



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Capacidad discriminativa de la escala MoCA
para deterioro cognitivo en pacientes VIH**

Alumno: María del Carmen Hernández Murciano

Tutor: Enrique Bernal Morell

Curso: 2018-1019

RESUMEN

Introducción: Con la introducción de la terapia antirretroviral se ha producido un cambio en la forma en la que el VIH afecta a nivel cognitivo, disminuyendo las formas graves, como la demencia asociada al VIH, y aumentando las formas leves e intermedias. Son diversas las herramientas que se han empleado como pruebas de cribado de estas alteraciones cognitivas. La escala de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) podría ser una alternativa adecuada para la identificación precoz en consulta del deterioro neurocognitivo en pacientes con infección por VIH.

Hipótesis y objetivo: La hipótesis de nuestro estudio se basa en la utilidad de la escala MoCA como herramienta de cribado para detectar alteraciones neurocognitivas en los pacientes con infección por VIH. El objetivo principal es la evaluación de la capacidad discriminativa de la escala MoCA para la detección de alteraciones neurocognitivas en dichos pacientes.

Diseño: Se trata de un estudio observacional transversal con componente analítico. Se seleccionan pacientes con infección por VIH procedentes de las consultas de Enfermedades Infecciosas. A estos pacientes se les realizará una evaluación neuropsicológica completa, después de la realización de las pruebas MoCA y minimal (MMSE), así como se recogerán una serie de datos socioepidemiológicos, antecedentes personales y en relación con la infección VIH. Se analizarán dichos datos, valorando la capacidad discriminativa del test MoCA mediante los cálculos de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos y el cálculo del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC.

Ámbito: Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Palabras clave: VIH, deterioro cognitivo, escala MoCA.

ABSTRACT

Introduction: The introduction of antiretroviral therapy has changed the neurological effects of HIV, decreasing serious entities, such as HIV-associated dementia, and increasing mild and intermediate neurocognitive impairment. There are several tools that have been used as a screening test for these cognitive disorders. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) could be an adequate alternative for early identification in consultation of cognitive impairment in patients with HIV infection.

Hypothesis and objectives: The hypothesis of our study is based on the utility of the MoCA scale as a screening tool to detect cognitive impairment in patients with HIV infection. The main objective is the evaluation of the discriminative capacity of the MoCA scale for the detection of neurocognitive disorders in these patients.

Design: This is a cross-sectional observational study with analytical components. Patients with HIV infection from Infectious Disease Department are selected. These patients will be analyzed with a complete neuropsychological evaluation after the MoCA and minimal tests (MMEE), as well as a series of socioepidemiological data, personal history and variables related to HIV infection. This data will be analyzed, assessing the discriminative capacity of the MoCA test with sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and calculating the area under the curve (ABC) of the ROC curve.

Scope: Infectious Diseases Department of the Reina Sofía University General Hospital of Murcia.

Key words: HIV, cognitive impairment, MoCA scale.

Índice

INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Diseño del estudio:	10
Lugar:.....	10
Tiempo de ejecución:.....	10
Sujetos:.....	10
Variables a estudio:	11
Recogida de variables:	14
Tamaño muestral y análisis de datos:.....	15
Dificultades y limitaciones:	17
ASPECTOS ÉTICOS.....	18
PLAN DE TRABAJO	19
Equipo investigador:.....	19
Experiencia del equipo investigador:	19
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	21
PRESUPUESTO.....	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	27
ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	27
ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS	33
ANEXO 3: ESCALA MoCA	37
ANEXO 4: MINIMENTAL STATE EXAMINATION (MMSE).....	38
ANEXO 5: PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN. (ejemplo de tipo de pruebas del estudio neuropsicológico).....	39

INTRODUCCIÓN

A. Descripción del problema.

Gracias a la terapia antirretroviral combinada, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes VIH ha aumentado considerablemente. Sin embargo, el perfil de comorbilidades asociadas ha cambiado y en el momento actual predominan patologías como son los eventos cardiovasculares, neoplasias no asociadas a sida, alteraciones óseas, alteraciones hepáticas, renales y los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (1-4).

Los trastornos neurocognitivos son especialmente importantes pues merman la calidad de vida de estos pacientes, se han asociado a abandono del tratamiento, riesgo de caídas, mayor riesgo de fracaso y en algunos estudios mayor mortalidad. Es por ello necesario que se haga un diagnóstico precoz y se pueda administrar de un tratamiento adecuado que si no evite, al menos minimice, su repercusión.

B. Estado actual de la cuestión.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus, subgrupo de los retrovirus, que surgió hace más de 30 años. El virus se caracteriza por el efecto directo que produce a nivel del sistema inmune celular a través del agotamiento de los linfocitos CD4 infectados. El VIH alcanza el sistema nervioso central (SNC) en las primeras semanas tras la infección, generando desde ese momento un estado de infección e inflamación persistente con amplios efectos a cualquier nivel (cerebro, médula espinal o nervios periféricos). Esta afectación puede ser tanto directa por el efecto del propio virus como indirecta, es decir, mediante infecciones oportunistas o neoplasias secundarias al estado de inmunosupresión (1-4).

En 1996, se introduce la terapia antirretroviral combinada (TAR) y, con ello, se produce un descenso en la mortalidad de los pacientes VIH y una disminución de la incidencia de infecciones oportunistas. Desde el punto de vista neurológico, con la llegada de estos tratamientos se produce una disminución de la prevalencia e incidencia de la demencia asociada a VIH, en algunas series un 1,5- 2% de prevalencia (5, 6), oscilando en la era pre-TAR entre un 10 y un 15%. Este descenso de la prevalencia de demencia asociada a VIH se acompaña de

la aparición de un amplio espectro de alteraciones cognitivas de menor gravedad, que se describirán posteriormente. En el estudio observacional realizado por Heaton et al. en 2010, se calculó que aproximadamente un 52% de los participantes tenían deterioro cognitivo con mayor o menor grado de afectación, presentando tasas más altas aquellos con mayor carga de comorbilidad (1, 6-9).

