



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNOSCITIVO
ASOCIADO A NEUROSIFILIS EN PERSONAS
VIVIENDO CON VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

TESIS

PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUROLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Arturo Cadena Fernández

TUTOR DE TESIS

Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer



Ciudad Universitaria, Ciudad de México

2023



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.

TÍTULO DE TESIS

EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNOSCITIVO ASOCIADO A NEUROSIFILIS EN PERSONAS

VIVIENDO CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA



Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Felipe Arturo Vega Boada

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer

Director de Tesis

Investigador del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo, ejemplo y cariño.

A mi hermana, por sus consejos y ánimo.

A mi mejor amiga y compañera de vida, por sus locuras y su nobleza

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor por su enseñanza y su amistad

A mis maestros por enseñarme el camino de las ciencias

A los pacientes, por recordarme siempre el ser buen médico

“Si en la lid el destino te derriba,
si todo en tu camino es cuesta arriba,
si tu sonrisa es ansia satisfecha,
si hay faena excesiva y vil cosecha,
si a tu caudal se contraponen diques,
¡Date una tregua, pero no claudiques!”

Rudyard Kipling

Ciudad de México, 2023

INDICE GENERAL

I. Resumen.....	5
II. Abstract.....	6
III. Introducción.....	7
IV. Marco Teórico.....	7
V. Planteamiento del Problema.....	12
Pregunta de Investigación.....	12
VI. Justificación.....	12
VII. Objetivos.....	13
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos.....	13
Objetivos Secundarios.....	13
VIII. Hipótesis.....	13
IX. Material y Metodología.....	13
Diseño de Estudio.....	13
Tamaño de Muestra.....	13
Población.....	13
Criterios Inclusión.....	14
Criterios Exclusión.....	14
Variables del Estudio.....	14
Estrategia del Estudio.....	14
Recolección de datos.....	15
Errores de medición.....	15
Análisis Estadístico.....	15
Aspectos Éticos.....	15
Factibilidad del Estudio.....	16
Conflicto de Intereses.....	16
X. Resultados.....	16
XI. Discusión.....	17
XII. Conclusiones.....	19
XIII. Referencias.....	19
XIV. Anexos.....	23

ABREVIATURAS

BA beta amiloide

CDC Centers for Disease Control

DCL deterioro cognoscitivo leve

DCM deterioro cognitivo mayor

DFT demencia frontotemporal

EA Enfermedad Alzheimer

FAB Escala de evaluación del lóbulo frontal

HADS Escala de evaluación de ansiedad y depresión hospitalaria

HSH hombres sexo con hombres

LCR líquido cefalorraquídeo

MOCA Montreal Cognitive Assessment

PET-CT tomografía por emisión de positrones

PPA proteína precursora de amiloide

PGD parálisis general del demente

PVVIH personas viviendo con VIH

SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC sistema nervioso central

TARV tratamiento antirretroviral

VIH virus inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Introducción

Una de las principales manifestaciones de neurosífilis es el deterioro cognoscitivo. Existe una teoría infecciosa de la formación de placas seniles que fomentan el deterioro cognoscitivo en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. El *Treponema pallidum*, tiene un neurotropismo desde las etapas tempranas de la primoinfección y se ha relacionado con la formación de dichas placas provocando neurodegeneración. Actualmente existe un incremento considerable en el número de casos de sífilis en pacientes viviendo con VIH, siendo una población vulnerable para esta enfermedad, con una probabilidad mayor de generar deterioro cognoscitivo. Nuestro propósito es determinar deterioro cognoscitivo en pacientes viviendo con VIH y neurosífilis.

Método

Es un estudio transversal, de casos y controles, siendo aquellas personas con diagnóstico de neurosífilis el primer grupo y aquellas con sífilis sin afección a sistema nervioso central, los del segundo grupo. Se analizaron los datos clínicos y paraclínicos. Se clasificaron en aquellos pacientes que tuvieron el diagnóstico de deterioro cognoscitivo en menor y mayor, y sin deterioro cognoscitivo, por medio de pruebas neuropsicológicas. Se hizo un análisis descriptivo, así como comparativo con pruebas de Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se recolectaron 16 pacientes, los cuales 8 se asignaron como controles y 8 como casos, con una mediana de edad de 41 años. La mayoría de la población refirió una escolaridad alta. El 37.5% comentó padecer de alguna enfermedad de trastorno de ánimo. Hubo queja cognitiva en la mitad de la población estudiada. El 43% de la población resultó con un puntaje ≤ 25 puntos en el MOCA; se determinó que 7 pacientes tuvieron deterioro cognoscitivo leve, tres del grupo control y 4 del grupo de casos. En el análisis comparativo no hubo diferencia significativa en la edad, escolaridad, años de evolución de VIH, fallas a tratamiento antirretroviral, antecedente de sífilis o neurosífilis previa, nivel de VDRL sérica. Existe una mayor proporción de deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. El perfil cognoscitivo fue más subcortical con afección en atención, función ejecutiva, habilidad visuoespacial y recuerdo diferido en el grupo con neurosífilis. Tampoco hubo diferencias en la escala de HADS en los dos grupos.

Conclusión

Existe un aumento en el deterioro cognoscitivo en los pacientes, que probablemente por el número de muestra del estudio no resultó ser significativo. El perfil cognoscitivo fue de tipo subcortical, con mayor afección en el grupo de casos para atención, funciones ejecutivas, habilidad visuoespacial y recuerdo diferido. Es necesario la realización de más estudios para determinar el perfil cognoscitivo en este grupo de pacientes, con la finalidad de conocer de mejor manera la fisiopatología de ambas enfermedades.

ABSTRACT

Introduction

One of the main manifestations of neurosyphilis is cognitive impairment. There is an infectious theory of the formation of senile plaques that promote cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Treponema pallidum* has a neurotropism from the early stages of primary infection and has been related to the formation of THESE plaques, causing neurodegeneration. Currently there is a considerable increase in the number of syphilis cases in patients living with HIV, being a vulnerable population for this disease, with a greater probability of generating cognitive deterioration. Our purpose is to determine cognitive impairment in patients living with HIV and neurosyphilis.

Method

It is a cross-sectional study, of cases and controls, being those people diagnosed with neurosyphilis the first group and those with syphilis without CNS involvement, the second group. Clinical and paraclinical data were analyzed. Patients diagnosed with cognitive impairment were classified into none, and minor and major impairment, by means of neuropsychological tests. We did a descriptive as well a comparative analysis between the two groups.

Results

Sixteen patients were collected, 8 of whom were assigned as controls and 8 as cases, with a median age of 41 years. The majority of the population reported a high educational level. 37.5% commented that they suffered from a mood disorder disease. There was cognitive complaint in half of the population studied. 43% of the population scored less than 25 points on the MOCA test. It was determined that 7 patients had mild cognitive impairment, three from the control group and four from the case group. In the comparative analysis, there was no significant difference in age, education, years of HIV evolution, antiretroviral treatment failure, history of syphilis or previous neurosyphilis, and serum VDRL level. There is a higher proportion of cognitive impairment in patients with neurosyphilis, however, there was no statistically significant difference. The cognitive profile was more subcortical with involvement in attention, executive function, visuospatial ability, and delayed recall in the group with neurosyphilis. There were also no differences in the HADS scale in the two groups.

Conclusion

There is an increase in cognitive deterioration in patients, which probably due to the number of study samples did not turn out to be significant. The cognitive profile was subcortical, with greater involvement in the case group for attention, executive functions, visuospatial ability, and delayed recall. It is necessary to carry out more studies to determine the cognitive profile in this group of patients, in order to better understand the pathophysiology of both diseases.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales manifestaciones de neurosífilis es el deterioro cognoscitivo. Existe una teoría infecciosa de la formación de placas seniles que fomentan el deterioro cognoscitivo en pacientes con deterioro cognoscitivo mayor. El *Treponema pallidum*, tiene un neurotropismo desde las etapas tempranas de la primoinfección, que suele incluso persistir, a pesar de recibir tratamiento adecuado para sífilis temprana. Esta bacteria se ha observado en dichas placas seniles, por lo que se estima que provoca neurodegeneración en caso de no erradicarse. Actualmente existe un incremento considerable en el número de casos de sífilis en pacientes viviendo con VIH, siendo una población vulnerable para esta enfermedad, con una probabilidad mayor de generar deterioro cognoscitivo. Nuestro propósito es describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con sífilis y neurosífilis, y diferenciarlas con los pacientes que tengan deterioro cognoscitivo.

