

5. Parte II:

Deterioro de las funciones neurocognitivas en pacientes HIV

Diversos estudios epidemiológicos comprueban una frecuente afectación neurológica en estos pacientes que alcanza al 40% de los mismos pero que llega al 70% a 80% cuando se efectúan estudios histopatológicos.

El virus accede al sistema nervioso central (SNC) desde las fases tempranas de la infección aguda y puede hacerlo como partículas virales libres en sangre o en el interior de monocitos y macrófagos infectados. La propia biología de la microglia perivascular que se renueva constantemente a través del reclutamiento de monocitos circulantes sería el origen y la causa de la perpetuación de la infección del SNC.

En cuanto al daño encefálico inducido por el VIH se han propuesto dos mecanismos: un efecto citopático directo derivado de la glicoproteína de la envoltura gp 120 y el daño inflamatorio secundario al aumento de ciertas citoquinas como el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), la interleuquina 1 (IL-1) y el ácido quinolínico. El TNF- α altera la función neuronal y provoca apoptosis de los oligodendrocitos que lleva a la desmielinización. La IL-1 aumenta la replicación viral en los macrófagos cerebrales y el ácido quinolínico es una sustancia neurotóxica que altera la estructura y función neuronal. Por su parte, el aumento de citoquinas en plasma genera un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo que se asocia con un mayor pasaje del virus al SNC.

Existen muchos puntos de controversiales en el diagnóstico y manejo de trastornos neurocognitivos en personas con VIH.

En función de estas dificultades se planteó el objetivo de actualizar las afectaciones neurológicas en los pacientes HIV/SIDA con la participación de los servicios de Infectología y Neurología del Hospital Nacional de Clínicas, para elaborar un protocolo que incluyera las actualizaciones y experiencias de ambos servicios en la materia.

Los trastornos cognitivos son reconocidos como una complicación frecuente de la infección por VIH y pueden presentarse como un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde el deterioro cognitivo asintomático hasta la demencia asociada al VIH (DAV).

Estudios realizados muestran que en etapas tempranas de la infección por VIH la prevalencia de deterioro neurocognitivo asintomático es de aproximadamente 20%.

Desde la disponibilidad de la TARGA, los Trastornos Neurocognitivos Asociados al HIV (TNCAV) se presentan en personas con niveles más altos recuento de linfocitos CD4.

La incidencia de demencia asociada al VIH (DAV) disminuyó desde la introducción de la TARGA; sin embargo, la prevalencia de deterioro neurocognitivo asintomático y leve/moderado está en aumento.

La incidencia de DAV se redujo a partir del uso extendido de la TARGA. Sin embargo, la incidencia de trastorno neurocognitivo asintomático (TNA) y de trastorno neurocognitivo leve a moderado (TNLM) se ha incrementado durante el mismo período.

La evolución prolongada de la infección por VIH, la mala adherencia, los esquemas de TARGA subóptimos y los reiterados fracasos terapéuticos son factores de riesgo para desarrollar deterioro neurocognitivo en pacientes VIH positivos.

En pacientes VIH positivos mayores de 50 años, tanto con diagnóstico reciente como en los de larga evolución, la edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar deterioro

neurocognitivo. La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un factor de riesgo de TNAV.

Cifras bajas de recuento de linfocitos T CD4⁺ (< de 350 cél/μL) y enfermedad avanzada al momento del diagnóstico son factores de riesgo para la aparición de TNAV. Niveles indetectables de carga viral plasmática no descartan la presencia de TNAV.

Manifestaciones Clínicas:

Se han establecido siete funciones neurocognitivas principales que demuestran que la afectación neurológica del VIH es predominantemente subcortical: velocidad del procesamiento de la información, atención, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora. En el período previo a la TARGA, el deterioro neurocognitivo afectaba con más frecuencia las habilidades motoras, la velocidad de procesamiento cognitivo y la fluidez verbal, mientras que en la etapa posterior a la TARGA la disfunción es mayor en el área del aprendizaje y las funciones ejecutivas. El concepto de TNAV se apoya en el paradigma cognitivo de consideración clínica de las demencias. De esta manera es adecuado agregar a este complejo, manifestaciones no cognitivas o conductuales frecuentes de encontrar en la observación clínica tales como apatía, depresión, irritabilidad, impulsividad, cambios en la personalidad o retraimiento social. En virtud de los cambios observados en las manifestaciones clínicas de la demencia asociada al VIH en la era de la TARGA, es posible la observación en la práctica diaria de las nuevas formas de presentación de la enfermedad y descritas por Brew en 2004: forma inactiva, variante crónica y variante "transformada". La utilización de un algoritmo apropiado de diagnóstico de TNAV, permite diferenciar las manifestaciones clínicas provenientes de las frecuentes comorbilidades asociadas (factores de confusión) como la hepatitis C, enfermedad mental grave, abuso de sustancias, o la posible asociación con enfermedad de Alzheimer u otras causas de demencia. Todos los pacientes VIH positivos deberían tener por lo menos una evaluación cognitiva basal, antes de iniciar la TARGA. Las manifestaciones clínicas del TNAV se han modificado en la era de la TARGA; de esta manera ha pasado de tener un patrón subcortical con predominante afectación de la memoria y de la velocidad de procesamiento cognitivo, a otro de tipo mixto, con compromiso de las funciones corticales.

Diagnóstico:

Los tests neurocognitivos, la punción lumbar con examen físico, químico, citológico y microbiológico del LCR y las neuroimágenes son métodos de diagnóstico útiles en los pacientes con TNAV. La punción lumbar para el estudio físico, químico, citológico y microbiológico del LCR está indicada en todos los pacientes en quienes se sospecha TNAV. El hallazgo de hiperproteorraquia y pleocitosis a predominio linfomononuclear es frecuente en los pacientes con deterioro neurocognitivo y encefalopatía asociada al VIH. El incremento de los niveles de beta-2-microglobulina y neopterinina en el LCR es un marcador inespecífico de deterioro neurocognitivo y encefalopatía crónica asociada al VIH. Palidez de la sustancia blanca con vacuolas, infiltrados linfocitarios perivasculares, astrocitosis, macrófagos espumosos y vacuolados, pérdida de neuronas y células gigantes multinucleadas son hallazgos neuropatológicos frecuentes en pacientes con encefalitis por VIH. Las pruebas de cribado rápidas para TNAV incluyen la *HIV Dementia Scale* (HDS) que requiere 5 a 10 minutos, la *International HIV Dementia Scale* que requiere aun menos tiempo y la *Montreal Cognitive Assessment*. La Escala de

Demencia Internacional para el HIV (IHDS) es más fácil de realizar que la HDS; puede ser efectuada por cualquier médico, requiere solo 2-3 minutos, no necesita de instrumentación especial y es capaz de detectar daño subcortical. Puede ser realizada en cualquier idioma e identifica a los individuos en riesgo de demencia por VIH con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 57%. El diagnóstico de DAV requiere la presencia de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 2 DE debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), interferencia marcada en la actividad diaria y ausencia de evidencia de otras causas de demencia. El diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo Leve a Moderado (TNLM) asociado al VIH requiere la comprobación de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 1 DE debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), interferencia leve con las actividades de la vida diaria y ausencia de evidencia de otras causas de deterioro cognitivo. El diagnóstico de TNA asociado al VIH requiere la presencia de un deterioro del funcionamiento cognitivo que comprometa al menos 2 dominios cognitivos (documentado por un rendimiento de al menos 1 Desvio Estandar debajo de la media en las pruebas neuropsicológicas), sin interferencia con las actividades de la vida diaria y ausencia de evidencia de otras causas de deterioro cognitivo. La batería de pruebas neurocognitivas debe incluir la evaluación de los dominios de la atención, lenguaje, memoria, velocidad y destreza motora, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información. Las concentraciones de los biomarcadores sustitutos como la B2 microglobulina, la neopterina y el ácido quinolínico se encuentran aumentadas en el LCR de pacientes con TNAV y sus niveles guardan relación con el grado de daño neuronal. La carga viral en LCR no tiene valor diagnóstico pero debe determinarse en pacientes con una carga viral plasmática indetectable que desarrollen un cuadro clínico compatible con TNAV. Las alteraciones que se observan en los estudios de neuroimágenes consisten en atrofia cerebral cortical, a predominio de los lóbulos frontales y temporales, y cambios en la intensidad de la sustancia blanca periventricular. La atrofia cerebral no se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Diagnósticos Diferenciales:

Ante la sospecha de TNAV el primer paso es descartar un trastorno mental debido a otra causa mediante un adecuado examen clínico, de laboratorio y de diagnóstico por imágenes. El diagnóstico diferencial del TNAV debe incluir la presencia de enfermedades oportunistas o neoplasias que comprometen el SNC de estos pacientes, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, complicaciones de la HTA, dislipidemia y causas tóxicas (abuso de sustancias o efectos adversos de algunos fármacos). Entre los diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta las infecciones oportunistas como por ejemplo la leucoencefalopatía multifocal progresiva y tumores como el linfoma primario del SNC. Los nuevos tratamientos antirretrovirales han dado lugar a un sustancial aumento de la supervivencia, lo cual trae aparejado nuevos factores a tener en cuenta en el diagnóstico y en los diagnósticos diferenciales de los TNAV. Los estudios de neuroimágenes deben constituir el primer paso para el diagnóstico diferencial con infecciones oportunistas, neoplasias o patología cerebral de causa vascular. El uso del SPECT podría ser útil para los diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que en el caso de la demencia por VIH el compromiso es periventricular, bilateral, difuso y subcortical. En la esfera psiquiátrica, el diagnóstico diferencial de los TNAV incluye los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos adaptativos, trastornos

psicóticos, consumo de sustancias o efectos adversos de fármacos que pueden manifestarse con alteraciones de la memoria y dificultades en la concentración. Debido a la alta prevalencia en los sujetos VIH seropositivos, los médicos deben descartar la depresión como parte de la evaluación periódica de estos pacientes.

Clasificación del Deterioro Cognitivo:

La clasificación (nomenclatura y definiciones) de la American Academy of Neurology (AAN) de la conferencia de Frascati, revisado por los National Institutes of Mental Health (NIMH) en 2007 del TNAV en 3 categorías de gravedad: TNA, TNLM y DAV, refleja lo observado en la práctica clínica diaria. El TNA incluye trastornos en al menos 2 dominios neurocognitivos (velocidad del procesamiento de la información, atención/memoria operativa, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motora verbal) con ≥ 1 DE por debajo de los valores de referencia para la edad y el nivel educativo. Dicho desorden no afecta a las actividades de la vida diaria. El TNLM incluye alteraciones similares al TNA pero con algunas interferencias en las actividades de la vida diaria. La DAV se define por la presencia de trastornos en ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 2 DE por debajo del promedio con marcada interferencia en las actividades cotidianas. La forma subclínica (TNA) puede ser considerada como una forma presintomática de TNAV, en forma análoga a las etapas presintomáticas de la enfermedad de Alzheimer. Una evaluación neurocognitiva basal debería realizarse en todos los pacientes VIH positivos; dicho estudio debería repetirse una vez por año, a fin de detectar el deterioro neurocognitivo de manera precoz, clasificarlo y tomar una conducta terapéutica adecuada. La DAV puede ser clasificada como una demencia de tipo corticosubcortical debido a sus manifestaciones clínicas, evolución y estructuras cerebrales comprometidas.

Seguimiento:

El mini examen cognoscitivo (*Mini Mental State Examination*) es un test útil en la práctica clínica para tener un parámetro evolutivo y de seguimiento de un paciente con TNAV. Todos los pacientes con diagnóstico de TNAV deberían ser reevaluados con una frecuencia no menor a seis meses y no mayor a un año. Las reevaluaciones neuropsicológicas permiten hacer un seguimiento de los efectos de los tratamientos indicados (farmacológicos y no farmacológicos).

Tratamiento:

El pilar fundamental para la prevención del TNAV es una TARGA adecuada. La barrera hematoencefálica restringe el ingreso al sistema nervioso central de algunos ARV más que otros. Algunos pacientes con viremia indetectable tienen CV detectable en LCR por lo que el SNC puede resultar un santuario o reservorio del virus. El estado de activación inmune y de actividad inflamatoria a nivel del reservorio del SNC puede persistir a pesar de la TARGA. El denominado "escape viral" a nivel del SNC con carga viral detectable en el líquido cefalorraquídeo indica replicación viral persistente aunque sea de bajo grado a ese nivel. Los pacientes con un CPE de fármacos en el LCR bajo (≤ 7) presentan mayor riesgo de presentar carga viral detectable en LCR. El Coeficiente de penetración (CPE) no se correlaciona con la CV plasmática. La proporción de pacientes con CV detectable en LCR se reduce en la medida que se incrementa el CPE. Se debería realizar CV en LCR y test de resistencia en ese compartimento a