En la era pre-TAR, las manifestaciones clínicas eran las propias de la demencia subcortical con retraso motor y cognitivo. Con la llegada de los nuevos tratamientos, se produjo una mejora notable en las tareas motoras, observándose una afectación más cortical. Un estudio de cohortes ha demostrado que en la era pre-TAR predominaban déficits a nivel de las habilidades motoras, de la velocidad cognitiva y fluencia verbal, mientras que las dificultades en la memoria y función ejecutiva predominan en la era post-TAR. Esto supone un cambio en el patrón de afectación cognitiva, siendo más parecido a los trastornos degenerativos como el Alzheimer que a la demencia asociada al VIH, suponiendo un reto diagnóstico (1,7).

En 1991, el grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó una primera nomenclatura de las manifestaciones neurológicas del VIH. Desde ese momento, de la propia demencia asociada a VIH se fue separando otra entidad en la que las alteraciones cognitivas eran menores y no interferían con las actividades de la vida diaria.

En 2007, un grupo de expertos internacionales, actualizó la nomenclatura y definió el síndrome de deterioro cognitivo asociado al VIH (HAND, HIV-associated neurocognitive disorder), el cual se puede clasificar en tres niveles:

- Alteración cognitiva asintomático (ANI, asymptomatic neurocognitive impairment)
- Trastorno cognitivo leve (MND, mild neurocognitive disorder)
- Demencia asociada a VIH (HAD, HIV-associated dementia)

Es criterio diagnóstico para cualquiera de estas entidades que el empeoramiento cognitivo se mantenga en el tiempo, es decir, debe de estar presente durante al menos un mes. Por otro lado, hay que descartar que las alteraciones cognitivas no se deban a otra causa que las justifique como enfermedades neurológicas previas, trastornos psiquiátricos o consumo de tóxicos (4, 10).

Tanto ANI como MND se definen como la alteración de dos o más dominios neurocognitivos con una o más desviaciones estándar debajo de la media. Con dominios entendemos atención/memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora. La diferencia fundamental entre ambas es el grado de afectación en las actividades de la vida diaria, de manera que la ANI no interfiere y la MND presenta una leve-moderada interferencia sobre ellas (4,10).

En un trabajo realizado por Cysique et al. 2012, se estudió el impacto de HAND en los pacientes, encontrándose repercusiones adversas en la adherencia a la medicación, la calidad de vida, el empleo y el riesgo de mortalidad (11).

A lo largo de los últimos 20 años, se han descrito una serie de factores de riesgo para el desarrollo de HAND entre ellos se encuentran la edad (5, 12-14), el recuento de células CD4 de nadir inferior (5, 6, 12, 15), el síndrome metabólico (16), la depresión (13, 17), la coinfección con el VHC (14, 18), la raza afroamericana (13), falta de adherencia al tratamiento (12) y el nivel educativo (12-14). Sólo un estudio hasta la fecha sugiere la relación entre la coinfección con el VHB y el desarrollo de alteraciones cognitivas en los pacientes VIH (5).

Como se ha comentado previamente, ANI define un trastorno asintomático y sin repercusión para el paciente. Es, además, la forma más frecuente de HAND en las distintas serie analizadas, oscilando entre 30-33% (5, 6), en alguna serie como la de Bloch et al. 2016 con menor prevalencia (15%) (19). La importancia de esta entidad radica en su conversión a formas de HAND sintomáticas y con repercusión para el individuo, presentando de dos a seis veces más probabilidades que un individuo sin ANI (20).

Cysique et al. en 2012, relacionó el impacto de HAND con una serie de consecuencias negativas para el paciente como la falta de adherencia al tratamiento, peor la calidad de vida, repercusión negativa en el empleo o aumento del riesgo de mortalidad (11). Ante esta circunstancia se planteó la necesidad de una detección temprana de estos trastornos, de manera que se pudiera ofrecer al paciente el mejor abordaje posible de la forma más precoz. Como se ha comentado anteriormente, la forma más inicial es la ANI y, dado que se manifiesta de forma asintomática, se considera un reto para el clínico detectar la patología a este nivel.

La herramienta “*gold estandar*” para el diagnóstico del trastorno cognitivo es el estudio neuropsicológico integral. Siendo los principales inconvenientes de estos estudios el tiempo

que se emplea para su realización, la necesidad de personal formado (neuropsicólogos) o los costes económicos adicionales que acarrearán. Es por ello que precisan de una herramienta de cribado accesible para el clínico, que permita dirigir los recursos para el diagnóstico de HAND a las personas con mayor riesgo de desarrollar esta complicación. Gran parte de la investigación en los últimos años va dirigida a intentar solucionar este problema.

La escala de demencia del VIH (con siglas en inglés HDS), es la herramienta de detección a la que se hace referencia con más frecuencia. Esta prueba valora items como la velocidad motora (alfabeto escrito cronometrado), memoria (recuperación de cuatro palabras a los 5 minutos), praxis de construcción (tiempo de copia del cubo) y funciones ejecutivas (prueba parcial de errores antisacádicos). El HDS ha sido validado como un instrumento de detección sensible y bien tolerado para la demencia en pacientes VIH (21). No obstante, la sensibilidad es pobre para las formas de deterioro más leve (22).

Sobre HDS se realizaron una serie de modificaciones para permitir su aplicación en cualquier individuo independientemente de su cultura o idioma. Como resultado se obtuvo la escala de demencia internacional de VIH (IHDS), no requiriendo para su realización el conocimiento del inglés, estudios de educación secundaria o cualquier tipo de material adicional, ideal para zonas con recursos limitados. Sin embargo, como limitación destaca su limitada utilidad para detectar formas leves de deterioro cognitivo. (23-26)

Otras escalas como el Examen Mini Mental (MMSE) se han empleado como herramienta de cribado. El MMSE es el test que se emplea habitualmente en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no prueba la función ejecutiva ni la habilidad motora, siendo muy pobre para la valoración de la afectación subcortical. Existe amplia evidencia de que las escalas HDS e IHDS presentan mayor sensibilidad y especificidad que la MMSE, prefiriendo su uso sobre esta (25, 27-29)

En nuestro estudio proponemos el uso de la escala de Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) como herramienta de screening (30). Esta escala fue concebida para la detección de disfunciones cognitivas leves y examina aspectos corticales y subcorticales como: atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. Para su realización se necesitan aproximadamente diez minutos. La máxima puntuación obtenida es 30, considerándose normal por una puntuación igual o superior a 26. Varios grupos de investigación han empleado el test MoCA para el cribado de alteraciones

cognitivas en pacientes VIH con resultados dispares; resultados de sensibilidad que varían entre 60-80% y de especificidad en torno a 70-80% (31-34).

