

## Neurosífilis: revisión a propósito de un caso

D Miguel, MJ Ávila, C. Vázquez, R González, M Serrano V., JC Díaz

Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario Juan Canalejo - Marítimo de Oza. A Coruña.

### Resumen:

Se realiza una revisión de la Neurosífilis en relación con un paciente que presenta episodios afectivos de características clínicas y evolución atípicas. La neurosífilis es un diagnóstico poco común en la actualidad, aunque conviene tenerlo siempre en mente y realizar las pruebas serológicas de forma rutinaria ya que puede manifestarse como cualquier trastorno psiquiátrico. El caso que presentamos ilustra las dificultades diagnósticas que plantean estos pacientes, especialmente cuando las pruebas complementarias no son concluyentes.

### Introducción

La Sífilis o Lúes es una infección sistémica de evolución crónica producida por el *Treponema Pallidum*. Se transmite habitualmente a través de relaciones sexuales sin protección, y en menor frecuencia por sangre o por la placenta (transmisión vertical).

### Clínica

Dentro de sus manifestaciones clínicas podemos diferenciar varias fases (1):

- **Primaria:** Caracterizada por la presencia de una lesión local (Chancro duro) en el lugar de la inoculación, acompañada de una adenopatía satélite. Suele aparecer entre las 2ª y 4ª semanas del contacto. En esta primera fase ya se produce una diseminación del treponema por todo el organismo.
- **Secundaria:** Entre la 4ª y 8ª semanas, aparecen manifestaciones clínicas generalizadas (febrícula, malestar), adenopatías diseminadas y lesiones cutáneas máculo-papulosas (roseola sífilítica).

- **Periodo de latencia:** Sin manifestaciones clínicas.
- **Terciaria:** Aparece en un tercio de las sífilis no tratadas. Aparecen múltiples lesiones que pueden afectar cualquier estructura del organismo, principalmente piel, vasos sanguíneos, huesos, SNC...

### Afectación del SNC

Puede producirse en diferentes fases de la infección y dar lugar a los siguientes cuadros clínicos (2):

1. **Neurosífilis asintomática temprana:** Se caracteriza por la presencia de alteraciones en el LCR, pero sin síntomas clínicos. Puede encontrarse en un 10% de las fases primarias y en un 30% de las secundarias.
2. **Meningitis aguda sífilítica:** Es un cuadro poco habitual que aparece en los dos primeros años de infección. Presenta una clínica similar a cualquier meningitis de otra etiología (fiebre, cefalea, rigidez de nuca, somnolencia, delirium...).
3. **Sífilis meningovascular subaguda o crónica:** Puede aparecer al cabo de 1-5 años del contagio. Se caracteriza por cefalea, letargia y malestar, junto con alteraciones cognitivas (concentración, memoria, juicio) y episodios confusionales. También suelen presentar irritabilidad e inestabilidad emocional. Pueden asociarse alteraciones oculares (parálisis, alteraciones pupilares, atrofia óptica...), vasculares, etc...
4. **Tabes Dorsal:** Se produce por una afectación parenquimatosa del SNC, concretamente de cordones posteriores de la médula espinal, así como raíces posteriores y ganglios raquídeos. Se manifiesta por dolor, parestesias y alteraciones en la marcha (ataxia sensorial). Suelen pre-

sentarse crisis tabéticas: gástricas (dolor y vómitos), laríngeas (disnea, estridor), rectales (tenesmo), etc... También suelen aparecer alteraciones pupilares, y en un 20% se asocia a PGP.

5. Parálisis general progresiva (PGP): Las primeras manifestaciones pueden aparecer entre los 5-25 años (habitualmente entre los 10-15 años) de la infección primaria, con un pico de incidencia entre los 30-50 años. Afecta más a varones (3:1). En líneas generales se trata de un proceso demencial de inicio insidioso. Puede acompañarse de cualquier tipo de sintomatología psiquiátrica que, con frecuencia, enmascara el deterioro cognitivo en las primeras fases.

### Parálisis general progresiva

La PGP tiene un significado especial dentro del campo de la psiquiatría. No solo por su elevada prevalencia (3) en épocas pasadas (en torno al 30% de los pacientes ingresados a principios de siglo en instituciones psiquiátricas), sino porque constituye el primer trastorno psiquiátrico que se ajusta al modelo médico de otras enfermedades. La PGP presenta una etiopatogenia, fisiopatología, anatomía patológica..., y lo que es más importante, un tratamiento específico.

