren SA, Freudenreich O. Impact of integrated and measurement based depression care: clinical experience in an HIV clinic. *Psychosomatics*. 2012; 53(1): 51–7.

87. Tsai AC, Weiser SD, Peterson ML, Ragland K, Kushel MB, Bangsberg DR. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67 (12): 1282–90.
88. Chen WT, Shiu CS, Yang JP, Simoni JM, Fredriksen-Goldsen KI, Lee TS, et al. Antiretroviral therapy (ART) side effect impacted on quality of life, and depressive symptomatology: a mixed-method study. *J AIDS Clin Res*. 2013; 4: 218.
89. Owe-Larsson B, Säll L, Salamon E, Allgulander C. HIVinfection and psychiatric illness. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2009; 12(2): 115–28.
90. Del Guerra FB, Fonseca JLI, Figueiredo VM, Ziff EB, Konkiewitz EC. Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immuno-inflammatory, monoaminergic, neurodegenerative, and neurotropic pathways. *J Neurovirol*. 2013; 19: 314–27.
91. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of neuroimmunity and neurodegeneration associated with HIV-1 infection and AIDS. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006; 1(2): 138–51.
92. Gendelman HE, Lipton SA, Tardieu M, Bukrinsky MI, Nottet HS. The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leukoc Biol*. 1994; 56(3): 389–98.
93. Lawrence DM, Durham LC, Schwartz L, Seth P, Maric D, Major EO. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human brain-derived progenitor cells. *J Virol*. 2004; 78(14): 7319–28.
94. Del Guerra FB, Fonseca JLI, Figueiredo VM, Ziff EB, Konkiewitz EC. Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immuno-inflammatory, monoaminergic, neurodegenerative, and neurotropic pathways. *J Neurovirol*. 2013; 19: 314–27.
95. Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*. 2010; 6(3): 205–12.
96. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(5): 495–502.
97. Danzter R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1): 46–56.
98. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008; 214(2):231 – 41.
99. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010; 9(3): 155–61.
100. Readler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24(6): 519–25.
101. Capuron L, Pagnosi G, Demetrasvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(11): 2384–92.
102. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(11): 1022–9.
103. Barack O, Goshen I, Ben-Hur T, Weidenfelt J, Taylor AN, Yirmiya R. Involvement of brain cytokines in the neurobehavioral disturbances induced by HIV-1 glycoprotein 120. *Brain Res*. 2002; 933(2): 98–108.

104. Lawson MA, Kelley KW, Dantzer R. Intracerebroventricular administration of HIV-1 Tat induces brain cytokine and indoleamine 2,3-dioxygenase expression: a possible mechanism for AIDS comorbid depression. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(8): 1569–75.
105. Danzter R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(3): 426–36.
106. Gutiérrez F, García L, Padilla S, Alvarez D, Moreno S, Navarro G, et al. Risk of clinically significant depression in HIV-infected patients: effect of antiretroviral drugs. *HIV Med*. 2014; 15(4): 213–23.
107. Zhang L, Yang D, Zhao HX, Han N, Xiao J, Chen YF, et al. Assessment on depressive status and the therapeutic effects of highly active antiretroviral therapy among anti-HIV-1(+) population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2013; 34(5): 461–3.
108. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust*. 2009; 190: S54–60.
109. Golub SA, Gamarel KE, Rendina HJ. Loss and growth: identity processes with distinct and complementary impacts on well-being among those living with chronic illness. *Psychol Health Med*. 2013; 19(5): 572–9.
110. Schuster RM, Gonzalez R. Substance abuse, hepatitis C, and aging in HIV: common cofactors that contribute to neurobehavioral disturbances. *Neurobehav HIV Med*. 2012; (4):15–34.
111. Grassi L, Righi R, Makoui S, Sighinolfi L, Ferri S, Ghinelli F. Illness behaviour, emotional stress and psychosocial factors among asymptomatic HIV-infected patients. *Psychother Psychosom*. 1999; 68(1): 31–8.
112. Pérez JL, Moore RD. Greater effect of Highly Active Antiretroviral therapy on survival in people aged 50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 212–218
113. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013; 382 (9903):1525-1533.
114. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS among persons aged 50 and older: CDC HIV/AIDS facts. 2015, Washington, DC: US Department of Health and Human Services
115. SS/DGE. Registro Nacional de Casos de SIDA. Datos a diciembre de 2011. SS/CENSIDA
116. Effros RB, RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47 (4): 542-553
117. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de Sida: Actualización al 30 de septiembre de 2014 (CENSIDA). Available at www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_3er_trim_2014_.pdf. Accessed April 30, 2016.
118. Yesavage JA. Geriatric Depression scale. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:709–711.
119. Leshner ELAU, Berryhill JS. Validation of the Geriatric Depression Scale-Short Form among inpatients. *J Clin Psychol* 1994; 50:256-260.
120. Alden D, Austin C, Sturgeon R. A correlation between the Geriatric Depression Scale long and short forms. *J Gerontol* 1989; 44:124-125.

121. Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
122. Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, et al. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol* 1986; 124:372-88.
123. Gurland BJ, Wilder DE, Berkman C. Depression and disability in the elderly: reciprocal relations and changes with age. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1988; 3:163-79.
124. Cronin-Stubbs D, de Leon CF, Beckett LA, Field TS, Glynn RJ, Evans DA. Six-year effect of depressive symptoms on the course of physical disability in community-living older adults. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 13;160(20):3074-80.
125. Belkin GS, Fleishman JA, Stein MD, Piette J, Mor V. Physical symptoms and depressive symptoms among individuals with HIV infection. *Psychosomatics* 1992; 33:416–427.
126. Ferrando S, Evans S, Goggin K, Sewell M, Fishman B, Rabkin J. Fatigue in HIV illness: relationship to depression, physical limitations, and disability. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60:759–764.
127. Griffin KW, Rabkin JG, Remien RH, Williams JB. Disease severity, physical limitations and depression in HIV infected men. *Journal of Psychosomatic Research* 1998; 44:219–227.
128. Koenig AM, DeLozier IJ, Zmuda MD, et al. Neuropsychological functioning in the acute and remitted states of late-life depression. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 175–185.
129. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44:2029–2040.
130. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 17 doi: 10.1002/gps.4406. [Epub ahead of print]
131. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:725-730.