C. Justificación del interés científico del tema elegido.

En resumen, a lo largo de las dos últimas décadas se ha producido un aumento del conocimiento del HAND y las repercusiones del mismo a largo plazo. Numerosos esfuerzos han sido destinados a la búsqueda de una herramienta de cribado para esta patología, siendo la más conocida y ampliamente usada el HSD e IHSD. No obstante, su sensibilidad y especificidad son pobres para las formas más leves de HAND, siendo estas las que más interesa detectar en un cribado.

La escala MoCA al estar diseñada para detección de alteraciones cognitivas leves puede ser una alternativa útil a las escalas utilizadas, siendo escasa la evidencia actual de esta herramienta de evaluación cognitiva.

HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis sería: la escala MoCA es un método de cribado válido para evaluar la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con infección por VIH en la población del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Estudiar y determinar la capacidad discriminativa de la escala de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) para el deterioro cognitivo en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral estable en las consultas de infecciosas del área del Hospital Reina Sofía mediante el empleo del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC.

Objetivos Secundarios:

1. Establecer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la escala MoCA a detectar deterioro cognitivo.
2. Analizar y cuantificar la prevalencia de deterioro mediante el empleo de la escala MoCA.

3. Comparar las características clínico-epidemiológicas de pacientes con y sin deterioro cognitivo, según MoCA.
4. Estudiar la prevalencia de deterioro cognitivo severo (puntuación MoCA inferior a 20) y evaluar los factores asociados.
5. Determinar el mejor punto de corte de la escala MoCA para predecir HAND.
6. Estudiar la capacidad discriminativa del test MMSE y compararlo con la escala MoCA.
7. Describir las características clínico-epidemiológicas de una cohorte de pacientes VIH positivos en tratamiento antirretroviral (TAR) estable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio observacional transversal, descriptivo con componentes analíticos.

Lugar:

Se estudiarán pacientes de las consultas específicas semanales de VIH (martes) del Hospital Reina Sofía de Murcia.

Tiempo de ejecución:

Se propone una duración inicial aproximada de dos años, del 1 de enero de 2020 hasta el 1 de enero de 2022.

Sujetos:

Se reclutará una muestra de pacientes pertenecientes al área VII de la Región de Murcia durante los años 2020-2022 teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con infección por VIH mayores de 18 años seguidos en las consultas de enfermedades infecciosas y en tratamiento con TAR estable (al menos durante 6 meses) en los años 2020 y 2022.

- Con capacidad de leer y escribir.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no reciben TAR.
- Diagnóstico de demencia asociada a VIH severa.
- Enfermedades oportunistas que puedan interferir en los resultados de los test cognitivos.
- Enfermedades psiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia) o depresión.
- Discapacidad intelectual.
- Antecedentes de enfermedad neurológica no asociada al VIH: accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad de Alzheimer...
- Antecedentes médicos, no neurológicos, susceptibles de provocar deterioro neurológico.

Variables a estudio:

La variable principal de nuestro estudio es la puntuación obtenida en la escala MoCA. La puntuación máxima que se puede obtener con dicho test es 30, considerándose normal si esta es igual o mayor de 26. Valores por debajo de 26 deben orientar a alteración cognitiva. Se trata de una variable cualitativa ordinal, pues se puntúa de 0 a 30.

Variables secundarias:

En base a la revisión bibliográfica realizada se seleccionaron una serie de variables que se consideran de interés para el estudio. Dichas variables se pueden clasificar en: variables sociodemográficas, variables de riesgo cardiovascular, otras variables y variables relacionadas con VIH.

1. Variables sociodemográficas:

- *Edad*, variable cuantitativa continua, expresada en años.
- *Sexo*, variable cualitativa nominal dicotómica (0 = Mujer, 1 = Hombre).
- *Nivel educativo*, variable nominal no dicotómica (1 = Educación primaria, 2 = Educación secundaria, 3 = Educación universitaria).

2. Variables de riesgo vascular:

- *HTA*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Diabetes Mellitus*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Dislipemia*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Tabaquismo*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Alcohol*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Otras drogas*, variable nominal no dicotómica (0 = No, 1 = cocaína, 2 = heroína, 3 = cannabis, 4 = otros).

3. Otros antecedentes personales de interés:

- *Antecedentes de enfermedad vascular: IAM, Ictus previo o claudicación intermitente.* Todas ellas variables nominales dicotómicas (No = 0, Si = 1).
- *Antecedentes infecciosos: VHC, VHB, Lúes y/o TBC.* Todas ellas variables nominales dicotómicas (No = 0, Si = 1).
- *Antecedentes neuropsiquiátricos: Depresión, esquizofrenia y traumatismo craneoencefálico previo.* Todas ellas variables nominales dicotómicas (No = 0, Si = 1).
- *Enfermedades médicas relacionadas con alteraciones cognitivas: hipotiroidismo y déficit vitamina B12.* Ambas variables nominales dicotómicas (No = 0, Si = 1).

- *Depresión según prueba Beck*: variable nominal no dicotómica (No depresión = 0-13, depresión leve = 14-19, depresión moderada = 20-28, depresión grave = 29-63).
- *Puntuación MMSE*: variable nominal dicotómica (Puntuación menor de 24 = 0, Puntuación igual o mayor de 24 = 1).