La primera descripción de este trastorno la realizó Willis en 1672. Esmarch y Janssen en 1857 ya apuntan la sífilis como causa de la PGP. En 1905 Schaudinn y Hoffman consiguen identificar al agente causal de la sífilis, el *Treponema pallidum*. Noguchi y Moore (1913) aíslan el *Treponema* en el córtex de pacientes con PGP. La primera aportación terapéutica la realiza Julius von Wagner-Jauregg (1917) con el uso de la piroterapia (fiebres palúdicas). Con la introducción de la penicilina en los años cuarenta se produce un cambio radical en el abordaje de la enfermedad, produciéndose un descenso radical en su incidencia.

Así, por ejemplo, la mortalidad en Inglaterra (4) derivada de dicha enfermedad cayó de 1.692 casos entre 1936-39 a solo 224 casos entre 1966-69.

En nuestros días la incidencia es muy baja, así en el hospital Doce de Octubre de Madrid (5), en el

Servicio de Neurología solo se registraron 7 casos entre 1976-96 (de un total de 11.890 pacientes) y en el Servicio de Psiquiatría no se detectó ningún caso entre los años 1990-96.

Por nuestra parte, durante el tiempo que lleva en funcionamiento la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del hospital Juan Canalejo (1996-01) no se ha detectado ningún caso de un total de 2573 ingresos.

El cuadro clínico de la PGP suele iniciarse con síntomas inespecíficos: cefalea, insomnio, letargia, y cambios de temperamento (apatía, irritabilidad, desinhibición, incontinencia emocional...). Las alteraciones cognitivas constituyen el eje fundamental del cuadro, pero con frecuencia pasan desapercibidas o quedan enmascaradas por otros síntomas psicopatológicos en las primeras fases de la enfermedad. En ocasiones, el cuadro irrumpe bruscamente en forma de crisis convulsivas, o accidentes cerebrovasculares. Suele haber ausencia de conciencia de enfermedad desde los primeros estadios.

### PGP. Formas clínicas

En función de la sintomatología predominante (sobre todo en las primeras etapas) pueden establecerse diferentes cuadros (2):

1. Forma expansiva o de grandiosidad: Es la presentación clásica de la PGP, aunque hoy en día es menos habitual (7-18%), al menos en países de nuestro entorno (continúa siendo frecuente en países del tercer mundo). Se caracteriza por la presencia de una clínica maniforme: euforia, expansividad, irritabilidad y delirios de grandeza. A medida que el cuadro progresa va desapareciendo ese tinte maniforme, tornándose más irritables y predominando los déficits cognitivos.
2. Forma depresiva: Su frecuencia está aumentando en las últimas décadas (30%), a expensas de la forma expansiva. Con frecuencia presentan un cuadro indistinguible de una depresión mayor típica (6,7): tristeza, apatía, inhibición, ideas delirantes congruentes (hipo-

- condriacas, nihilistas, ruina...), así como ideación autolítica.
3. Forma demencial simple (20-60%). Caracterizada por la presencia de un deterioro progresivo de funciones cognitivas, sin otra psicopatología relevante.
  4. Forma Tabo-Parética: En ella coexisten síntomas de PGP junto con síntomas de Tabes Dorsal.
  5. Forma Juvenil. Derivada de la transmisión por vía placentaria. Aparece en etapas más tempranas de la vida (6-21 años). Son frecuentes la crisis epilépticas
  7. Otras. La PGP puede presentarse como cualquier trastorno psiquiátrico: Esquizofrenia (8), T. Delirante, Neurastenia, Korsakoff...
  8. Formas atípicas o atenuadas: Debidas a la supresión parcial de la infección por la toma de antibióticos por otras causas. Son muy frecuentes en la actualidad y se caracterizan por la presencia de síntomas aislados: pupilares, neurológicos, etc...
- Suelen descubrirse como hallazgo casual al investigar esos síntomas.

### Exploración neurológica

- Puede ser negativa en estadios tempranos, pero a medida que la enfermedad avanza pueden detectarse una gran variedad de signos (2):
- Alteraciones oculares (65%): Las alteraciones pupilares (anisocoria, contornos irregulares, hiporreactivas...) aparecen con gran frecuen-

cia. La pupila de Argyll-Robertson (miótica, irregular, reactiva a la acomodación pero no a la luz) es la más característica pero es poco habitual. También pueden aparecer otras alteraciones oculares (atrofia óptica...).

- Temblor (65%): Más intenso en manos (que aumenta las dificultades motoras) y cara, especialmente en labios y lengua (potenciando la disartria).
- Disartria (80%): Habla farfullante, vacilante, a sacudidas, carente de entonación...
- Alteración de reflejos (50%): En miembros inferiores suelen ser vivos, apareciendo clonus e incluso espasticidad. En estadios avanzados el plantar puede aparecer extensor.
- Ataxia, incontinencia vesical, hemiplejía, afasia...

### Diagnóstico

Se realiza en función de la clínica y de las exploraciones complementarias (serología, estudio del líquido cefalorraquídeo, EEG, TAC...).

En el estudio serológico se emplean dos tipos de pruebas:

- No treponémicas o reagínicas (VDRL, RPR): Detectan anticuerpos no específicos. Son frecuentes los falsos positivos (20-40%), y también en un alto porcentaje pueden ser negativas en las fases primaria y tardía. Se utilizan para valorar el tratamiento ya que deben negativizarse si este es adecuado.

**Tabla 1. Interpretación de pruebas serológicas (9):**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Reag (-) Trep (-) | Ausencia. Sífilis primaria precoz   |
| Reag (+) Trep (-) | Posible falso positivo  |
| Reag (+) Trep (+) | Sífilis no tratada, con tratamiento incorrecto, tratada recientemente. Reinfeción                         |
| Reag (-) Trep (+) | Sífilis primaria precoz, secundaria con fenómeno de prozona, tratada. Sífilis no tratada latente o tardía |

- Treponémicas (FTA-Abs, TPHA...): Detectan anticuerpos específicos antitreponema. Menos falsos positivos. Nunca se negativizan aunque se haya realizado un tratamiento adecuado.

Como puede verse la serología no nos aporta pruebas concluyentes sobre la situación concreta en que se encuentra un paciente. Por ello, es necesario combinar esos resultados con la clínica del paciente, y los resultados obtenidos de la punción lumbar (PL) y estudio del LCR. Según Hooshmand (1972), se debe establecer el diagnóstico de neurosífilis cuando se cumplan los siguientes criterios (10):

- FTA-Abs (+) en sangre junto con signos oculares o neurológicos sugestivos de neurosífilis.
- FTA-Abs (+) en sangre y LCR junto con más de 5 leucocitos en LCR, en ausencia de meningitis bacteriana o viral.
- FTA-Abs (+) en sangre y LCR junto con síntomas neurológicos progresivos no explicados por otras causas. En este caso, debe haber mejoría tras el tratamiento con penicilina, o bien leucocitosis transitoria en LCR.

Otros autores, sin embargo establecen unos criterios más restrictivos (11): FTA-Abs (+) en sangre junto con al menos uno de los siguientes hallazgos en LCR: >5 leucocitos, proteínas elevadas, hipoglucorraquia o VDRL (+).

### Tratamiento

Penicilina G Sódica: 2-4 millones/ 4 horas, i-v, durante 10 días, seguido de Penicilina G Benzatina 2,4 millones / semana, i-m, durante 3 semanas(1,11).

Pasados 6 meses se debe repetir la PL para comprobar la remisión.

Aunque suele haber cierta remisión de los síntomas, el pronóstico depende fundamentalmente del tiempo de evolución y del grado de deterioro cognitivo en el momento de iniciar el tratamiento.

### Caso Clínico

Varón de 35 años, de profesión camarero, divorciado, convivía con pareja estable hasta unas semanas antes de su ingreso.

En agosto de 2001 ingresa en nuestra unidad, desde Urgencias por cuadro depresivo con síntomas psicóticos. El paciente presentaba intensa inhibición psicomotriz, bradipsiquia, lenguaje lento, entrecortado, apenas responde con monosílabos. Su familia refiere que se encontraba en un estado de gran abandono, sin afeitarse ni ducharse (decía que no había agua), apenas comía (refería que los alimentos estaban en mal estado, caducados), permanecía solo, encerrado en su domicilio, con las persianas bajadas y encamado.