los pacientes VIH seropositivos con fallo reiterado a la TARGA. A los pacientes con TNAV se les debería indicar un trabajo de rehabilitación neurocognitiva como parte del plan de tratamiento. Está indicado el uso de psicoestimulantes (metilfenidato/anfetaminas) en los pacientes con TNAV y gran apatía con pérdida de la adherencia a la TARGA. Existe evidencia que los fármacos ARV también pueden producir deterioro cognitivo, efecto conocido como *chemo-brain*. En algunos pacientes que reciben TARGA, la reconstitución inmune a partir de los linfocitos CD8 puede infiltrar el cerebro y provocar una respuesta inflamatoria de diverso grado, usualmente asociada a infecciones oportunistas (criptococosis meníngea o TBC cerebral), aunque también vinculada a un empeoramiento de la encefalopatía por VIH. Este proceso que puede ser grave, se conoce como síndrome de reconstitución inmune cerebral (Neuro-IRIS). Es necesario tratar las comorbilidades psiquiátricas que con frecuencia acompañan a los TNAV (fundamentalmente trastornos del estado de ánimo y trastornos psicóticos). Existe evidencia sólida de la eficacia de los fármacos antidepresivos y antipsicóticos en el tratamiento de estos pacientes, pero es indispensable estar actualizado respecto de las posibles interacciones farmacológicas. El inicio temprano del tratamiento antirretroviral, de manera independiente del nivel de recuento de linfocitos T CD4+ en plasma, se asocia con menor riesgo de desarrollar TNAV. La indicación de un esquema de TARGA, tanto de inicio como en casos de retratamiento en pacientes con TNAV, debería considerar el CPE por su validación en estudios clínicos. La concentración de los diferentes fármacos antirretrovirales en el LCR no es necesariamente equivalente a la penetración en el parénquima cerebral. En pacientes con diagnóstico de TNAV está indicado el tratamiento de neuroestimulación cognitiva, basado en el concepto de neuroplasticidad. El objetivo de un tratamiento de neuroestimulación cognitiva apunta a enlentecer la pendiente de deterioro neurocognitivo. La estimulación neurocognitiva debe realizarse en pacientes con deterioro cognitivo leve y moderado. El uso de drogas ARV que penetran mejor en el SNC podría ser una condición necesaria pero insuficiente para prevenir o reducir el daño neurológico, ya que la replicación viral no es el único mecanismo de lesión, y los fármacos ARV pueden no tener efecto sobre otros procesos patogénicos como la activación inmune permanente y las comorbilidades. La intensificación del tratamiento antirretroviral en personas con carga viral indetectable en el LCR no provee beneficios clínicos. En pacientes con TNAV la caída de la carga viral en el LCR luego de comenzar el tratamiento ARV es más lenta que en los pacientes sin TNAV, lo que indicaría una replicación viral más persistente en los primeros. El tratamiento neuroprotector con bloqueantes de los canales de calcio, como la nimodipina (60 mg por vía oral, 5 veces por día), selegilina o pentoxifilina es útil en el manejo de pacientes con demencia asociada al VIH.

Anexo I: Escala de demencia asociada al VIH (HAD)

1. Memoria (Puntaje máximo 4)

Mencione al paciente 4 palabras (perro, sombrero, verde, durazno). Después de 5 minutos pregúntele al paciente.

- Otorgue un punto por cada palabra correctamente registrada.
- Otorgue medio punto por cada intento fallido corregido.

2. Atención (Puntaje máximo 4)

Levante ambas manos del paciente hasta el ancho de los hombros y a la altura de los ojos y sugiera al paciente que mire hacia su nariz.

Mueva el índice de una mano e instruya al paciente a que mire el dedo tan pronto se mueva.

Luego sugiera a su paciente que mire a su regreso a su nariz. Practique hasta que el paciente se sienta familiar con la tarea. Luego instruya el paciente hacia el dedo que no se está moviendo. Practique hasta que el paciente entienda la tarea. Realice 20 ensayos. Se registra un error cuando el paciente mira hacia el dedo que no se esté moviendo.

- Menos de 3 errores: 4 puntos.
- 4 errores: 3 puntos
- 5 errores: 2 puntos.
- 6 errores: 1 punto.
- Más de 6 errores: 0 puntos.