4. Variables relacionadas con el VIH:

- *Vía de transmisión del virus*, variable nominal no dicotómica (0= Desconocida, 1= Sexual, 2 = ADVP, 3= Parenteral no ADVP)
- *Prácticas Sexuales*, variable nominal no dicotómica (0= Heterosexual, 1= Homosexual, 2= Bisexual, 3 = Transexual).
- *Carga viral (CV) actual*, variable cuantitativa continua.
- *Nadir de CD4, definido como el recuento más bajo de CD4 que se haya contabilizado*, variable cuantitativa continua.
- *Recuento total de cifras de CD4 actual*, variable cuantitativa continua.
- *Recuento total de cifras de CD8 actual*, variable cuantitativa continua.
- *Ratio CD4/CD8*, variable cuantitativa continua.
- *Carga viral (CV) actual*, variable cuantitativa continua.
- *Tratamiento antirretroviral (TAR) actual con Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTI)*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Tratamiento antirretroviral (TAR) actual con Inhibidores de la Integrasa*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).
- *Tratamiento antirretroviral (TAR) con Inhibidores de la Proteasa, en algún momento del curso de la infección*, variable nominal dicotómica (No = 0, Si = 1).

- *Tiempo de evolución del VIH, definido como el tiempo desde el diagnóstico del VIH hasta la fecha de nuestro estudio, variable cuantitativa continua expresada en meses.*
- *Tiempo sin tratamiento, definido como el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del primer régimen de tratamiento antirretroviral (TAR), variable cuantitativa continua expresada en meses.*

Recogida de variables:

En el Hospital General Universitario Reina Sofía existen consultas específicas de VIH, de estas consultas se obtendrá la población para el estudio. Se seleccionaran los pacientes mediante un muestreo no probabilístico consecutivo. En la consulta de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro hay, aproximadamente, 450 pacientes VIH positivos en tratamiento antirretroviral y se precisan unos 100 pacientes para completar el estudio.

Se ofrecerá a los pacientes la posibilidad de participar de forma anónima en el estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión descritos con anterioridad, previa explicación tanto verbal como escrita de los objetivos de nuestro estudio. Se garantizará la voluntariedad y confidencialidad del paciente y se solicitará la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

Tras la firma del consentimiento informado, se recogerán las variables de interés de cada paciente a través de un cuestionario (Anexo 2), se realizarán las pruebas de cribado la escala MoCA y MMSE y pasarán una evaluación neuropsicológica completa por un neuropsicólogo, que es la herramienta “*gold standar*” para el diagnóstico de deterioro cognitivo. Esta evaluación consta de una serie de pruebas que evaluaran la memoria y aprendizaje (lista de palabras de Wechsler memory scale), velocidad de procesado de información (Trail Making Test A (TMT-A), Stroop test), fluencia verbal (fluencia fonética y fluencia semántica (animales)), atención y memoria de trabajo (prueba de dígitos y prueba de letras y números, WAISS-III), funciones ejecutivas (prueba de matrices, prueba de semejanzas, lámina 3 de Stroop test, TBT-B), habilidades motoras (Purdue Pegboard y Grooved Pegboard) y funciones visuoperceptivas (Prueba de los cubos).

Finalmente, los resultados se recogerán de forma anónima en una base de datos común.

Tamaño muestral y análisis de datos:

Se creará una base de datos para que los investigadores tengan acceso a la toda la información de los participantes. El análisis de datos se realizará a través del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.0, estimándose la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95%.

Basándonos en los estudios previos, la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes VIH oscilaba entre un 10 y un 20%. Para un nivel de confianza del 95% y una precisión de 5% se necesitan de unos 99 pacientes; si se prevé una proporción de pérdidas de un 5%, el tamaño definitivo sería en torno a 110 pacientes.

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo con las características de los pacientes, adjuntando una tabla de frecuencias para una visión más rápida de los resultados.

Para facilitar la interpretación de los datos, transformamos la variable principal cualitativa ordinal *puntuación en escala MoCA* en una variable nominal dicotómica: *deterioro cognitivo MoCA*, de forma que se dividen a los pacientes en dos grupos en función de la presencia o no de deterioro cognitivo definido como puntuación en la escala MoCA menor de 26 (puntuación menor de 26 = 0, puntuación igual o mayor 26 = 1).

En nuestro estudio hay variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cualitativas se representarán como frecuencia y tanto por ciento y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico.

Como se ha comentado en el apartado anterior, a los pacientes se les realizará un estudio neuropsicológico completo por profesionales especializados en neuropsicología. Dentro del estudio neurocognitivo, se incluye una escala para valorar la presencia de depresión (prueba de Beck), ya que la presencia de depresión puede interferir en la detección de alteraciones cognitivas.

Además de la prueba MoCA, se evaluarán con otra herramienta: Mini-mental state examination (MMSE) de Folstein, con una puntuación máxima de 30 puntos. Se considera positivo si se obtiene una puntuación menor a 24. Esta variable *puntuación MMSE* se manejará como nominal dicotómica: deterioro cognitivo MMSE, clasificando a los participantes en función de si tienen o no deterioro (puntuación menor de 24 = 0, puntuación igual o mayor a 24 = 1).

Para conseguir nuestro objetivo primario: determinar la capacidad discriminativa de la escala MoCA se necesita la realización de la curva ROC y el área bajo la curva (ABC). A su vez se obtendrá una tabla con la sensibilidad y especificidad de los distintos puntos de corte. Se elegirá aquel punto con mayor índice Youden ($Y = \text{especificidad} + \text{sensibilidad} - 1$). Se calculará la sensibilidad y especificidad y, a partir de estas, los valores predictivos positivo y negativo. Realizaremos el mismo proceso con los resultados del test MMSE. Compararemos, entonces, el poder discriminativo de ambos test de cribado mediante ABC.

La prevalencia se calculará como el tanto por ciento de pacientes que presentaban el proceso patológico (MoCA menor de 26) con un intervalo de confianza del 95%.

Para analizar si existe asociación de la variable principal (existencia de deterioro cognitivo) y el resto de variables se hará un análisis univariante. En nuestro caso la hipótesis nula, H_0 sería que los dos grupos de pacientes son iguales y la hipótesis alternativa, H_1 , que hay diferencias entre ambos grupos. Nuestra intención será la de rechazar la hipótesis nula, H_0 , y comprobar que hayan diferencias entre ambos grupos, y para ello, se establece por convenio que el error tipo alfa deber ser menor a 0,05. En las variables cuantitativas, la prueba estadística empleada será test estadístico de la t de Student (si la variable tiene distribución normal), o bien la prueba U de Mann Whitney (si no tiene distribución normal). La normalidad de la variable cuantitativa vendrá dada por la prueba Kolmogorov Smirnov. En caso de que la variable sea cualitativa, se empleará tablas de contingencia y la prueba estadística empleada será la Chi-cuadrado de Pearson. Se adjuntará una tabla de la relación entre deterioro cognitivo MoCA y las distintas variables.