### Antecedentes psiquiátricos

Sin antecedentes psiquiátricos hasta Febrero de 2001 que comenzó a decir que le desaparecían cosas, se las cambiaban de sitio. Hablaba del espíritu de un cura que lo perseguía para hacerle daño. Muy inquieto, no paraba, realizaba largas caminatas, compras excesivas, hipersexualidad, dormía menos, irritable y violento con ella. Consumo abusivo de alcohol y ocasionalmente de cocaína. A medida que el cuadro progresaba presentaba labilidad emocional y se realizó cortes superficiales en abdomen con supuesta intención autolítica, tras lo cual es ingresado durante 9 días en una unidad psiquiátrica en Madrid.

### Diagnóstico:

Psicosis Reactiva Breve. Tratado con Risperidona, recuperación ad integrum.

Tras ser dado de alta, recuperación progresiva volviendo a su actividad laboral con normalidad (gerente de un hotel de prostitución). Un mes antes de su actual ingreso refiere que se encuentra mal, con dificultad para realizar su trabajo por lo que su jefe le recomienda que solicite la baja. Sin embargo, el no acude a su médico y se encierra en su domicilio.

### Evolución

En nuestra unidad se pauta tratamiento antidepresivo (venlafaxina hasta 300 mg/día) y neuroléptico (risperidona hasta 9 mg/día) a pesar de lo cual el cuadro de inhibición va progresando en los días sucesivos llegando a estar catatoniforme: permanece largos periodos de pie inmóvil y mutista. Se plantea a la familia la posibilidad de realizar TEC, pero ante la lenta pero progresiva mejoría de su inhibición, este se pospone.

De forma casual se descubre la presencia de anisocoria (midriasis en OD, que reacciona muy lentamente a la luz). Ni el paciente, que apenas colabora, ni la familia pueden precisar si ya la tenía previamente. IC Neurología: Midriasis derecha reactiva que puede ser antigua esencial, sin datos focales. EEG: dentro de los límites de la normalidad. TAC cerebral: normal.

Presenta efectos secundarios extrapiramidales por lo que se pauta corrector (biperideno 4mg/12 horas) y se reduce la dosis de antipsicótico (hasta 3 mg).

Progresivamente, va experimentando cierta mejoría, fundamentalmente a nivel motor; mayor movilidad, más reactivo, aunque persiste ánimo apático, ausencia de lenguaje espontáneo, tendencia al aislamiento. Tras un mes de ingreso, presenta mejoría significativa en su estado de ánimo. Sueño y apetito normal. Ausencia de síntomas psicóticos. No obstante, llama la atención un deterioro de funciones cognitivas: memoria, concentración, orientación, cálculo, planificación de actividades..., no justificable en función de su estado de ánimo.

Además, aparecen ciertos signos neurológicos: clara y manifiesta ecolalia, lenguaje pobre, carencia de entonación, temblor, movimientos orofaciales, incontinencia urinaria ocasional, bradipsiquia, desorientación temporal, alteraciones de memoria..., además de la anisocoria ya referida. Se le realiza WAIS: Nivel intelectual medio (CI:92), dentro del rango esperado. Leve deterioro cognitivo (10%) afectando especialmente a las funciones de cálculo, manejo de símbolos y

coordinación visomotora. Signos leves de organicidad.

Solicitamos serología luética: FTA-Abs +; RPR - Rehistoriando al paciente, refiere que trabaja en locales de prostitución desde los 24 años, primero como camarero y después como encargado. Reside en diferentes lugares de España y desde hace 5 en Madrid, donde dirigía un hotel de alterne. Tres matrimonios «de conveniencia» con inmigrantes dedicadas a la prostitución. Divorciado, desde hacía 3 años convivía con nueva pareja (también prostituta) aunque se separaron semanas antes de su ingreso.

Solicitamos IC al servicio de Neurología para realización de PL y deciden su traslado para estudio.

En la exploración realizada al ingreso en dicho servicio el paciente se encuentra consciente, con dificultades de orientación en tiempo, lenguaje enlentecido y pobre con fenómenos de ecolalia, torpeza en la marcha, Romberg -, no déficit motor ni sensitivo en extremidades, reflejos vivos que llegan a policinéticos en MMII, discinesia bucofacial de tipo masticatorio. Anisocoria con midriasis derecha y pupila izda. de tamaño normal, ambas reaccionan discretamente a la luz y poco a la acomodación.

- LCR: claro, normotenso, 1 leucocito, glucosa: 62, proteínas: 32, FTA-Abs: +, VDRL: -
- RMN sin contraste: sin alteraciones, ligera atrofia difusa. RMN con contraste: sin alteraciones.
- Estudio neuropsicológico (durante su ingreso en Neurología): Apariencia física con movimientos robotizados, rigidez expresiva, lentitud en la reacción y tendencia a la ecolalia. En el Trail MaKicy test, encontramos unas respuestas muy lentas (2 minutos en parte A y 3 minutos en parte B). En las pruebas del Barcelona se observan importantes interferencias en el funcionamiento de la memoria (que se incrementan en función de la complejidad de la tarea), en la medida que se le proporciona una estructura en función de las preguntas,

recupera algo más de información, aunque dentro de unos rangos muy deficitarios.

- Diagnóstico: Neurosífilis paucisintomática
- Tratamiento: Penicilina G sódica (4 mill/4 horas, 10 días). Permanece ingresado 18 días en el Servicio de Neurología tras lo cual es trasladado de nuevo a Psiquiatría.

Coincidiendo con el tratamiento antibiótico, el paciente presenta una mejoría significativa, persistiendo cierto aplanamiento afectivo, ausencia de espontaneidad, lenguaje lento, monótono, carente de entonación, cierta desorientación espacial, dificultad para planificar actividades sencillas (pregunta continuamente que tiene que hacer, incapacidad para manejar dinero, se desorienta por la calle...).

Se procede a su alta y es derivado a Hospital de Día de Psiquiatría para continuar tratamiento.

Llama la atención el hecho de que, a pesar de la lenta y parcial respuesta al tratamiento antidepresivo y de los déficit de funcionamiento referidos, y que en parte persistían en el momento de ser dado de alta, el paciente no era consciente de los mismos, solicitando reiteradamente el alta desde estadios precoces de su ingreso, con la intención de reincorporarse a su trabajo.

Su evolución es favorable, desapareciendo por completo la sintomatología depresiva, pero persistiendo un comportamiento pueril, cierto aplanamiento afectivo, dificultad para realizar sus actividades de forma autónoma.

En Enero de 2002 comienza a estar más inquieto, verborreico, con múltiples proyectos, ideas de grandeza y autosuficiencia, que no llegan a ser delirantes. Apenas duerme, se pasa la noche enviando mensajes por el móvil, aumenta los gastos, se muestra irritable con su familia. Ánimo expansivo, aunque no claramente eufórico y con escasa resonancia afectiva. Se suspende la administración de venlafaxina a pesar de lo cual sigue empeorando, siendo preciso su ingreso. Se instaura tratamiento con olanzapina y sales de litio presentando mejoría significativa al cabo de aproximadamente dos semanas.

En la actualidad continúa acudiendo a Hospital de Día. A nivel afectivo el paciente está eutímico, pero se muestra insulso y pueril, con un afecto superficial e irritabilidad fácil ante cualquier contrariedad. Su familia refiere que en ningún momento ha recuperado su capacidad de autonomía y rendimiento previos.

### Discusión:

La PGP puede originar cualquier tipo de manifestación psicopatológica. Las formas expansivas típicas de esta enfermedad en décadas pasadas han sido reemplazadas por otros cuadros clínicos como la depresión o formas atenuadas o atípicas.

El caso expuesto nos parece interesante por las dificultades diagnósticas que nos ha planteado y que en la actualidad no creemos completamente resueltas.

El cuadro inicial tiene unas características claramente psicóticas con un tinte maniforme aunque resulta difícil de precisar retrospectivamente. A pesar del diagnóstico de psicosis reactiva breve, cabe la duda de que se tratara de un primer episodio maniaco.

El cuadro que motiva su primer ingreso en nuestra unidad psicopatológicamente se corresponde con un episodio depresivo grave con síntomas psicóticos congruentes. Y por último su segundo ingreso en nuestra unidad se caracteriza por sintomatología maniforme. Todo ello nos llevaría al diagnóstico de trastorno bipolar, y de hecho tras su segundo ingreso se establece dicho diagnóstico y se instaura tratamiento con sales de litio, presentando una respuesta favorable relativamente pronto.

Ahora bien, existen algunos elementos que nos hacen cuestionarnos el diagnóstico expuesto, al menos como único trastorno presente en este paciente:

- a. El cuadro depresivo relatado respondió muy lentamente y de forma parcial al tratamiento antidepresivo prescrito en dosis terapéuticas.
- b. La aparición de síntomas neurológicos llamativos (anisocoria, ecolalia, alteración del habla,

temblor, movimiento orofaciales, alteración de la marcha...) así como el claro deterioro de funciones cognitivas superiores (orientación temporal, memoria, concentración, etc...).

c. La mejoría significativa coincidiendo con el tratamiento con penicilina.

d. Los síntomas residuales tras la recuperación de la clínica afectiva.

Estos elementos no se pueden explicar en función del diagnóstico único de trastorno bipolar. Los resultados de la serología no son concluyentes ya que por un lado nos indican la existencia de contacto con el treponema, pero el hecho de que el test reagínico fuera negativo en sangre y LCR no nos permite concluir en que situación se encuentra dicha infección (primaria, tardía o curada). El estudio del LCR fue normal en todos sus parámetros lo cual nos obligaría a descartar neurosífilis según algunos autores (11), aunque no si tenemos en cuenta los criterios de Hooshmand (10). De hecho en el Servicio de Neurología fue diagnosticado de Neurosífilis Paucisintomática, y tratado como tal.

La evolución clínica parece corresponderse con un trastorno bipolar, pero ciertos datos también nos indican la posibilidad de neurolúes. En el caso de establecer el diagnóstico de ambos trastornos, resulta aun más difícil poder determinar relación causal entre ellos: ¿La clínica bipolar sería consecuencia de la afectación del SNC por el treponema pallidum, o se trata de una coexistencia independiente de ambos trastornos?. Probablemente la evolución nos aclare estas cuestiones.

### Conclusiones:

- A pesar del notable descenso de su incidencia tras la introducción de la penicilina, continúan apareciendo casos de sífilis y, en menor medida de neurosífilis.
- La formas clásicas de neurosífilis han sido sustituidas por otros cuadros clínicos (Ej.: depresión).

- El uso frecuente de antibióticos determina la aparición de formas atípicas o atenuadas, debido a la decapitación parcial de la infección.
- La neurosífilis puede dar lugar a cualquier tipo de trastorno psiquiátrico, por ello es necesario descartarla ante cualquier cuadro psicopatológico de evolución tórpida o atípica, y ante la aparición de deterioro neuropsicológico.
- Las pruebas serológicas frente a la lúes deberían seguir formando parte de la evaluación general de cualquier paciente psiquiátrico.

### Bibliografía:

1. Rozman C. Compendio de Medicina Interna. Harcourt Brace 1997.
2. Lishman WA. Organic Psychiatry. Oxford: Blackwell.1987.
3. Bruetsch W. Neurosyphilis conditions. American Handbook of Psychiatry. New York: Basic Books, 1975.
4. Wilkinson AE. Problems in the treatment of venereal disease: bacterial resistance: treatment. Journal of de Royal College of Physicians of London 1972. 6: 175-180.
5. Ríos B, Brío MA, Rodríguez J, Berbel A, Denia F. La PGP hoy: dificultades actuales en el diagnóstico de la neurosífilis a propósito de la presentación de un caso de PGP. Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias 1998. Vol. 1 nº 2: 46-50.
6. Camarero M, García MA, García L, Plaza I. Síndrome de Cotard y neurosífilis. Psiquiatría Biológica 2000. Vol 7, 3: 127-128.
7. Weaver G, Remick R. Electroconvulsive Treatment of Depression Associated with Neurosyphilis. J Clin Psychiatry 1982. 43, 11: 468-469.
8. Arango C, García P, González de Chávez M. Esquizofrenia y neurosífilis. Psiquiatría Biológica 1998; 6: 244-246.
9. Lizasoain M, Gallego M, Castillo R, Gutiérrez F. Enfermedades de transmisión sexual. En Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Editores: Gutiérrez Rodero y García Díaz. 1990
10. Hooshmand H y cols. Neurosyphilis. A study of 241 patients. Journal of the American Medical Association 1972. 219: 726-729.
11. Posada IJ, Tejeiro J, Gutiérrez F, Seijo M. Infecciones del sistema nervioso central. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Editores: Gutiérrez Rodero y García Díaz. 1990