3. Velocidad psicomotora (Puntaje máximo 6)

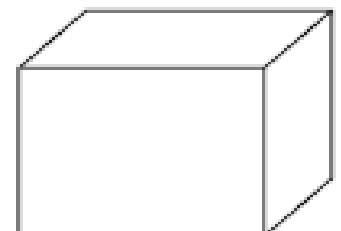
Pida al paciente que escriba el alfabeto en letras mayúsculas en forma horizontal. Registre el tiempo en segundos.

- Menos de 20 s: 6 puntos.
- Entre 21 y 24 s: 5 puntos
- Entre 24 y 27 s: 4 puntos.
- Entre 27 y 30 s: 3 puntos.
- Entre 30 y 33 s: 2 puntos.
- Entre 33 y 36 s: 1 punto.
- Más de 36 s: 0 puntos.

4. Construcción (Puntaje máximo 2)

Solicite al paciente que dibuje un cubo en tres dimensiones similar al mostrado, de la mejor manera y en el menor tiempo posible. Registre el tiempo en segundos.

- Menor de 25 s: 2 puntos.
- Entre 25 y 35 s: 1 punto.
- Más de 35 s: 0 puntos



Anexo II: Escala Internacional de Demencia para el VIH (IHDS)

Memoria de registro (atención)

Dar 4 palabras para repetir (perro, sombrero, poroto y colorado). Luego pregunte al paciente por las 4 palabras después de que usted las ha dicho. Repetir las palabras si el paciente no las repite inmediatamente. Dígale al paciente que se las va a volver a preguntar más tarde.

1. Velocidad motora

El paciente debe tocarse los dos primeros dedos de la mano no dominante lo más rápido que sea posible.

- 4 puntos: 15 en 5 segundos
- 3 puntos: 11-14 en 5 segundos
- 2 puntos: 7-10 en 5 segundos
- 1 puntos: 3-6 en 5 segundos
- 0 puntos: 0-2 en 5 segundos

2. Velocidad psicomotora

El paciente debe realizar los siguientes movimientos con la mano no dominante lo más rápido que sea posible:

- Colocar el puño sobre la superficie
- Colocar la palma de la mano sobre la superficie
- Colocar la mano en forma perpendicular a la superficie del lado del 5º dedo

Demostrarle al paciente y dejarlo practicar 2 veces.

- 4 puntos: 4 secuencias en 10 segundos
- 3 puntos: 3 secuencias en 10 segundos
- 2 puntos: 2 secuencias en 10 segundos
- 1 puntos: 1 secuencia en 10 segundos
- 0 puntos: incapaz de realizarlo

3. Memoria – Recuerdo

Pregunte al paciente por las 4 palabras. Para palabras no repetidas, dígale al paciente un indicio semántico como por ejemplo: animal (perro), pieza de vestir (sombrero), vegetal (poroto) y color (colorado).

- Dar 1 punto por cada palabra repetida espontáneamente
- Dar 0,5 puntos por cada palabra repetida luego del indicio semántico
- Máximo 4 puntos

Anexo III: Escala hospitalaria de depresión y ansiedad



Nombre y apellido:

Edad: Fecha:

Este cuestionario tiene el objeto de ayudar a conocer cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que mejor describa sus sentimientos durante la semana pasada, poniendo una cruz en el cuadrado delante de la frase que mejor refleje su situación. No piense mucho sus respuestas, seguramente su primera reacción ante cada frase será más exacta que una respuesta demasiado pensada.

1. Me siento tenso/a y nervioso/a

- La mayor parte del tiempo (3)
- Bastantes veces (2)
- A veces (1)
- Nunca (0)

2. Sigo disfrutando de las cosas que siempre me han gustado

- Como siempre (0)
- No tanto como antes (1)
- Solo un poco (2)
- Nada (3)

3. Tengo una sensación de miedo como si algo horrible me fuera a suceder

- Sí, y además es muy fuerte (3)
- Sí, pero no es muy fuerte (2)
- Un poco, pero no me preocupa (1)
- No (0)

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- Igual que siempre lo hice (0)
- Un poco menos ahora (1)
- Bastante menos ahora (2)
- Ahora ya no (3)

5. Tengo mi cabeza llena de preocupaciones

- Casi todo el tiempo (3)
- Bastantes veces (2)
- A veces, aunque no muy a menudo (1)
- Solo en ocasiones (0)