Realizaremos un estudio multivariante mediante un análisis de regresión logística binaria, con el objetivo de identificar los factores que puedan influir de forma independiente en el deterioro cognitivo de los pacientes de nuestro estudio e identificar posibles factores de confusión y modificadores del efecto. En este estudio se incluirán las variables que hayan demostrado asociación en el análisis univariante.

Para conocer la asociación de las distintas variables con el deterioro severo ($\text{MoCA} < 20$), se repetirá el mismo proceso, un primer análisis univariante y, tras identificar los factores con los que presenta asociación, un análisis multivariante.

Los datos de los participantes serán informatizados en las bases de datos forma anónima para asegurar la confidencialidad.

Dificultades y limitaciones:

Las limitaciones propias de un estudio descriptivo, especialmente, el no poder establecer relaciones causales. Otra limitación sería las pérdidas de información, bien porque los pacientes rechacen participar en el estudio, no recuerden determinados datos en la entrevista, se opongan a continuar en el estudio o bien pérdidas en el seguimiento de los pacientes que no acudan a la realización del estudio neuropsicológico completo.

Por otro lado, el test precisa de ciertas capacidades intelectuales, como leer o hacer pequeños cálculos matemáticos, siendo una limitación para los pacientes analfabetos.



ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará en conformidad con los distintos aspectos éticos y legales de la investigación biomédica que se recogen en los principios de la declaración de Helsinki (Junio 1964) y las modificaciones posteriores, Seúl (Octubre 2008). Así, se describe claramente el protocolo de investigación (artículo 14), se enviará al comité de ética de investigación para su aceptación (artículo 15) y se realizará con el consentimiento previo de los participantes (artículo 25). Además, cumplirá con el resto de normativas internacionales vigentes para asegurar los principios éticos básicos como el Convenio relativo a los derechos humanos y biomedicina (Oviedo 4 de abril 1997) y con las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre; Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica). Finalmente, cumplirá con las leyes de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia donde tiene lugar el estudio: Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia).

De acuerdo con la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, toda la información sobre la identidad de los pacientes se considerará confidencial. El análisis de los datos de los pacientes será anónimo.

Según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, se otorgará al paciente de toda la información acerca del estudio: objetivos, riesgos e inconvenientes, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento. Tras informar al paciente se procederá a la firma del consentimiento informado y se entregará una copia del mismo y la hoja de información. (Anexo 1).

El estudio será remitido al comité de Ética del Hospital General Universitario Reina Sofía para su aprobación y, tras la aceptación, se iniciará el estudio.

PLAN DE TRABAJO

Equipo investigador:

Investigador principal: María del Carmen Hernández Murciano. Médico Interno Residente en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores colaboradores:

Elena del Carmen Martínez Cánovas, Ignacio Iniesta-Pino Alcázar. Médico Interno Residente en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Enrique Bernal Morell, Alfredo Cano Sánchez y María de los Ángeles Muñoz Pérez. Facultativos Especialistas de Medicina Interna encargados de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Neuropsicólogo contratado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Experiencia del equipo investigador:

Tanto el investigador principal (María del Carmen Hernández) como dos de los investigadores colaboradores (Elena Martínez e Ignacio Iniesta-Pino) han realizado el Máster en Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández. Han participado en otros proyectos realizados en el Hospital General Universitario Reina Sofía a través de la recogida e interpretación de datos. Así como, participación en diversos congresos nacionales e internacionales con envío de póster y comunicaciones.

Por otro lado, el Dr Bernal Morell, coordinador del equipo de investigación, presenta una gran experiencia en el campo de estudio del VIH, como demuestra su tesis doctoral: “Factores de riesgo cardiovascular en pacientes VIH” y los numerosos estudios realizados en este campo presentados en revistas tanto nacionales como internacionales. La Dra María de los Angeles Muñoz tiene actividad asistencial e investigadora en pacientes VIH dentro de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Finalmente, el Dr Alfredo Cano presenta gran experiencia asistencial e investigadora en este campo, con numerosas aportaciones a la evidencia tanto a nivel de publicaciones como mediante la dirección de tesis doctorales en temas relacionados con el VIH.

Etapas de desarrollo del proyecto, cronograma de actividades y distribución de tareas:

1. Reunión inicial (principios de diciembre 2019): acudirá tanto el investigador principal como los colaboradores para presentar el estudio, organizar la sistemática de trabajo (formulario de recogida de datos y consentimiento informado) y dar a conocer los criterios de inclusión y exclusión.
2. Reclutamiento (1 enero de 2020 hasta 1 de enero de 2022): se recogerán los pacientes que acudan a la consulta específica de VIH (cada martes) y se rellenará la base de datos con la información obtenida. Se planificarán reuniones cada 6 meses para dudas y problemas que puedan surgir durante la realización del estudio. La recogida de datos se realizará por el investigador principal y los colaboradores. Durante este tiempo la psicóloga realizará el estudio neuropsicológico y enviará los resultados del mismo para incluirlo en la base de datos.
3. Análisis estadístico: la investigadora principal, María del Carmen Hernández Murciano, con ayuda de Enrique Bernal, se encargará del análisis estadístico (SPSS), que será revisado por un especialista en la materia.
4. Redacción de los resultados. La finalidad del estudio es presentar esos resultados y conseguir su publicación.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Con este estudio se pretende conocer la capacidad de la escala MoCA para identificar la presencia deterioro cognitivo en los individuos VIH de nuestro medio, y si es mayor que otras herramientas de cribado como el MMSE.

El tener una herramienta de cribado del deterioro cognitivo en los pacientes permite en poco tiempo poder identificar aquellos que podrían beneficiarse de un estudio más detallado y así poder establecer las medidas oportunas para mejorar su calidad de vida, la adherencia al tratamiento y evitar la progresión de la afectación cognitiva.