MARCO TEÓRICO

El *Treponema pallidum* es una espiroqueta que tiene invasión a sistema nervioso central (SNC) desde etapas tempranas de la primoinfección, debido a su diseminación sistémica dentro de las primeras horas a días de la inoculación (Ghanem, 2010). El contagio es dado por una transmisión de persona a persona a través de una micro abrasión en la piel o mucosas, así como transfusión sanguínea, trasplante de órgano sólido o de manera vertical (Gonzalez et al., 2019). En la mayoría de los casos, dicha invasión al SNC es controlada de manera exitosa con una resolución espontánea con o sin inflamación incipiente (meningitis transitoria) ; sin embargo, en aproximadamente el 30% habrá inflamación, que puede dar clínica o ser asintomática (Gonzalez et al., 2019).

Existe poca información sobre la incidencia y prevalencia de la infección por sífilis. Se ha reportado un incremento sostenido en Estados Unidos desde el año 2000. En el 2017, se documentó una prevalencia en dicho país de 9.5 casos por 100,000 personas, equivalente a un aumento del 10.5% comparado con el 2016 (HHS et al., 2017). En México, existe también un incremento del 82.3% de sífilis adquirida, con 7015 casos en 2021, comparado con los 3848 casos reportados en 2020 (Expansión Política, 2021).

La población en riesgo más afectada comprende a los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), así como las personas con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las personas con menor ingreso socioeconómico y educativo. En una revisión global sistemática y meta-análisis comprendido entre el 2000 y el 2020, se determinó una prevalencia de sífilis en población HSH de 7.5%, teniendo mayor riesgo en países de Latinoamérica y del Caribe del 10.6% (Tsuboi et al., 2021).

La incidencia de sífilis en coinfección con VIH también ha incrementado en los últimos años (Novak et al., 2018). El riesgo de sífilis es 77 veces mayor en personas viviendo con VIH (PVVIH) que en la población general. Estas dos patologías -sífilis y VIH- comparten una relación sinérgica, en la que la sífilis aumenta el riesgo de

transmisión del VIH, mientras que el VIH afecta en la presentación, progresión y respuesta a tratamiento de la sífilis (Hobbs et al., n.d.). En PVVIH, la presentación de sífilis suele ser más grave. De acuerdo a los casos reportados de sífilis en Los Ángeles, California, EE.UU. entre el 2001 y 2004, las PVVIH presentaron una incidencia de 2.1% de neurosífilis, a diferencia de pacientes sin coinfección por VIH con 0.6% (Taylor et al., 2008). El grado de inmunosupresión aumenta el riesgo de contraer neurosífilis, hasta 3 veces más en aquellos con linfocitos CD4+ menos de 350 células/uL (Hobbs et al., n.d.).

En cuanto a neurosífilis, existe aún menos información epidemiológica. En Estado Unidos, se reportó una prevalencia del 1.8% en pacientes con sífilis temprana entre los casos reportados del 2009 al 2015 (de Voux et al., 2018). Se estima una incidencia global mundial de neurosífilis de 0.16 a 2.1 por cada 100,000 personas (Cai et al., 2017; Sabre et al., 2016).

Clásicamente se han descrito distintas manifestaciones de la neurosífilis -cinco formas en total- de acuerdo a la etapa clínica que se encuentre el paciente (Ropper, 2019). Se le conoce como neurosífilis temprana aquella que ocurre antes del primer año de la infección, abarcando la forma asintomática, meníngea y meningovasculítica. La neurosífilis tardía comprende las manifestaciones posteriores al año de la infección conocidas como parálisis general del demente y tabes dorsalis (Gonzalez et al., 2019). Las gomas sífilíticas en sistema nervioso central son raras, incluso en la época pre-penicilina (Ghanem, 2010). La meningovasculitis y la forma asintomática también pueden ocurrir en la etapa tardía.

Gracias a los trabajos de Merrit, Moore, Mattauscheck y Pilcz en la época pre-penicilina, sabemos que aproximadamente 30% de los pacientes con sífilis desarrollarán neurosífilis, y de estos el 30% será asintomático. Aproximadamente el 15% desarrollarán meningovasculitis, 9.5% neurosífilis tardía, de los cuales 5% neurosífilis parética general y del 1.5-9% tabes dorsalis (Tuddenham & Ghanem, 2018).

La neurosífilis asintomática es aquella en la que hay inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis, hiperproteíorraquia o ambas, con o sin prueba treponémica positiva en LCR, en aquellos pacientes con diagnóstico de sífilis sin manifestaciones neurológicas (Cai et al., 2017).

La parálisis general del demente o demencia paralítica (GPD) es otra manifestación de la sífilis tardía, caracterizada por un cuadro de deterioro cognoscitivo rápidamente progresivo, además de psicosis y cambios en la personalidad (Ouwens et al., 2015; Ropper, 2019). Se divide en manifestaciones tempranas (irritabilidad, insomnio, cefalea, cambios sutiles de la personalidad) y tardías (labilidad emocional, desorientación, alteración de memoria y del juicio, psicosis) (Ghanem, 2010). La psicosis en la era pre-penicilina era uno de los síntomas cardinales, con cuadros de ideas delirantes de grandeza, alucinaciones, manía, depresión y mutismo (Ouwens et al., 2015). La pupila de Argyll Robertson se presenta en menor porcentaje que en la tabes dorsalis. Hay una afección predilecta fronto-temporal que puede verse

atrofia en dichos lóbulos. En ocasiones, el paciente puede presentarse como afasia sensitiva o con gnosias, praxias y alteración de la memoria, que simulan un cuadro de enfermedad de Alzheimer (Miklossy, 2015a). Existe la forma de Lissauer atípica en la que hay una afección cerebelosa y en núcleos de la base (Ghanem, 2010). El uso de nuevos antibióticos, la coinfección con VIH y las recaídas han promovido que esta entidad continúe perpetuándose y confundiendo con trastornos psiquiátricos primarios (Ghanem, 2010; Gonzalez et al., 2019; Ropper, 2019). No obstante, el descubrimiento de la penicilina generó que se convirtiera en una de las principales causas de demencia reversible.

La modernización en los métodos para estudiar a los pacientes con diagnóstico de neurosífilis, han permitido observar que las distintas formas pueden solaparse entre sí y aparecer en distintas etapas de la enfermedad (Zhong et al., 2017). En el contexto de deterioro cognoscitivo, en series más actuales se ha reportado como parte de los síntomas principales de neurosífilis hasta en un 85% de los casos y que puede presentarse de forma temprana (Zhong et al., 2017). En un estudio realizado en China, se comparó a 8 pacientes con deterioro cognoscitivo leve (DCL) asociado a PGD, con 24 pacientes con DCL por EA y 11 con DCL por DFT con el fin de conocer el patrón de PGD para contribuir en el abordaje de diagnósticos diferenciales (J. Wang et al., 2011). A pesar de lo descrito previamente sobre la relación DFT, en este trabajo se determinó un mayor parecido de PGD leve con EA leve. Se realizaron distintas pruebas neuropsicológicas, las cuales tuvieron similitud PGD con EA en memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales. PGD se diferenció de EA en la prueba del dibujo del reloj. Los autores determinaron que dicha diferencia pudo deberse a que PGD se debe a un proceso inflamatorio más difuso por la infección, abarcando también otras zonas como el lóbulo frontal. Otro dato interesante analizado fue el resultado de los estudios de neuroimagen: dichos investigadores observaron que al igual que en EA, los pacientes con PGD tuvieron cambios atróficos en hipocampo, lóbulos temporales y parietales. Se concluyó que faltan estudios prospectivos con mayor número de casos y que la medición de proteína Tau y beta amiloide en LCR como biomarcadores pudieran apoyar en el diagnóstico diferencial entre EA y PGD (J. Wang et al., 2011). Otros reportes apoyan esta similitud con EA, tanto clínica como imagenológica (Lee et al., 2021; Mehrabian et al., 2012).

La dificultad para estudiar la patogénesis del *Treponema pallidum* se debe a su imposibilidad para ser cultivado. Gracias al estudio completo de su genoma en la última década del siglo XIX, se ha podido detallar con mayor precisión su invasión al sistema nervioso central y sus mecanismos para contrarrestar la respuesta inmunológica del hospedero (Peeling & Hook, 2006). A partir de la tercera semana de la primoinfección se ha logrado detectar mediante pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR, siglas en inglés) su presencia en LCR. Se considera que el método para eliminar la bacteria del SNC, al igual que de manera periférica, es a través de opsonización de macrófagos activados. En modelos realizados en primates, se ha demostrado que el aclaramiento de la bacteria en el LCR se acompaña de un aumento de linfocitos CD4+ y de una producción local de interferón gamma (Gonzalez et al., 2019). Esto es particularmente importante, ya que las

recaídas en SNC - definidas como el desarrollo de neurosífilis asintomática o sintomática en pacientes con sífilis a pesar de haber recibido tratamiento apropiado -, se deben a una falla inmunológica a este nivel. Se sabe que 6 de cada 9 pacientes con infección por VIH y Sífilis, tendrán recaída neurológica a pesar de tratamiento adecuado (Gonzalez et al., 2019).

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en el mundo. Su característica fisiopatológica recae en la formación de placas extracelulares de péptidos beta amiloide y la agregación de marañas neurofibrilares agregadas de proteína tau fosforilada (Tau-F) (Garbuz et al., 2021). Existen otras lesiones representativas como hilos de neuropilo de proteína Tau, neuritas distróficas, actividad de la microglia, reactividad astrocítica, cuerpos eosinófilos de Hirano, degeneración gránulo-vacuolar, angiopatía amiloide cerebral.

La proteína precursora de amiloide (APP, por sus siglas en inglés) es una proteína transmembrana que tiene una importante función en la sinaptogénesis y plasticidad sináptica (Gralle & Ferreira, 2007). Ésta suele ser fragmentada por α -secretasa, por vía no amiloidogénica (Deture & Dickson, 2019). Las placas seniles son acumulación principalmente de los péptidos β A40 y β A42, como resultado de un proceso anormal en su producción y aclaramiento. Dichos péptidos provienen de la proteína precursora de amiloide (APP, siglas en inglés) cuando ésta es fragmentada a través de la vía amiloidogénica por β -secretasa (Deture & Dickson, 2019; Garbuz et al., 2021). Existen distintas formas de placas, las características en EA son las de núcleo central denso y las difusas. Los péptidos β A40 son más abundantes en las placas, mientras que los péptidos β A42 son más tóxicos (Garbuz et al., 2021). Los primeros se asocian principalmente a neurodegeneración y déficit cognoscitivo (Deture & Dickson, 2019).

Por otra parte, Tau es una proteína asociada a microtúbulos (MAP, por sus siglas en inglés) que se encarga del ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, así como del transporte axónico (Y. Wang & Mandelkow, 2016). Tiene la capacidad de plegarse en filamentos helicoidales pareados. Ésta se encuentra principalmente dentro de las neuronas y en cierta proporción en la glía (Y. Wang & Mandelkow, 2016). Existen seis isoformas en el ser humano, las cuales se dividen en categorías de acuerdo al número de dominios carboxi-terminales que tengan, ya sea en 3R, 4R o 3R+4R (Sebastián-Serrano et al., 2018). La EA es una combinación de 3R+4R (Y. Wang & Mandelkow, 2016). La fosforilización es un proceso fisiológico de la proteína para regular funciones de ensamblaje y estabilización. Sin embargo, la hiperfosforilización junto con otros factores aún no establecidos, generan disfunción sináptica, agregación en neurofibrillas (en EA destaca su agregación a nivel de dendritas), liberación de la proteína al espacio extracelular, neurotoxicidad y transmisión de las neurofibrillas a otras neuronas (Laurent et al., 2018; Muralidar et al., 2020). La agregación de proteína tau puede generarse por distintas enfermedades además de la EA. El sitio de fosforilación puede determinar la enfermedad asociada. Se sabe que la fosforilación en treonina 217 (Tau-F 217) y treonina 181 (Tau-F 181) están íntimamente relacionadas con EA (Hansson, 2021).

Desde los primeros estudios histopatológicos en pacientes con GPD, se ha podido observar en necropsia la presencia de *Treponema pallidum* en la corteza cerebral. Distintos autores han descrito la presencia de conglomerado de espiroquetas en sustancia gris que tienen relación su número con la severidad de la demencia y la atrofia cortical, así como la presencia de marañas neurofibrilares y formas granulares argirofílicas (Fülöp et al., 2018; Miklossy, 2015b). Estos conglomerados a su vez, forman placas similares a las de EA por agregación de beta amiloide (BA) (Miklossy, 2015b).

Además de las espiroquetas, existe una relación de EA con otras infecciones como Herpes simple tipo 1, Citomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae*, etcétera. Gracias a los trabajos histopatológicos y experimentales de Balin, Miklossy, Itzhaki, Pisa, Alonso, Carter, entre otros, se ha determinado como una posibilidad de un origen infeccioso/inmunológico de la EA (Fülöp et al., 2018).

Se ha estudiado que la proteína BA tiene propiedades antimicrobianas, teniendo la capacidad de generar poros en membranas celulares de bacterias, hongos y virus. Por otro lado, las placas seniles vistas en EA funcionan como biofilm, diseñada por depósitos amiloides microbianos con componente similar a β A, que ayuda a neutralizar el efecto antimicrobiano de este último, envolviendo a distintos microorganismos permitiendo su supervivencia dentro de las placas (Fulop et al., 2018). La constante neuroinflamación producida por activación de patógenos de la inmunidad innata fomenta la formación de placas seniles y generando mayor ruptura de barrera hematoencefálica y daño neuronal (Fulop et al., 2018).

En un trabajo experimental se realizaron cultivos celulares a los cuales se les inoculó espiroquetas y se comparó con controles. En los cultivos infectados se observaron estructuras similares a placas seniles, ovillos neurofibrilares, hilos de neurópilo e incluso degeneración granulo vacuolar, característicos de EA, que no se encontraron en los cultivos control. Se midió también APP, β A y Tau-F, los cuales resultaron elevados a diferencia de los controles, demostrando la relación causal entre la infección por espiroquetas y la EA (Fülöp et al., 2018).

La medición de β A y proteína Tau (total y fosforilada, particularmente Tau-F 181 y 217) en LCR como biomarcadores se ha vuelto clave para orientar el diagnóstico de las distintas demencias, en especial de EA (Hansson, 2021; Schindler, 2022). Niveles bajos de β A se asocian a mayor agregación de placas seniles, mientras que niveles altos de proteína Tau se interpretan como mayor daño neuronal y degeneración. La relación β A-42/ β A-40 tiene buena correlación para diagnóstico de EA al igual que acumulación de β A en PET-CT cerebral con radiofármaco amiloide (Schindler, 2022). El uso de β A-42 y Tau-F 217 predicen el desarrollo de EA en pacientes con DCL (Hansson, 2021). Los biomarcadores no se han probado en población hispana (Schindler, 2022).

Existen pocos estudios relacionados a β A y Tau-T en pacientes con neurosífilis. En un estudio en 12 pacientes con neurosífilis compararon los niveles de proteína Tau Total con 14 pacientes con sífilis sin involucramiento a SNC, 14 pacientes con EA y

14 controles. En éste encontraron que la proteína Tau-T se encuentra elevada en pacientes con neurosífilis, aunque en menor proporción que pacientes con EA, mientras que en pacientes con sífilis y pacientes control se encuentra en parámetros normales. Este protocolo abre la posibilidad del uso de proteína Tau para discriminar neurosífilis en pacientes con sífilis con sospecha de involucramiento a SNC (Paraskevas et al., 2007).

En otro estudio compararon los biomarcadores β A-40, β A-42, Tau-T y Tau-F 181 en pacientes con neurosífilis asintomática, PGD, EA y controles. Los pacientes con EA resultaron con menores niveles de β A40 y β A42, así como con mayores niveles de Tau-T y Tau-F 181. En los pacientes con PGD, a diferencia de los asintomáticos y los controles, hubo un nivel más bajo de β A-42. Esto podría traducir en una alteración del metabolismo amiloide, que pudiera estar relacionado al deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis (Luo et al., 2015).

El uso de PET-amiloide es una técnica reciente que ha tenido buena sensibilidad para determinar la agregación de β A cerebral (Raji & Benzinger, 2022). No obstante, el costo del estudio y la disponibilidad del mismo, no han permitido que permeé este método para el uso en la clínica. El PET con radiofármaco de proteína Tau continúa en investigación (Raji & Benzinger, 2022). El PET-CT con radiofármaco 18 Fluorodesoxiglucosa (PET-CT 18FDG cerebral), tiene excelente correlación del metabolismo con relación a las áreas afectadas de acuerdo a cada tipo de demencia. Destaca en la Enfermedad de Alzheimer un hipo metabolismo en áreas particulares como giro del cíngulo posterior, precuña y lóbulos parietal y temporal posteriores (Brown et al., 2014). El uso de PET-CT 18FDG con biomarcadores puede tener una buena correlación clínica para el diagnóstico de EA (Brown et al., 2014). Particularmente en neurosífilis, no se ha determinado si existe un patrón en el metabolismo cerebral con respecto a otros tipos de demencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el deterioro cognoscitivo de los pacientes con neurosífilis en personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana?

JUSTIFICACIÓN

A pesar de ser una infección conocida desde la antigüedad, existen pocos estudios que conlleven una investigación detallada del deterioro cognoscitivo asociado a neurosífilis así como de los estudios paraclínicos asociados. Debido al incremento en el número de casos de sífilis en México, se abre la posibilidad de estudiar a esta enfermedad de manera amplia, para dar un mejor seguimiento y tratamiento oportuno en este tipo de pacientes. También, este estudio permitirá entender mejor los procesos de deterioro cognoscitivo asociados a esta infección, en población mexicana, la cual no hay reportes de estudio en nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Determinar el deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis y VIH.

Objetivos Específicos

1. Determinar el perfil cognoscitivo por medio de MOCA Test, criterios DSM-V, Fluidez Verbal, Trail Making Test.
2. Determinar la afección de las actividades básicas de la vida diaria por medio de la escala ADL, para caracterizar deterioro cognoscitivo menor y mayor.
3. Determinar patología psiquiátrica asociada a depresión y ansiedad por medio de la escala de HADS.

Objetivos Secundarios

1. Determinar la prevalencia de deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis e infección por VIH.
2. Determinar los factores asociados al deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis y VIH.

HIPÓTESIS

En pacientes con neurosífilis y VIH, existe un mayor deterioro cognoscitivo a comparación de los pacientes con VIH y sífilis latente.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Estudio transversal de casos y controles, prospectivo, unicéntrico.

Tamaño de Muestra

Muestra a conveniencia. Sin embargo, de acuerdo a las tendencias observadas en la Clínica de Inmuno-infectología de los últimos dos años, estimamos reclutar al menos a 12 pacientes por grupo.

Población

En este estudio invitaremos a participar a personas mayores de 18 años con diagnóstico de infección por VIH (corroborado en el INCMNSZ, incluidos ya como pacientes en nuestra institución) y sífilis, y que tengan alto riesgo de desarrollar neurosífilis. De acuerdo a las guías canadienses (*Canadian guidelines on sexually transmitted infections 2013*), se recomienda realizar punción lumbar a toda persona

viviendo con VIH cuya prueba sérica de VDRL positiva tenga una dilución $\geq 1:32$ en pacientes asintomáticos o sospecha clínica por síntomas neurológicos.

Criterios de Inclusión

Serán considerados como *casos*, aquellos que cumplan con el diagnóstico de Neurosífilis de acuerdo a los criterios de la CDC 2021 (*Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021*) y las guías canadienses 2013, definido como aquellos pacientes asintomáticos o con síntomas y signos sugerentes de neurosífilis, con prueba VDRL o FTA positivo en LCR. Así mismo, serán considerados como *controles*, pacientes con pruebas negativas treponémicas y no treponémicas negativas, con o sin pleocitosis (≤ 20 leucocitos por campo).

Criterios de Exclusión

1. Diagnóstico previo de deterioro cognoscitivo.
2. Pacientes con enfermedades neurológicas que predispongan a deterioro cognoscitivo (Infarto cerebral, neoplasia, antecedente de radioterapia o quimioterapia en SNC, neuroinfecciones previas, uso de antiepilépticos o fármacos asociados a alteración cognitiva, problemas metabólicos como distiroidismo).

Variables del Estudio

Ver tabla 1.

Estrategia de Estudio

De forma basal se hará en todos los pacientes:

1. Por INDICACIÓN CLÍNICA, se realizará análisis de LCR (VDRL, conteo celular y proteínas) aquellos pacientes con sospecha de neurosífilis con un VDRL sérico con dilución $\geq 1:32$, de acuerdo a las Guías Canadienses 2015.
2. Baterías cognoscitivas de tamizaje (MOCA test versión español 8.1), Fluidez verbal y semántica, Batería de Evaluación de Lóbulo Frontal, escala de ansiedad y depresión HADS, y escala de funcionalidad de Bayer

Todas las pruebas están en español y aprobadas para población mexicana. La mayoría han sido utilizadas previamente en población viviendo con VIH.

Se determinará si hay o no deterioro cognoscitivo (prueba de tamizaje MOCA test con puntaje ≤ 25 puntos, de acuerdo a la versión 8.1 en español, aprobada para población mexicana), y se clasificará dicho deterioro cognoscitivo en menor o mayor (de acuerdo a los criterios de DSM-V) así como el dominio afectado en todos los pacientes. En caso de resultar positivo para deterioro cognoscitivo, tanto en los casos como en los controles, se realizará Imagen por Resonancia Magnética de encéfalo.

Todos los pacientes recibirán tratamiento antimicrobiano según indicación clínica por parte del servicio de Infectología, independiente a nuestro protocolo.

Recolección de datos

Se revisará el expediente electrónico de la plataforma SOTECI, LABSIS, MICROCLIN Y PACS, para la obtención de los datos clínicos, de laboratorio y gabinete. Se contactará a los pacientes, posterior a su punción lumbar, para invitarlos a participar en el estudio y realizar las pruebas de tamizaje.

Errores de medición

Para evitar el error en la realización de las pruebas neuropsicológicas, serán llevadas a cabo por una experta en Neuropsicología, que cuenta con aprobación de realización de las distintas pruebas. En cuanto a los datos clínicos y paraclínicos, se utilizará el número de registro de expediente de cada paciente y se utilizará la fecha de nacimiento para corroboración.

Análisis Estadístico

Se utilizará el programa IBM SPSS Statistics Versión 25. En el análisis estadístico descriptivo, se calcularán las medias, medianas y porcentajes de individuos por variable de estudio y de acuerdo si son continuas o categóricas. El análisis bivariado para las comparaciones entre grupos se realizará utilizando la prueba U de Mann-Whitney para la distribución no paramétrica. Para las variables no dimensionales de acuerdo con la frecuencia esperada, utilizaremos la X² de Pearson o la prueba exacta de Fisher. En todos los casos, un valor de $p \leq 0.05$ se considerará significativo.

En la medida que el tamaño muestral lo permita, el análisis será controlado de acuerdo al tiempo de diagnóstico de infección por VIH, el tratamiento antirretroviral actual y número de tratamientos históricos, así como la etapa clínica (de acuerdo a la cuenta de células T CD4 al momento del diagnóstico de sífilis, así como el nivel histórico más bajo, conocido como nadir, además de la presencia de enfermedades oportunistas de acuerdo a los criterios de Centers for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos y la Norma Oficial Mexicana).

Aspectos éticos

Para la participación de los pacientes, se les pedirá llenar un consentimiento informado para la realización de las pruebas neuropsicológicas. Se les explicará de manera detallada, así como se resolverán todas las dudas, sobre el por qué de la realización de dichas pruebas y los riesgos y beneficios que obtendrán de realizarlas. Los pacientes podrán retirarse del estudio en cualquier momento que lo deseen.

Factibilidad del estudio

En cuanto a recursos humanos, económicos y de infraestructura, no existe impedimento de los mismos para la realización del estudio.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de interés.

RESULTADOS

Se recolectaron 16 pacientes (ver *Tabla 2*), los cuales 8 se asignaron como controles y 8 como casos. Todos los pacientes fueron hombres viviendo con VIH y diestros. La edad mínima fue de 22 años, mientras que la edad máxima fue de 64 años, con una mediana de edad de 41 años. La mayoría de la población refirió una escolaridad alta, con nivel de licenciatura en el 56% de los casos, 37% con preparatoria, y sólo un paciente con secundaria. Sólo una persona refirió diabetes mellitus, ninguno con sobrepeso ni obesidad. El 25% presentó como antecedente abuso de sustancias, con algunos pacientes con consumo actual de drogas ilícitas. El 37.5% comentó padecer de alguna enfermedad de trastorno de ánimo, 4 pacientes con depresión y 2 con ansiedad, ya diagnosticada y tratada previamente.

En cuanto a control de VIH, el 43.8% ha recibido el diagnóstico de SIDA, nadie con enfermedad oportunista actual durante el estudio. Sólo 2 personas (12.6%) tuvieron una carga viral > 45 copias y sólo 2 tuvieron cuenta de linfocitos CD4 por debajo de 200. Tres pacientes han tenido falla a su tratamiento (18.8%) perteneciente todos al grupo *control*, 1 de ellas con 3 esquemas de TARV. El 68% de los pacientes han tenido 2 esquemas de TARV, por otras causas diferentes a falla de tratamiento.

El 62% de la población tiene antecedente de sífilis latente, de los cuales, el total de ellos recibieron tratamiento antimicrobiano por parte del servicio de Infectología. El único síntoma neurológico reportado fue cefalea, y 3 pacientes del grupo *caso* presentaron afectación oftalmológica. En el grupo *caso*, se observó pleocitosis (leucocitos por campo en LCR ≥ 5 células) en 3 pacientes, con conteo máximo de 20 leucocitos por campo, mientras que 5 individuos tuvieron hiperproteínorraquia (proteína en LCR ≥ 45 mg/dl) con un conteo máximo de 118 mg/dl. Cinco pacientes tuvieron VDRL positivo con dilución 1:4 máximo, mientras que los otros 3 con VDRL negativo, se les realizó diagnóstico de neurosífilis por clínica e hiperproteínorraquia y/o pleocitosis.

Hubo queja cognitiva en la mitad de la población estudiada. La prueba principal empleada para determinar deterioro cognoscitivo fue el test de *MOCA*, la cual, el 43% de la población resultó con un puntaje ≤ 25 puntos. A los 8 individuos que se les realizó *FAB*, ninguno tuvo un puntaje bajo. Tampoco hubo afeción de fluidez verbal, salvo un paciente con un puntaje de una desviación estándar por debajo del promedio en fluidez fonológica. De las pruebas de *Trail Making Test*, sólo hubo un

error en un caso en el *Test A*. Hubo afección en el ECOG total en 4 pacientes, 2 del grupo *control* y dos del *grupo caso*. En conjunto con las demás pruebas neuropsicológicas y tomando en cuenta el resultado de la prueba de *HADS* descartando afección cognitiva por trastorno del ánimo, se determinó que 7 pacientes tuvieron deterioro cognoscitivo. No se documentó en la población total afección en las actividades básicas de la vida diaria. El 81% tuvo alteración en el recuerdo diferido. La mitad de los participantes tuvieron una afección visuoespacial, Sólo 3 personas mostraron alteración en la atención. El 25% demostró afección en la memoria de registro. El lenguaje fue de los dominios menos afectados, al igual que orientación.

Se realizó resonancia magnética de encéfalo con contraste y enfocada a pared de vaso a 5 pacientes con neurosífilis, los cuales en ninguno se observó datos de meningovasculitis, sólo en un paciente se documentó atrofia cortical a nivel bifrontal.

Se compararon los datos entre el grupo control y el grupo caso. Ningún paciente tuvo deterioro cognoscitivo mayor. El porcentaje de deterioro cognoscitivo fue similar entre los dos grupos (42% vs 44%, respectivamente). No hubo diferencia significativa en la edad, escolaridad, años de evolución de VIH, fallas a tratamiento antirretroviral, antecedente de sífilis o neurosífilis previa, nivel de VDRL sérica. Existe una mayor proporción de deterioro cognoscitivo en pacientes con neurosífilis, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al perfil cognoscitivo, se observó una mayor afección en la atención, abstracción, recuerdo diferido, en el grupo con neurosífilis, sin embargo, no resultó ser significativo. De igual manera, en la escala de *HADS* tanto la parte de depresión como de ansiedad, los casos resultaron tener puntajes más altos que los controles; no obstante, no fue significativo.

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que abarquen el deterioro cognoscitivo en pacientes viviendo con VIH y neurosífilis. Recientemente existe un incremento en el número de casos de ambas enfermedades, probablemente relacionada a una falta de atención durante la pandemia de COVID-19, por lo que permite estudiar con mayor profundidad la relación de estas con el deterioro cognoscitivo. Las dos entidades se han descrito históricamente por tener una afección predominantemente subcortical, sin embargo, estudios recientes han puesto la incógnita sobre una semejanza mayor al perfil de la enfermedad de Alzheimer (Wang J, et al)

Este trabajo pertenece a un estudio mayor en donde además de determinar el perfil del deterioro cognoscitivo en los pacientes con ambas patologías, se pretende medir proteína Tau y Beta amiloide, así como el apoyo con la imagen por IRM de encéfalo y PET-FDG cerebral para entender de una mejor manera, el comportamiento fisiopatológico con el perfil cognoscitivo. Este estudio abarca parte de la muestra total, razón por la cual la muestra estudiada resultó ser de pocos pacientes. A pesar de no obtener significancia estadística en la comparación entre grupos, los

resultados obtenidos demuestran la importancia del estudio cognoscitivo en este grupo de pacientes, al igual de la importante afección conductual que presentan.

La población estudiada muestra peculiaridades importantes que hace complicado su estudio. Es una población joven con una escolaridad alta, influyendo la sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas que son fabricadas principalmente para personas mayores con otros problemas cognoscitivos. Por otro lado, los síntomas cognoscitivos suelen ser más indolentes, existe un mayor componente emocional por el estrés asociado a la enfermedad de base, y hay una menor afección en las actividades básicas de la vida diaria ya que no influyen otros factores asociados por la edad, como es la fragilidad, polifarmacia, disminución de la actividad muscular, entre otros. Se escogió la prueba cognitiva de Montreal (MOCA), ya que es una prueba ya aprobada para mexicanos viviendo con VIH, además de tener una mayor sensibilidad para detectar déficit cognitivo sutil. Al haberse encontrado una afección mayor “subcortical” y frontal, se decidió completar las pruebas con la batería de evaluación del lóbulo frontal (FAB TEST), Trail Making Test, fluidez verbal y ECOG (Everyday Cognition Test). Con base en lo anterior, notamos una cierta tendencia en el grupo de casos a dichas afecciones subcorticales, como es la atención, funciones ejecutivas, habilidad visuoespacial y la abstracción. Destaca que hubo un cierto incremento en la alteración de la memoria episódica en los pacientes con neurosífilis, siendo esta una función cortical del temporal (específicamente hacia el temporal medial, a nivel de los hipocampos). Desafortunadamente no se pudo realizar imagen de resonancia magnética a todos los pacientes, sin embargo, sólo un paciente tuvo atrofia del lóbulo frontal, sin verse afectado a nivel temporal.

Este estudio tiene algunas limitantes, sobre todo por el número de pacientes. Hay que considerar que tanto el VIH como la sífilis, tienen participación en el deterioro cognoscitivo en los pacientes. Es difícil dilucidar en este caso, cuál es el que tiene mayor impacto, ya que ambas enfermedades tienen tropismo por el sistema nervioso central. Destaco por ello, que 10 de los 16 pacientes habían presentado ya sífilis latente previa, y que tuvieron recidiva o fueron reinfectados (difícil distinguir ambos escenarios), a pesar de haber recibido tratamiento previo. Otro dato a considerar es que el 50% de la población refirió queja cognitiva, y 7 de los 16 pacientes, tanto en casos como controles, sí demostraron un deterioro cognoscitivo en las pruebas. Si comparamos esto último con la carga viral y el número de fallas a tratamiento antirretroviral, existe un adecuado control de la infección de VIH, lo que supone menor impacto por el virus como tal a las funciones cognoscitivas.

Un sesgo que se intentó disminuir es el componente emotivo y conductual por medio de la escala de Ansiedad y Depresión en Pacientes Hospitalizados (HADS). Sin embargo, resalta que los pacientes con neurosífilis resultaron con mayor puntaje en dicha escala, tanto para depresión como ansiedad, sin embargo, no hubo relación con los que tuvieron deterioro cognoscitivo. Desconocemos si al tener una afección subcortical por la bacteria, tenga quizá asociación a una mayor predisposición a padecer trastornos del ánimo.

CONCLUSIÓN

Existe un aumento en el deterioro cognoscitivo en los pacientes, que probablemente por el número de muestra del estudio no resultó ser significativo. Cabe la posibilidad que la edad, la escolaridad de la población y la cronicidad de la infección, influyeron en que no hubiera un deterioro cognitivo mayor en los pacientes con neurosífilis, aunque si hubo un porcentaje considerado de queja cognitiva en ambos grupos. El perfil cognoscitivo en los pacientes que sí fueron diagnosticados con deterioro cognoscitivo leve tanto en los casos como controles, fue de tipo subcortical, con mayor afección en los del primer grupo para atención, funciones ejecutivas, habilidad visuoespacial y recuerdo diferido. Existe un componente emotivo conductual en los pacientes con neurosífilis, sin poder distinguir si esto es debido a la afección al sistema nervioso central, o los problemas socioculturales y emocionales que el saberse con ambas enfermedades VIH y sífilis representa. Es necesario la realización de más estudios para determinar el perfil cognoscitivo en este grupo de pacientes, con la finalidad de conocer de mejor manera la fisiopatología de ambas enfermedades y dar un tratamiento oportuno y prevenir el desarrollo de deterioro cognoscitivo.

REFERENCIAS

1. Brown, R. K. J., Bohnen, N. I., Wong, K. K., Minoshima, S., & Frey, K. A. (2014). Brain PET in suspected dementia: Patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*, 34(3), 684–701. <https://doi.org/10.1148/rg.343135065>
2. Cai, S. N., Long, J., Chen, C., Wan, G., & Lun, W. H. (2017). Incidence of asymptomatic neurosyphilis in serofast Chinese syphilis patients. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15641-w>
3. de Voux, A., Kidd, S., & Torrone, E. A. (2018). Reported Cases of Neurosyphilis among Early Syphilis Cases - United States, 2009 to 2015. In *Sexually Transmitted Diseases* (Vol. 45, Issue 1, pp. 39–41). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000687>
4. Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
5. Fülöp, T., Itzhaki, R. F., Balin, B. J., Miklossy, J., & Barron, A. E. (2018). Role of microbes in the development of Alzheimer's disease: State of the Art - An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco. In *Frontiers in Genetics* (Vol. 9, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00362>
6. Fulop, T., Witkowski, J. M., Bourgade, K., Khalil, A., Zerif, E., Larbi, A., Hirokawa, K., Pawelec, G., Bocti, C., Lacombe, G., Dupuis, G., & Frost, E. H. (2018). Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00224>

7. Garbuz, D. G., Zatssepina, O. G., & Evgen'ev, M. B. (2021). Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Molecular Biology*, 55(5), 670–682. <https://doi.org/10.1134/s002689332104004x>
8. Ghanem, K. G. (2010). Neurosyphilis: A historical perspective and review. In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 16, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00183.x>
9. Gonzalez, H., Koralnik, I. J., & Marra, C. M. (2019). Neurosyphilis. *Seminars in Neurology*, 39(4), 448–455. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688942>
10. Gralle, M., & Ferreira, S. T. (2007). Structure and functions of the human amyloid precursor protein: The whole is more than the sum of its parts. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 82, Issue 1, pp. 11–32). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.001>
11. Hansson, O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. In *Nature Medicine* (Vol. 27, Issue 6, pp. 954–963). *Nature Research*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>
12. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, & DSTDP. (2017). *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017*.
13. Hobbs, E., Vera, J. H., Marks, M., Barritt, A. W., Ridha, B. H., & Lawrence, D. (n.d.). Neurosyphilis in HIV.
14. Laurent, C., Buée, L., & Blum, D. (2018). Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? In *Biomedical Journal* (Vol. 41, Issue 1, pp. 21–33). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.01.003>
15. Lee, K. W., Hong, Y. J., Lee, S. B., Kim, S. H., Oh, Y. S., Kim, Y., & Park, J. W. (2021). Neurosyphilis as a Rare Cause of Mild Cognitive Impairment and Depression: Two Case Reports and Literature Review. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 20(4), 112. <https://doi.org/10.12779/dnd.2021.20.4.112>
16. Luo, X., Shi, H., Hou, L., Zhong, X., Chen, X., Zhang, Y., Zheng, D., Tan, Y., Hu, G., Mu, N., Chen, J., Fang, Y., He, H., & Ning, Y. (2015). Different cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-type biomarker A β 42 between general paresis and asymptomatic neurosyphilis. *European Journal of Neurology*, 22(5), 853–858. <https://doi.org/10.1111/ene.12680>
17. Mehrabian, S., Raycheva, M., Traykova, M., Stankova, T., Penev, L., Grigorova, O., & Traykov, L. (2012). Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging. *BMC Neurology*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-96>
18. Miklossy, J. (2015a). Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00046>
19. Miklossy, J. (2015b). Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00046>
20. Munshi, S., Raghunathan, S. K., Lindeman, I., & Shetty, A. K. (2018). Meningovascular syphilis causing recurrent stroke and diagnostic difficulties: A scourge from the past. *BMJ Case Reports*, 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225255>

21. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., Thirumalai, D., & Palaniappan, B. (2020). Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 163, pp. 1599–1617). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327>
22. Novak, R. M., Ghanem, A., Hart, R., Ward, D., Armon, C., & Buchacz, K. (2018). Risk Factors and Incidence of Syphilis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Persons: The HIV Outpatient Study, 1999-2015. *Clinical Infectious Diseases*, 67(11), 1760–1767. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy348>
23. Ouwens, I. M. D., Lens, C. E., Fiolet, A. T. L., Ott, A., Koehler, P. J., & Verhoeven, W. M. A. (2015). Clinical presentation of general paralysis of the insane in a Dutch psychiatric hospital, 1924-1954. *European Neurology*, 74(1–2), 54–59. <https://doi.org/10.1159/000435835>
24. Paraskevas, G. P., Kapaki, E., Kararizou, E., Mitsonis, C., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2007). Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: A discrimination from syphilis without nervous system involvement? *Sexually Transmitted Diseases*, 34(4), 220–223. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000233738.23278.4e>
25. Peeling, R. W., & Hook, E. W. (2006). The pathogenesis of syphilis: The Great Mimicker, revisited. In *Journal of Pathology* (Vol. 208, Issue 2, pp. 224–232). <https://doi.org/10.1002/path.1903>
26. Raji, C. A., & Benzinger, T. L. S. (2022). The Value of Neuroimaging in Dementia Diagnosis.
27. Ropper, A. H. (2019). Neurosyphilis. *New England Journal of Medicine*, 381(14), 1358–1363. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
28. Sabre, L., Braschinsky, M., & Taba, P. (2016). Neurosyphilis as a great imitator: A case report. *BMC Research Notes*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2176-2>
29. Schindler, S. E. (2022). Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis.
30. Sebastián-Serrano, Á., Diego-García, L. de, & Díaz-Hernández, M. (2018). The neurotoxic role of extracellular tau protein. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19040998>
31. Sun, L., Zheng, N., Yang, Y., & Zhang, H. N. (2018). Syphilitic meningomyelitis presenting with visceral crisis: A case report. *Medicine (United States)*, 97(30). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011661>
32. Taylor, M. M., Aynalem, G., Olea, L. M., He, P., Smith, L. v., & Kerndt, P. R. (2008). A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): Neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. In *Sexually Transmitted Diseases* (Vol. 35, Issue 5, pp. 430–434). <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181644b5e>
33. Tsuboi, M., Evans, J., Davies, E. P., Rowley, J., Korenromp, E. L., Clayton, T., Taylor, M. M., Mabey, D., & Chico, R. M. (2021). Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000–20. *The Lancet Global Health*, 9(8), e1110–e1118. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00221-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00221-7)
34. Tuddenham, S., & Ghanem, K. G. (2018). Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. In *Sexually Transmitted Diseases* (Vol. 45, Issue 3, pp. 147–151).

- Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000723>
35. Wang, J., Guo, Q., Zhou, P., Zhang, J., Zhao, Q., & Hong, Z. (2011). Cognitive impairment in mild general paresis of the insane: AD-like pattern. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(4), 284–290. <https://doi.org/10.1159/000326908>
 36. Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 17, Issue 1, pp. 5–21). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
 37. Wu, Y., & Wu, W. (2020). Neurosyphilis presenting with myelitis-case series and literature review. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(2), 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.09.007>
 38. Zhong, X., Shi, H., Hou, L., Chen, B., Peng, Q., Chen, X., Wu, Z., Wang, Y., Mai, N., Huang, X., & Ning, Y. (2017). Neuropsychiatric Features of Neurosyphilis: Frequency, Relationship with the Severity of Cognitive Impairment and Comparison with Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(5–6), 308–319. <https://doi.org/10.1159/000476060>
 39. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.
 40. Canada PHAo. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Canada: Government of Canada, 2013.
 41. Wang J, Guo Q, Zhou P, Zhang J, Zhao Q, Hong Z. Cognitive impairment in mild general paresis of the insane: AD-like pattern. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(4):284–90.
 42. <https://politica.expansion.mx/mexico/2021/10/06/aumentan-enfermedades-de-transmission-sexual-enmexico#:~:text=La%20ETS%20donde%20se%20registró,que%20incluyen%20también%20casos%20probables.>

ANEXOS

Tabla 1. Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Forma de reporte	Tipo de variable
<u>Variables demográficas</u>			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años	Cuantitativa continua
Género	Construcción social y cultural binaria, comúnmente asociada al sexo biológico	Masculino (0) Femenino (1)	Nominal dicotómica
Identidad de género	Vivencia del género tal como cada persona lo siente, puede corresponder o no al sexo biológico	Hombre (1) Mujer (2) Mujer transgénero (3) Hombre transgénero (4) Bigénero (5) No binario (6) Otro (7)	Nominal no dicotómica
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente. Se tomará el último curso completo.	Analfabeta (0) Primaria (1) Secundaria (2) Preparatoria o Escuela Técnica (3) Licenciatura (4) Posgrado (5) Leer y escribir (6)	Cuantitativa continua
Residencia	Zona donde reside determinada por el número de habitantes: rural (<2,500 hab.) urbana (>2,500 hab.)	Rural (0) Urbana (1)	Nominal Dicotómica
Fecha Carga viral total (el más reciente)	Fecha de última carga viral total	Fecha	Cuantitativa continua
Carga viral total (el más reciente)	Medición más reciente de la cantidad de partículas virales (copias)	Copias/mL	Cuantitativa discreta

	por mL de sangre.		
Fecha número absoluto de CD4 (el más reciente)	Fecha de última cuenta absoluta de CD4	Fecha	Cuantitativa continua
Número absoluto de CD4 (el más reciente)	Subgrupo de linfocitos T maduros encargados de efectuar, coordinar y regular la respuesta inmunitaria	Células/mm ³	Cuantitativa discreta
Años de infección VIH	Tiempo entre la fecha de la encuesta y fecha del diagnóstico de VIH	años	Cuantitativa continua
Evento definitorio de SIDA	Presencia de infección oportunista o neoplasia definitoria de SIDA en cualquier momento desde infección por VIH.	No (0) SI (1)	Nominal dicotómica
Clasificación de TARV	Terapia antirretroviral (TAR) al momento del diagnóstico de COVID-19	Sin TAR (0) Biterapia (1) Basada en IP (2) Basada en ITRNN (3) Basada en INSTI (4)	Nominal no dicotómica
Esquema de TARV	Número de esquemas empleados, independiente a falla a tratamiento.	Número de esquemas	Cuantitativa continua
Falla a Tratamiento	Cuando un régimen antirretroviral (ARV) no puede controlar la infección por VIH. Los factores que pueden contribuir al fracaso del tratamiento del VIH incluyen la resistencia a los medicamentos, la toxicidad de los medicamentos o la mala adherencia a la terapia antirretroviral (TAR).	No (0) Sí (1)	Nominal dicotómica
Comorbilidades			
Diabetes tipo 2	Diagnóstico de acuerdo con guías de la ADA 2022: 2 determinaciones Hba1c $\geq 6.5\%$, GB ≥ 126 mg/dL, SOG ≥ 200 mg/dL o 1 determinación glucemia al azar ≥ 200 mg/dL con síntomas [95].	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	De acuerdo con recomendaciones ACC/AHA 2017 Presión arterial $\geq 130/80$ mmHg [97].	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Sobrepeso	Índice masa corporal (IMC) 25.0-29.9kg/m ²	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Obesidad	Índice masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Cirrosis hepática	Datos clínicos y paraclínicos compatibles con hepatopatía crónica	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica

Neoplasia	Formación anormal de un tejido de carácter tumoral (benigno o maligno)	No (0) Si (1)	Nominal no dicotómica
Enfermedad renal crónica terminal	De acuerdo con las definiciones KDIGO. Tasa Filtrado Glomerular (TFG) <15mL/min/1.73m2	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Enfermedad psiquiátrica	Antecedente de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con el DSM-V presente previo al estudio	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Tipo de enfermedad psiquiátrica	Tipo de enfermedad psiquiátrica de acuerdo con el DSM-V presente previo al estudio	Depresión (1) Ansiedad (2) Abuso de sustancias (3) Abuso sexual (4)	Nominal no dicotómica
Cardiopatía isquémica	Enfermedad isquémica del corazón en generalmente causada por aterosclerosis	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Sífilis previa	Antecedente de infección por sífilis	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Tratamiento previo sífilis	Tratamiento previo para infección por sífilis	No (0) Si (1)	Nominal dicotómica
Síntomas neurológicos	Síntomas asociadas a neurosífilis actual	Asintomático (0) Cefalea (1) Disminución agudeza visual (2) Disminución agudeza auditiva (3) Cambios conductuales (4) Cambios cognoscitivos (5) Psicosis (6) Neuropatía (7) Mielopatía (8) Ataxia (9)	Nominal no dicotómica

		Crisis epilépticas (10) Infarto cerebrales (11) Meningitis (12)	
Afección oftalmológica	Infección ocular por sífilis	No (0) SI (1)	Nominal dicotómica
Fecha VDRL sérica	Fecha de realización del laboratorio VDRL sérica	Fecha	Cuantitativa continua
Dilución VDRL sérica	Técnica cuantitativa de diluciones seriadas de la prueba no treponémica VDRL sérica.	Diluciones seriadas hasta negatividad, a partir de 1:4	Cuantitativa continua
Fecha de FTA-ABS sérica	Fecha de realización del laboratorio FTA-ABS sérica.	Fecha	Cuantitativa continua
FTA ABS sérica	Prueba cualitativa treponémica sérica para diagnóstico de sífilis.	Negativa (0) Positiva (1)	Nominal dicotómica
VDRL en LCR	Prueba cualitativa no treponémica sérica para diagnóstico de sífilis.	Negativa (0) Positiva (1)	Nominal dicotómica
Dilución VDRL LCR	Técnica cuantitativa de diluciones seriadas de la prueba no treponémica VDRL en LCR.	Diluciones seriadas hasta negatividad, a partir de 1:4	Cuantitativa continua
Pleocitosis LCR	Presencia de Leucocitos >5 células por campo en LCR	Número de leucocitos por campo	Cuantitativa continua
Proteínas en LCR	Presencia de proteínas en LCR, se considera anormal mayor a 45 mg/dl.	Cantidad de proteínas en LCR	Cuantitativa continua
Tratamiento Sífilis	Tratamiento de acuerdo a sífilis primaria, sífilis latente o neurosífilis.	No (0) Temprana (1) Latente (2) Neurosífilis (3)	Nominal no dicotómica
<u>Pruebas neuropsicológicas</u>			
Queja cognitiva	Sensación subjetiva de pérdida de memoria o de otro dominio cognoscitivo.	No (0) Sí (0)	Nominal dicotómica
MOCA	Prueba cognoscitiva de Montreal. Puntuación ≤ 25 se considera deterioro cognitivo en población Mexicana.	Puntaje del 0 al 30	Cuantitativa continua

Fluidez Verbal	Prueba de lenguaje donde se valora fluidez verbal fonológica, semántica. El total se compara con desviaciones estándares para reconocer alguna alteración.	Número de palabras dichas por el paciente.	Cuantitativa continua
Batería de evaluación lóbulo frontal (FAB)	Prueba cognoscitiva sobre las funciones derivadas del lóbulo frontal. Menor o igual a 11 determina alteración en funciones ejecutivas y visuoespaciales.	Puntaje	Cuantitativa continua
Trail Making Test A y B	Pruebas para medir habilidades visuoespaciales, atención y velocidad de pensamiento.	Puntaje	Cuantitativa continua
HADS	Escala de evaluación de depresión y ansiedad hospitalaria. Riesgo de depresión con un puntaje ≥ 7 , mientras que ansiedad es ≥ 8 puntos	Puntaje	Cuantitativa continua
ADL	Prueba de actividades de la vida diaria. Permite calificar si el deterioro cognoscitivo es mayor o menor, si existe una afección de las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria.	Puntaje	Cuantitativa continua
ECOG	Everyday Cognition Test, como prueba de funcionalidad en adultos, para predecir riesgo de deterioro cognoscitivo. Mayor a 1.31 se considera DCL.	Puntaje	Cuantitativa continua

Tabla 2. Análisis de la Población General

Análisis Población General		
Edad; años (IQR)		41 (21-64)
Escolaridad		
	Secundaria	1 (6.3)
	Preparatoria	6 (37.5)
	Licenciatura	9 (56.3)
Abuso sustancias		4 (25)
Enfermedad psiquiátrica		
	Depresión	4 (25)
	Ansiedad	2 (12.5)
SIDA		7 (43.8)
Núm. Fallas a TARV		
	No	12 (75)
	1°	3 (18.8)
	Perdido	1 (6.3)
Carga viral VIH		
	Negativa	14 (87.5)
	≥ 45 copias	2 (12.6)
Cuenta Linfocitos CD4+ ≤200		2 (12.6)
Sífilis previa		10 (62.5)
Síntomas neurológicos		5 (31.3)
Afección oftalmológica		3 (18.8)
MOCA Total		
	≤25 puntos	7 (43.8)
	≥25 puntos	9 (56.2)
HADS Ansiedad		
	≥8 puntos	6 (37.5)
HADS Depresión		
	≥7 puntos	5 (31.3)
Deterioro Cognitivo		
	DCL	7 (43.8)
	No	9 (56.3)
<p>Los datos están representados en medianas y rango intercuartil (IQR), así como en frecuencias y porcentajes. HADS: Escala de evaluación de depresión y ansiedad hospitalaria MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH: virus de inmunodeficiencia humana</p>		

Tabla 3. Tabla Comparativa entre el Grupo Casos y el Grupo Control

Análisis por Grupos n (%)			
Variables	VIH + Sífilis n=7 (%)	VIH + Neurosífilis n=9 (%)	p
Edad; años (IQR)	37 (30 – 46)	41 (33.5 – 48)	0.368
Escolaridad			0.106
Secundaria	0 (0)	1 (11.1)	
Preparatoria	1 (14.3)	5 (55.6)	
Licenciatura	6 (85.7)	3 (33.3)	
Abuso de sustancias	2 (28.6)	2 (22.2)	0.608
Enfermedad Psiquiátrica			0.683
Ansiedad	1 (14.3)	1 (11.1)	
Depresión	1 (14.3)	3 (33.3)	
Año diagnóstico VIH			0.289
SIDA	4 (57.1)	3 (33.3)	
Fallas TARV	3 (42.9)	0 (0)	0.077
Sífilis previa	5 (71.4)	5 (55.6)	0.451
Neurosífilis previa	0 (0)	2 (0.22)	0.300
VDRL sérica (dilución)			0.135
1:16	0 (0)	1 (14.3)	
1:32	1 (14.3)	2 (28.6)	
1:64	0 (0)	2 (28.6)	
1:128	2 (28.6)	3 (33.3)	
1:256	4 (57.1)	0 (0)	
1:512	0 (0)	1 (14.3)	
Queja cognitiva	4 (57.1)	4 (44.44)	0.704
MOCA Total ≤25 puntos	3 (42.85)	4 (44.44)	0.128
HADS ansiedad ≥ 8 puntos	0 (0)	4 (44.44)	0.281
HADS depresión ≥ 7 puntos	1 (14.3)	4 (44.44)	0.519
Afección visuoespacial	3 (42.86)	5 (55.55)	0.500
Afección identificación	0 (0)	1 (11.1)	0.563
Afección atención	0 (0)	3 (33.3)	0.150
Afección memoria trabajo	0 (0)	2 (22.2)	0.300
Afección concentración	2 (28.6)	2 (22.2)	0.608
Afección lenguaje repetición	2 (28.6)	1 (11.1)	0.400
Afección lenguaje fluidez	1 (14.3)	0 (0)	0.438
Afección abstracción	1 (14.3)	4 (44.45)	0.231
Afección recuerdo diferido	5 (71.4)	8 (88.9)	0.400
Afección orientación	1 (14.3)	0 (0)	0.438
Afección memoria registro	1 (14.3)	3 (33.3)	0.392
Deterioro Cognitivo			0.671
No	4 (57.14)	5 (55.55)	
DCL	3 (42.86)	4 (44.45)	
DCM	0 (0)	0 (0)	
<p>Los datos están representados en medianas y rango intercuartil (IQR), así como en frecuencias y porcentajes. Grupo caso: VIH + neurosífilis Grupo control: VIH + sífilis sin afección a SNC DCL: deterioro cognitivo leve DCM: deterioro cognitivo mayor HADS: Escala de evaluación de depresión y ansiedad hospitalaria MOCA: Evaluación Cognitiva Montreal VIH: virus de inmunodeficiencia humana</p>			