6. Me siento alegre

- Nunca (3)
- No muy a menudo (2)
- A veces (1)
- Casi siempre (0)

7. Puedo estar sentado/a tranquilamente y sentirme relajado/a

- Siempre (0)
- Normalmente (1)
- No muy a menudo (2)
- Nunca (3)

8. Siento como si cada día hiciera las cosas más despacio

- Casi siempre (3)
- Muy a menudo (2)
- A veces (1)
- Nunca (0)

► Anexo III

9. Tengo una sensación extraña, como "aleteo" en el estómago

- Nunca (0)
- Ocasionalmente (1)
- Con bastante frecuencia (2)
- Muy frecuentemente (3)

10. He perdido interés por mi aspecto personal

- Totalmente (3)
- No me preocupo tanto como debería (2)
- Podría tener un poco más de interés (1)
- Me preocupa igual que siempre (0)

11. Me siento inquieto/a, como si no pudiera parar de moverme

- Mucho (3)
- Bastante (2)
- No mucho (1)
- Nada (0)

12. Veo con optimismo el futuro

- Igual que siempre (0)
- Menos de lo que acostumbraba (1)
- Mucho menos de lo que acostumbraba (2)
- Nunca (3)

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- Muy frecuentemente (3)
- Bastante a menudo (2)
- No muy a menudo (1)
- Nunca (0)

14. Puedo divertirme leyendo un buen libro o con un programa de radio o televisión

- Frecuentemente (0)
- A veces (1)
- Muy pocas veces (2)
- Rara vez (3)

Espacio a rellenar por el médico	A:	
	D:	

Interpretación:

Debido a lo incisivo de algunos ítems, puede provocar suspicacia en el entrevistado, por lo que podría ser conveniente administrarlo "camuflado". En este caso los ítems 3, 6, 9 y 11 son los que deben considerarse en la interpretación de los resultados.

En la validación española, con un punto de corte de 2 (que es el más comúnmente aceptado) se obtiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%. Si el punto de corte se sitúa en 1 la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 98%.

Descripción:

Este cuestionario fue dado a conocer por Ewing y Rouse en una Conferencia Internacional sobre Alcoholismo en Sydney en 1970. Fue diseñado para screening de alcoholismo. Su nombre hace referencia a las preguntas que lo componen en inglés: Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener. Se trata de un cuestionario autoadministrado de cuatro preguntas, que pueden presentarse solas o “camufladas” en el contexto de una entrevista más amplia, para evitar el posible rechazo por parte del entrevistado.

6. Bibliografía:

- Arias Gómez M, Requena Caballero I, Lema Devesa C, Suárez Dono J, Llovo Martínez J, Martino V. Meningitis simultánea por Candida y tuberculosis como debut de sida. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 479-480.
- Barberán J. Mensa C. Fariñas P. Llinares R. Serrano R. Menéndez C. Agustí M. Gobernado J. R. Azanza J. A. García Rodríguez Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):127-142.
- Finquelievich J. Landaburu F. Aspergillosis. En: Cecchini E. Gonzalez S. *Infectología y enfermedades infecciosas 2008*. Ediciones Journal. pp: 482-489
- Fortún J, et al. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. doi:10.1016/j.eimc.2011.12.005
- Hoffman C. Opportunistic infections. En Hoffmann | Rockstroh HIV 2012/2013. PART 3 pp: 392-396.
- IGOR J. KORALNIK. Neurologic Diseases Caused by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Opportunistic Infections. En: MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES Seventh Edition 2010. Elsevier. pp: 1475-1764.
- Negroni R, A. Arechavala, E. Maiolo. Coccidioidomycosis. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(5):179-188.
- Negroni R. Micosis profundas y sistémicas. Micetoma. En: Cecchini E. Gonzalez S. *Infectología y enfermedades infecciosas 2008*. Ediciones Journal. pp: 459-479
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- *Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+*. SADI 2008.
- *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Séptima edición. Elsevier 2012.*
- *Corti M, Kasparas G. Primer Consenso Argentino de Trastornos Neurocognitivos Asociados al VIH/SIDA. !ra Edición. Ciudad Autónoma de Buenos. Aires, Journal, 2013.*
- *Kasparas G. Trastornos Neurocognitivos, 2. SIDA.3. Actas de Congreso.I.*