Por otro lado, permite ampliar el conocimiento de los posibles factores asociados al mismo de manera que podamos incidir sobre ellos.

Por lo que, independientemente de si los resultados son favorables o no, nos permite ampliar la evidencia y saber si los resultados obtenidos en nuestro entorno se corresponde con lo descrito en la literatura.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

1. Personal. Los colaboradores presentados anteriormente.
2. Espacio físico. Consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, ahí contamos con despachos con ordenador y acceso al historial del paciente para entrevistar y buscar los datos necesarios antes de que pase a consulta. Cuenta con red telefónica por si fuera preciso ponerse en contacto con el paciente telefónicamente.

PRESUPUESTO

GASTOS DE PERSONAL

Los participantes del estudio, tanto investigador principal como colaboradores residentes y facultativos, pertenecen a la sección de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía, no suponen gasto económico extra. Para la comprobación y validación de la veracidad de los resultados estadísticos necesitaremos de un estadístico especialista, entendiendo que el precio dependerá del tiempo que necesite; aproximadamente 250 euros al día, si necesita tres días sería un total de 750 euros.

Por otro lado, contaremos con la participación de un neuropsicólogo contratada por la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, cuyo trabajo en este proyecto se engloba en su sueldo mensual. La duración aproximada de cada evaluación serían 2 horas, con una tarifa de 12 euros/hora: 22 euros por participante. Total 110 pacientes x 22 euros/paciente =2420 euros.

GASTOS DE EJECUCIÓN

Para llevar a cabo el proyecto, se necesitará derivar gastos a reprografía: consentimientos informados, formularios de recogida de datos... Aproximadamente un presupuesto de 300 euros en el periodo de dos años.

TOTAL:

Coste total aproximado: 3500 euros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clifford D, Ances B. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (11): 976-86.
2. Shapshaka P, Kanguanec P, Fujimura R, Commins D, Chiappellig F, Singer E, Levine A, Minagari A, Novembre F, Somboonwita C, Nathl A, Sinnotta J. Editorial NeuroAIDS review. *AIDS* 2011, 14; 25 (2):123–141.
3. Thakur KT1, Boubour A2, Saylor D3, Das M4, Bearden DR5, Birbeck GL6,7. Global HIV neurology: a comprehensive review. *AIDS.* 2019 1;33(2):163-184.
4. Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Enero 2013.
5. Focà E, Magro P, Motta D, Compostella S, Casari S, Bonito A, Brianese N, Ferraresi A, Rodari P, Pezzoli M, Quiros-Roldan E and Castelli F. Screening for Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Individuals at First Contact after HIV Diagnosis: The Experience of a Large Clinical Center in Northern Italy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17 (4), 434.
6. Heaton R, Clifford D, Franklin D, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. CHARTER study. *Neurology.* 2010; 75(23): 2087-96.
7. 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):350-7.
8. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J. Neurovirol.* 2008; 24: 141-145.
9. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt I, Maschke M, Neuen-Jacob E, Obermann M, Rosankranz T, Schielke E, Straube E. HIV-1-associated neurocognitive disorder:

- epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017; 264: 1715-27.(1).
10. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–99.
 11. Cysique LA, Bain MP, Lane TA, Brew BJ. Management issues in HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurobehav HIV Med.* 2012; 4:63–73.
 12. Tsegaw M, Andargie G, Alem G, Tareke M. Screening HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) among HIV positive patients attending antiretroviral therapy in South Wollo, Ethiopia. *J Psychiatr Res.* 2017; 85: 37-41.
 13. Cross S, Ömen N, Gase A, Overton E, Ances B. Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *J Neurimmune Pharmacol.* 2013; 8: 1114-22.
 14. Tozzi V1, Balestra P, Lorenzini P, Bellagamba R, Galgani S, Corpolongo A, Vlassi C, Larussa D, Zaccarelli M, Noto P, Visco-Comandini U, Giulianelli M, Ippolito G, Antinori A, Narciso P. Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: results from an urban observational cohort. *J Neurovirol.* 2005; 11(3): 265-73.
 15. Ellis R, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton R, Clifford D, Collier A, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25: 1747–51.
 16. McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Wolfson T, Rosario D, Alexander TJ, Marra C, Ances BM, Grant I; CHARTER Group. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. *Neurology.* 2012; 14: 78(7): 485-92.
 17. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, 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.

18. Cherner M, Letendre S, Heaton RK, Durelle J, Marquie-Beck J, Gragg B, Grant I; HIV Neurobehavioral Research Center Group. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. 2005; 26; 64(8):1343-7.
19. Bloch M, Kamminga J, Jayewardene A, Bailey M, Carberry A, Vicent T, Quan D, Maruff P, Brew B, Cysique L. A screening strategy for HIV-associated neurocognitive disorders that accurately identifies patients requiring neurological review. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5): 687-93.
20. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014; 82(23):2055– 62.
21. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. The HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8 (3): 273–8.
22. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, Avison MJ, Mootoor Y, Nath A, Berger JR. The HIV Dementia Scale: Predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci*. 2007; 260:11–5.
23. Sacktor N, Wong M, Nakasujja N, Skolasky R, Selnes O, Musisi S, Robertson K, McArthur J, Ronald A, Katabira E. The international HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-74.
24. Lopez E, Steiner A, Smith K, Thaler N, Hardy D, Levine A, Al-Kharafi H, Yamakawa C, Goodkin K. Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international IHV demencia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorder among Spanish-speaking adults. *Appl Neuropsychol Adult*. 2017; 24 (6): 512-21.
25. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(8): 836-42.
26. Ganasen KA, Fincham D, Smit J, Seedat S, Stein D. Utility of the HIV Dementia Scale (HDS) in identifying HIV dementia in a South African sample. *J Neurol Sci* 2008; 269: 62-4.

27. Morioka H, Kishida S, Imamura A, Sekiya N, Yanagisawa N, Suganuma A, et al. Evaluation of HIV-infected patients suspected as having HIV-associated neurocognitive disorders. *Kansenshogaku Zasshi*. 2014; 88(2):141–8.
28. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: Comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009, 10, 246-52.
29. Kami-Onaga K, Tateyama M, Kinjo T, et al. Comparison of two screening tests for HIV-Associated Neurocognitive Disorder suspected Japanese patients with respect to cART usage. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0199106.
30. Fazeli P, Casaletto K, Paolillo E, Moore R, Moore D, HNRP Group. Screening for neurocognitive impairment in HIV-positive adults aged 50 and older: Montreal Cognitive Assessment relates to self-reported and clinician rated everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017; 39(9): 842-53.
31. Overton ET, Azad TD, Parker N, Demarco Shaw D, Frain J, Spitz T, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol*. 2013; 19 (1):109–1.
32. Milanini B, Wendelken LA, Esmaili-Firidouni P, Chartier M, Crouch P-C, Valcour V. The Montreal cognitive assessment to screen for cognitive impairment in HIV patients older than 60 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67 (1):67–70.
33. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med*. 2011; 19 (5):175–80.
34. Hasbun R, Eraso J, Ramireddy S, Wainwright DA, Salazar L, Grimes R, et al. Screening for Neurocognitive Impairment in HIV Individuals: The Utility of the Montreal Cognitive Assessment Test. *J AIDS Clin Res*. 2012; 3 (10):186.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Capacidad discriminativa de la escala MoCA para deterioro cognitivo en pacientes VIH.

Investigador principal: María del Carmen Hernández Murciano, médico interno residente del Hospital General Universitario Reina Sofía.

Investigadores colaboradores: Elena del Carmen Martínez Cánovas, Ignacio Iniesta-Pino Alcázar. Médico Interno Residente en Medicina Interna en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Enrique Bernal Morell, Alfredo Cano Sánchez y María de los Ángeles Muñoz Pérez. Facultativos Especialistas de Medicina Interna encargados de la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Introducción: Me dirijo a usted para invitarle a participar en un estudio de investigación que tiene lugar en este centro (Hospital General Universitario Reina Sofía). Dicho estudio ha sido presentado y aprobado por el comité de ética e investigación de este hospital y está planteado de acuerdo a la normativa vigente nacional e internacional para la realización de estudios de investigación. Con este documento, pretendemos informarle de las características del estudio para que así pueda decidir si está o no interesado en formar parte del mismo. No obstante, estamos a su entera disposición para cualquier duda que pueda surgirle.

Participación voluntaria y posibilidad de retirarse: Antes de comenzar, debe saber que su participación es totalmente voluntaria. En caso de aceptar, nos gustaría informarle de que está en su derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que la relación médico-paciente, su seguimiento o atención médica se vean perjudicados.

Descripción general del estudio: A lo largo de los últimos años con la introducción de las nuevas terapias para el VIH se han identificado formas de alteración cognitiva distintas a la demencia asociada al VIH, la más frecuente hasta entonces. Estas formas presentan unas

manifestaciones más leves y se han relacionado con problemas del tipo: falta de adherencia al tratamiento, peor calidad de vida, afectación laboral... De ahí la importancia de una detección temprana. Muchos son las escalas de cribado que se han empleado estos años, siendo la más utilizada la HSD. Nosotros proponemos la escala MoCA como herramienta rápida para el cribado de estas alteraciones por el clínico, así como valorar los factores que se asocian a las mismas en nuestra población. Para ellos, se seleccionaran a los pacientes que acuden a las consultas de específicas de VIH de la sección de Infecciosas de acuerdo a una serie de criterios de inclusión y exclusión. A los seleccionados se les pasará un formulario de recogida de datos sociodemográficos, antecedentes médicos e información relacionada con el VIH, así como se les realizará la escala MoCA. En función de los resultados obtenidos, se le avisará telefónicamente para la realización de una evaluación neurocognitiva más detallada por parte de un neuropsicólogo. Posteriormente, se realizará un estudio estadístico para conocer la prevalencia de alteraciones cognitivas en nuestra población, la prevalencia de alteraciones cognitivas severas ($MoCA < 20$) y los factores asociados a ambas.

Confidencialidad: Toda la información recogida en este proyecto de investigación se guardará de forma confidencial según las leyes vigentes de Protección de Datos de Carácter Personal. Los investigadores serán quienes tengan acceso su información.

CONTACTO: Si tiene alguna duda o desea contactar con nosotros en algún momento puede dirigirse a este correo electrónico: mchdez92@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Obtenido del Ministerio de Sanidad, políticas sociales e igualdad.

A) Consentimiento informado paciente.

Yo (nombre y apellidos)He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con: (nombre del investigador) Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las pruebas realizadas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos estudios relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos):

Si ___ No ___

Firma, fecha, nombre y DNI del paciente, Firma, fecha nombre y DNI del médico

B) Consentimiento informado representante legal.

Yo (nombre y apellidos) En calidad de(relación con el participante). He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer pregunta sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con: (Nombre del medico). Comprendo que la participación del paciente es voluntaria. Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a (nombre del paciente) toda la información pertinentemente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que (nombre del participante) participe en el estudio y doy mi consentimiento para la utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las pruebas realizadas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos):

Sí _____ No _____



Firma, fecha, nombre y DNI del representante
médico

Firma, fecha, nombre y DNI del

C) Consentimiento informado medico/ investigador principal.

Yo (nombre y apellidos del testigo) declare bajo mi responsabilidad que (nombre y apellidos del participante)

Ha leído (o se le ha leído, en el caso en el que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio. Ha hablado con: (nombre del investigador) Comprende que su participación es voluntaria.

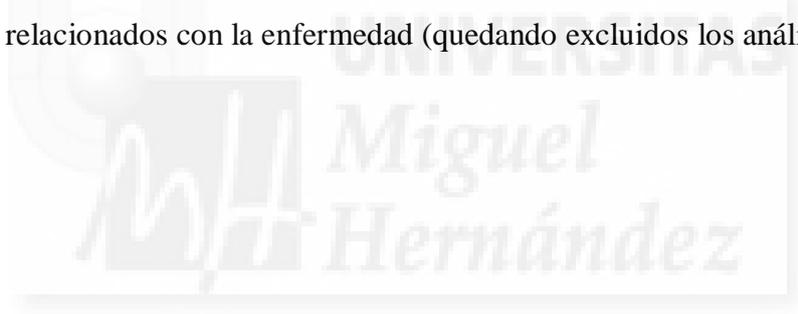
Comprende que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accede a que las pruebas realizadas para el estudio puedan ser utilizadas en el future para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos):

Sí ___ No ___



Firma, fecha, nombre y DNI del testigo

Firma, fecha, nombre y DNI del investigador

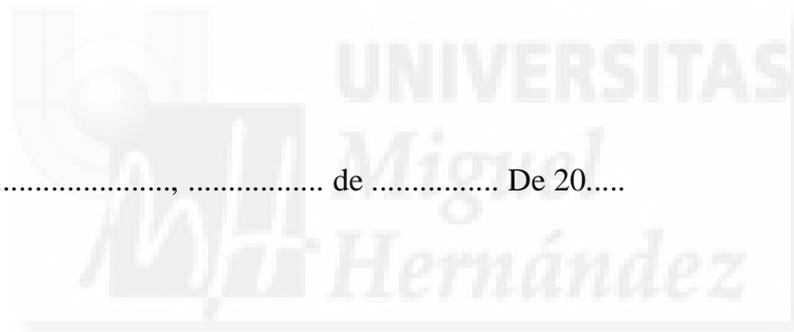
D) Revocación de consentimiento informado.

D/Da como paciente (o representante del paciente D)

Revoco el consentimiento informado que presté/presto en fecha sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados medicos.

A partir de la fecha de firma se harán efectivos todos los supuestos ya conocidos derivados de dejar el estudio: no se tendrá acceso a datos personales ni se realizarán seguimientos y/o tratamientos específicos derivados del estudio.

En, de De 20.....



Firma, fecha, nombre y DNI del pacientes:
médico:

Firma, fecha, nombre y DNI del

ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	
HISTORIA CLÍNICA	
EDAD	
SEXO	
NIVEL EDUCATIVO	

ESCALA MoCA	
PUNTUACIÓN TOTAL	
ALTERACIÓN COGNITIVA (MENOR 26)	
DETERIORO SEVERO (MENOR 20)	

RIESGO CARDIOVASCULAR	
HTA	
DIABETES MELLITUS	

RIESGO CARDIOVASCULAR	
TABAQUISMO	
ALCOHOL	
OTRAS DROGAS	

OTROS ANTECEDENTES PERSONALES	
IAM PREVIO	
ICTUS PREVIO	
CLAUDICACIÓN INTERMITENTE	
VHC	
VHB	
LÚES	
TBC	
DEPRESIÓN	
ESQUIZOFRENIA	
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	

OTROS ANTECEDENTES PERSONALES	
HIPOTIROIDISMO	
DÉFICIT VITAMINA B12	
PUNTUACIÓN MMSE	
DEPRSIÓN (PUNTUACIÓN ESCALA BECK)	

RELACIONADO CON EL VIH	
VIA DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS	
PRÁCTICAS SEXUALES	
CARGA VIRAL ACTUAL	
NADIR CD4	
RECUENTO TOTAL CD4 ACTUAL	
RECUENTO TOTAL CD8 ACTUAL	
RATIO CD4/CD8	
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL CON INHIBIDOR DE TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGO NUCLEÓSIDOS (NNRTI)	

RELACIONADO CON EL VIH	
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL CON INHIBIDOR DE LA INTEGRASA	
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL CON INHIBIDOR DE LA PROTEASA	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN VIH (MESES)	
TIEMPO DE TRATAMIENTO (MESES)	



ANEXO 3: ESCALA MoCA

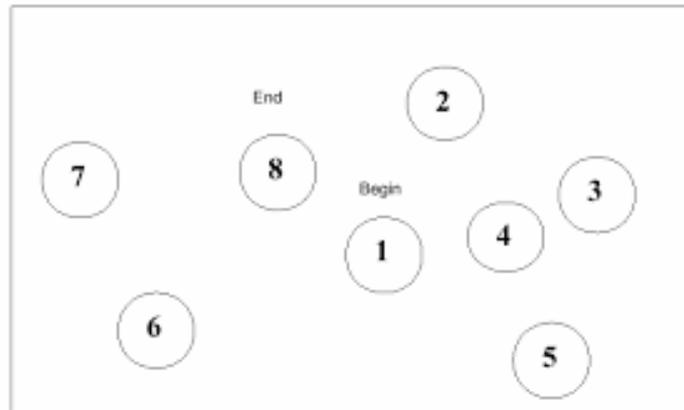
NAME : _____
 Education : _____
 Sex : _____ Date of birth : _____
 DATE : _____

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE		Copy cube	Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)	POINTS				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/5				
NAMING					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ___/3			
MEMORY	Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points	
		1st trial						
		2nd trial						
ATTENTION		Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4				___/2
		Subject has to repeat them in the backward order		<input type="checkbox"/> 7 4 2				___/2
Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					___/1	
Serial 7 subtraction starting at 100		<input type="checkbox"/> 93	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65	___/3	
		4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt						
LANGUAGE		Repeat: I only know that John is the one to help today. <input type="checkbox"/>					___/2	
		The cat always hid under the couch when dogs were in the room. <input type="checkbox"/>					___/2	
Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F		<input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 words)					___/1	
ABSTRACTION		Similarity between e.g. banana - orange = fruit <input type="checkbox"/> train - bicycle <input type="checkbox"/> watch - ruler <input type="checkbox"/>					___/2	
DELAYED RECALL		Has to recall words WITH NO CUE	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	Points for UNCUE recall only
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/5
Optional		Category cue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		Multiple choice cue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ORIENTATION		<input type="checkbox"/> Date	<input type="checkbox"/> Month	<input type="checkbox"/> Year	<input type="checkbox"/> Day	<input type="checkbox"/> Place	<input type="checkbox"/> City	___/6
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30		Add 1 point if ≤ 12 yr edu

ANEXO 5: PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN. (ejemplo de tipo de pruebas del estudio neuropsicológico)

Trail making test A (TMT-A)



Stroop test

VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL