

# El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad causada por esta infección (SIDA) VIH-SIDA y cerebro

Académico Dr. Gabriel Toro G.\*

Dr. Carlos Eduardo Pérez D.\*\*

Dr. Edgar Alberto Parra S.\*\*\*

## Introducción

La enfermedad ocasionada por VIH/SIDA es una epidemia de contextos y matices bastante polifacéticos, atroces, únicos en la historia de la humanidad. Esta entidad se describe como una enfermedad de transmisión sexual, sin embargo las características son de una enfermedad de transmisión social; debemos tener en cuenta que cerca de 50 millones de individuos en el mundo la padecen y de ellos aproximadamente la mitad son mujeres.

La enfermedad causada por el VIH acumula nuevos casos de niños, hombres y mujeres sin distinción de edad, sexo, orientación sexual, raza o credo y nosotros seríamos cómplices si mantuviéramos una actitud indiferente hacia este nuevo y cruel azote de la humanidad cuya letalidad es tan alta que la ubica entre las diez causas de defunción más frecuentes en el mundo y con tendencia a situarse entre las cinco primeras.

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus y su comportamiento es el de un agente biológico de alta replicación alcanzando de  $10^8$  hasta  $10^{10}$  copias

de nuevas partículas virales por día y su objetivo o blanco selectivo son todas las células CD4 especialmente los linfocitos. Ocurre así un desequilibrio entre la respuesta inmune supresora y la efectora y una colosal batalla entre el nuevo número de células CD4 infectadas y el nuevo número de células CD8 citotóxicas. Con la progresión de la enfermedad, que es muy variable, pero cuyo promedio puede ser de 6 a 10 años, aparecen los síntomas del deterioro inmunológico progresivo trayendo como consecuencia las infecciones oportunistas que incluyen hongos, bacterias, virus y parásitos y entre ellas las más frecuentes la candidiasis oral, pneumocystosis carinii, toxoplasmosis, citomegalovirus, criptococosis.

Las células CD4 realizan respuestas de tipo TH1 parcial, no hay adecuada formación de granulomas y los microorganismos oportunistas citados encuentran una situación propicia para su desarrollo. Como es un trastorno básico de la inmunidad celular, la reactivación de las infecciones oportunistas constituye, si no el único como veremos, si el elemento fundamental del complejo que hoy se denomina SIDA.

\* Neuropatólogo. Profesor emérito y honorario de la Universidad Nacional. Investigador emérito del Instituto Nacional de Salud. Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina.

\*\* Médico Infectólogo. Jefe Unidad de Infectología Hospital Militar y Clínica de Marly.

\*\*\* Médico Patólogo. Coordinador Grupo Patología del Instituto Nacional de Salud. Docente de Patología Universidad El Bosque.

## Eventos virológicos

El VIH se transmite a través de la barrera mucosa y se extiende a los ganglios linfáticos regionales, luego ocurre una viremia masiva con niveles plasmáticos máximos de ARN viral entre dos y cuatro semanas después de la transmisión con extensa diseminación y compromiso masivo del sistema linfático.

La respuesta inmunitaria logra control parcial atribuido principalmente a la células T citotóxicas (predominantemente CD8), que se regula en gran medida por la respuesta de citoquina CD4 específica para VIH. La respuesta humoral se refleja en seroconversión, que usualmente puede determinarse mediante detección de anticuerpos (serología positiva) aproximadamente a los 22 días del contagio, usando los nuevos métodos serológicos. Estos métodos se pueden resumir así: a) Serología para VIH; la prueba estándar logra la detección inicial con ELISA y su confirmación con Western Blott, la sensibilidad y especificidad de este método superan el 99% en pacientes con infección crónica. La más recientemente introducida es la prueba rápida de Ora Sure que puede ofrecer un resultado en aproximadamente veinte minutos, b) Carga viral, esta información ya puede obtenerse con las tres pruebas comerciales disponibles: Amplicor, Versant y Nuclisens, c) Recuento de las células CD4 el cual se logra utilizando citómetros de flujo y analizadores hematológicos; los valores normales están entre 800 y 1050 por  $\text{mm}^3$ . La respuesta de anticuerpos sólo es efectiva parcialmente, por lo cual persiste la replicación activa que genera una carga viral relativamente constante (nivel plasmático de ARN viral) entre las nueve y doce semanas, lo que usualmente se denomina "punto de partida".

## Cuadro clínico

El síndrome retroviral agudo es la etapa que consiste en un cuadro febril agudo semejante a la mononucleosis caracterizado por fiebre, adenopatías, faringitis, mialgia y pérdida de peso. Se presenta al principio de la infección, cuando la carga viral es elevada y no ha iniciado la respuesta inmunitaria. El diagnóstico se hace por el hallazgo de una carga viral alta (casi siempre  $>10.000$  c/ml-copias de RNA viral por ml) y a veces  $>1.000.000$  c/ml) con serología negativa o indeterminada. Este síndrome agudo es

autolimitado y en casi la mitad de los pacientes puede ser clínicamente silencioso o pasar inadvertido como si se tratara de un resfriado.

Los síntomas atribuibles al VIH son relativamente raros hasta cuando presenta un recuento de células  $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ , cifra que representa el umbral de susceptibilidad para infecciones y tumores oportunistas. Hay algunas excepciones: la tuberculosis, la neumonía neumocócica, el herpes y las aftas que pueden presentarse con recuentos de células  $\text{CD4} > 200/\text{mm}^3$ , más frecuentemente en portadores del virus, siendo también comunes en el resto de la población. Sin embargo, las complicaciones clásicas que definen el SIDA casi siempre se presentan con recuento de células  $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ . Entre estas, la principal es la neumonía por *Pneumocystis carinii* (Jiroveci), la toxoplasmosis, la meningitis criptocócica, la esofagitis candidiásica y la infección diseminada por citomegalovirus o por *Mycobacterium avium*. Los tumores oportunistas relacionados con la infección avanzada por el VIH incluyen preferencialmente el linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi.

Tras el diagnóstico de una complicación que define el SIDA, la duración promedio de vida sin tratamiento es de 1.3 años. Por consiguiente, el promedio de supervivencia sin tratamiento desde el contagio es de 10 – 20 años en asintomáticos y de 1.3 años después de la primera complicación que determina el SIDA.

Cabe enfatizar que la profilaxis contra infecciones oportunistas y el tratamiento antirretroviral han alterado dramáticamente esta historia natural, de tal manera que la infección por VIH en este siglo XXI promete ser muy diferente a la observada en la era comprendida entre la descripción del SIDA (1981) y la introducción de los inhibidores de la proteasa (1996); desde luego para quienes tienen acceso a estas terapias.

## Resistencia

Hay evidencia clara de creciente resistencia del VIH a los agentes antirretrovirales desde la introducción del AZT en 1986. La preocupación obvia es la pérdida de efectividad de los agentes actualmente disponibles, por lo tanto, los planes hacia el futuro incluyen uso más juicioso de los agentes disponibles y la introducción de nuevos fármacos para hacer frente a las cepas resistentes.

## Terapia antirretroviral

Esta opción continúa evolucionando con la introducción de nuevos fármacos que contribuyen a hacer frente a los principales retos de la utilización de múltiples medicamentos, altas tasas de toxicidad, potencia limitada y resistencia creciente.

Sigue siendo prioridad hacia el futuro seguir simplificando la terapia con la esperanza de reducir la alta exigencia de 95% de cumplimiento de la terapia. Sin embargo la toxicidad a largo plazo de estos agentes no se había previsto, ofrece aun no pocos interrogantes y sigue siendo un reto en términos de mecanismo, manejo y conocimiento de las consecuencias tardías.

No es posible predecir cuales de estas prioridades serán resueltas en el futuro cercano, pero es claro que el ritmo acelerado de la investigación con la consiguiente acumulación de conocimiento nuevo hará necesario actualizar periódicamente lo que hasta el momento parece verosímil. En relación con el manejo actual del paciente con VIH-SIDA remitimos al lector a publicaciones recientes de C. Pérez (Refs 32 y 33).

## VIH-SIDA y sus devastadores efectos sobre el sistema nervioso

Aunque las estadísticas son todavía muy variables y algunos de los cambios neuropatológicos aun generan controversia, es innegable que muchas de las muertes entre los millones de víctimas de VIH obedece a la amplia gama de lesiones que le ocasiona al sistema nervioso. Es por ello que decidimos tratar este aspecto separadamente, ampliando algunas generalidades y haciendo algunas precisiones.

Es esta polifacética gama de lesiones la principal responsable de la desesperanza expresada a veces en forma muy dramática por personas y aun por comunidades de las áreas más afectadas, veamos: ¡Abantu Abaffa! ¡La gente se está muriendo! grito desgarrador de una mujer que corre desesperada por las calles de un caserío de Uganda (en AIDS in the 21st century: Disease and globalization por Barnett Whiteside).

Hasta junio 30 de 2004 en el mundo 42 millones de personas vivían con VIH-SIDA; 38.6 millones son adultos y 3,2 millones menores de 15 años. De los adultos infectados la mitad son mujeres. Finalizando el año 2006 sabemos que muy aproximadamente el

número de infectados durante el lapso 1981-2006 alcanza los 65 millones y de ellos 25 millones han muerto. – El registro de muertes por SIDA totaliza únicamente para el año 2002 según ONUSIDA 3,1 millones. Según la misma fuente durante 2005 cerca de cinco millones contrajeron la infección, de ellos 700.000 menores de 15 años.

Al finalizar el año 2001 en América Latina vivían con VIH-SIDA 1.400.000 personas (notificadas) o sea el 0.50% de su población (aproximadamente 280 millones). 130.000 adultos y niños contrajeron la enfermedad por VIH en 2001 y hubo 80.000 defunciones por esta causa (fuente ONUSIDA, OPS-OMS).

En América Latina y el Caribe los infectados suben a mediados de 2004, 1.9 millones de los cuales 30% son mujeres, para finales de 2005 el número estimado de muertes por SIDA en la región ascendía a 66.000; dos terceras partes de seropositivos diagnosticados en esta región viven en los cuatro países más grandes: Brasil, Argentina, México y Colombia.

En Colombia el primer caso de SIDA se diagnosticó en 1983. Hasta la semana 26 de 2004 se habían informado 39.370 casos pero se estima que por cada caso informado existen entre 7 y 10 contactos; al momento de la notificación el 28.4% tenían SIDA. Hasta diciembre de 2005 la cifra total de notificados ascendió a 46.809 y para diciembre de 2006 ha superado los 50.000 casos; cifra que multiplicada por diez contactos nos estaría hablando de medio millón de infectados.

De los 30 millones de personas infectadas con VIH en África solamente 27.000 son tratadas. Diez años después de la aparición de los primeros anti-retrovirales, menos del 1% de las personas de los países en desarrollo que los necesitan tiene acceso a ellos. (Germán Velásquez, Coordinador Programa de Acción para los medicamentos OMS, Ginebra).

Un panorama tan grave y tan sombrío obliga a maximizar la prevención empleando a) **educación** y b) **el uso del condón**. La utilidad del condón ya no necesita más pruebas porque desde 1987 Johnatan Mann- profesor de la Universidad de Harvard, Ex director Programa Control SIDA-OMS y otros- han demostrado que el condón de látex disminuye en 10.000 veces la posibilidad de contagio con VIH y con la corrección óptima del factor de viscosidad esa disminución de riesgo puede superar 333.000 veces.

Si resumimos la neuropatología de VIH-SIDA se aprecia objetivamente buena parte de lo que necesi-

tamos prevenir, máxime si son tantas las limitaciones para su tratamiento.

Son 3 las consecuencias para el sistema nervioso de la infección por el Retrovirus VIH (50% de las autopsias- aproximadamente):

1. a. Daño cerebral grave consistente en meningoencefalitis subaguda con demostración de VIH en menos de 10% en autopsias de acuerdo con Roy H. Rhodes tras el análisis de 400 estudios postmortem.
  - b. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) – excepcional.
  - c. Mielopatía vacuolar (clásica pero rara, alcanzando tal vez entre el 5 y 10% de los fallecidos que han tenido postmortem estudio neuropatológico completo).
  - d. Neuropatía mixta (la que más se ha observado, tiene un perfil crónico, progresivo y es simétrica).
  - e. Neuropatía autónoma o autonómica, la cual permite comprender ocasionales episodios de disautonomía.
2. Infecciones oportunistas facilitadas por la inmunoincompetencia.
  3. Tumores: linfoma primario del sistema nervioso, sarcoma de Kaposi.

## 1. Infección directa al sistema nervioso por VIH

**Encefalitis subaguda** con inflamación difusa y perivascular moderada, desmielinización y gliosis de la sustancia blanca formando a veces micronódulos macrófago/microgliales. Células multinucleadas ("mórulas") pericapilares raramente intravasculares que contienen antígeno del VIH demostrable con anticuerpo para gp 41 ó gp 24; también presente en la microglia y en menor cantidad en otras células gliales.

**Demencia asociada a SIDA** - Etiología: lesión detectable por histopatología NO, química?

No se ha podido demostrar equivalencia entre el daño anatómico y el frecuente y grave deterioro mental en pacientes de SIDA. La propuesta más aceptada responsabiliza citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral, metaloproteinasas, interleuquinas (1 y 6), óxido nítrico, anión superóxido, radicales hi-

droxilo, peróxidos y quinolato. La proteína viral VIH gp 120 puede ser lesiva para la neurona.

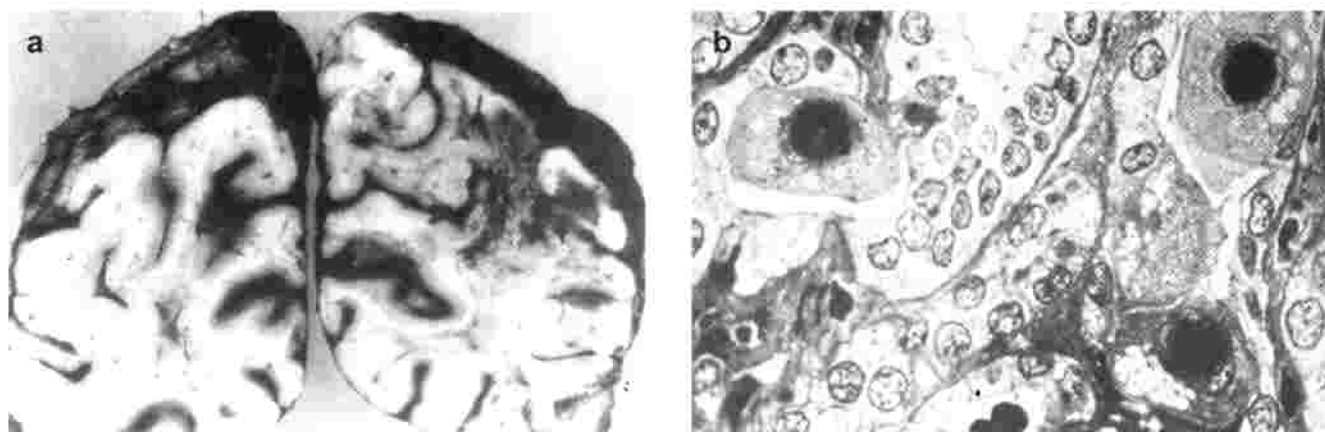
El VIH ha demostrado en cultivos celulares capacidad de lesionar la neurona y ya se conoce vulnerabilidad selectiva de grupos neuronales mediada por receptores de quemoquina, densidad de receptor de glutamato, concentración de proteínas ligadoras de calcio de la membrana neuronal.

La encefalitis de Rasmussen es un raro síndrome infantil consistente en un trastorno convulsivo progresivo subagudo unilateral e intratable cuya asociación con VIH está en discusión; también es discutible que su histopatología corresponda a una encefalitis pues por lo poco aclarado hasta ahora parece más una encefalopatía en la que podría mediar la vasculitis asociada a VIH.

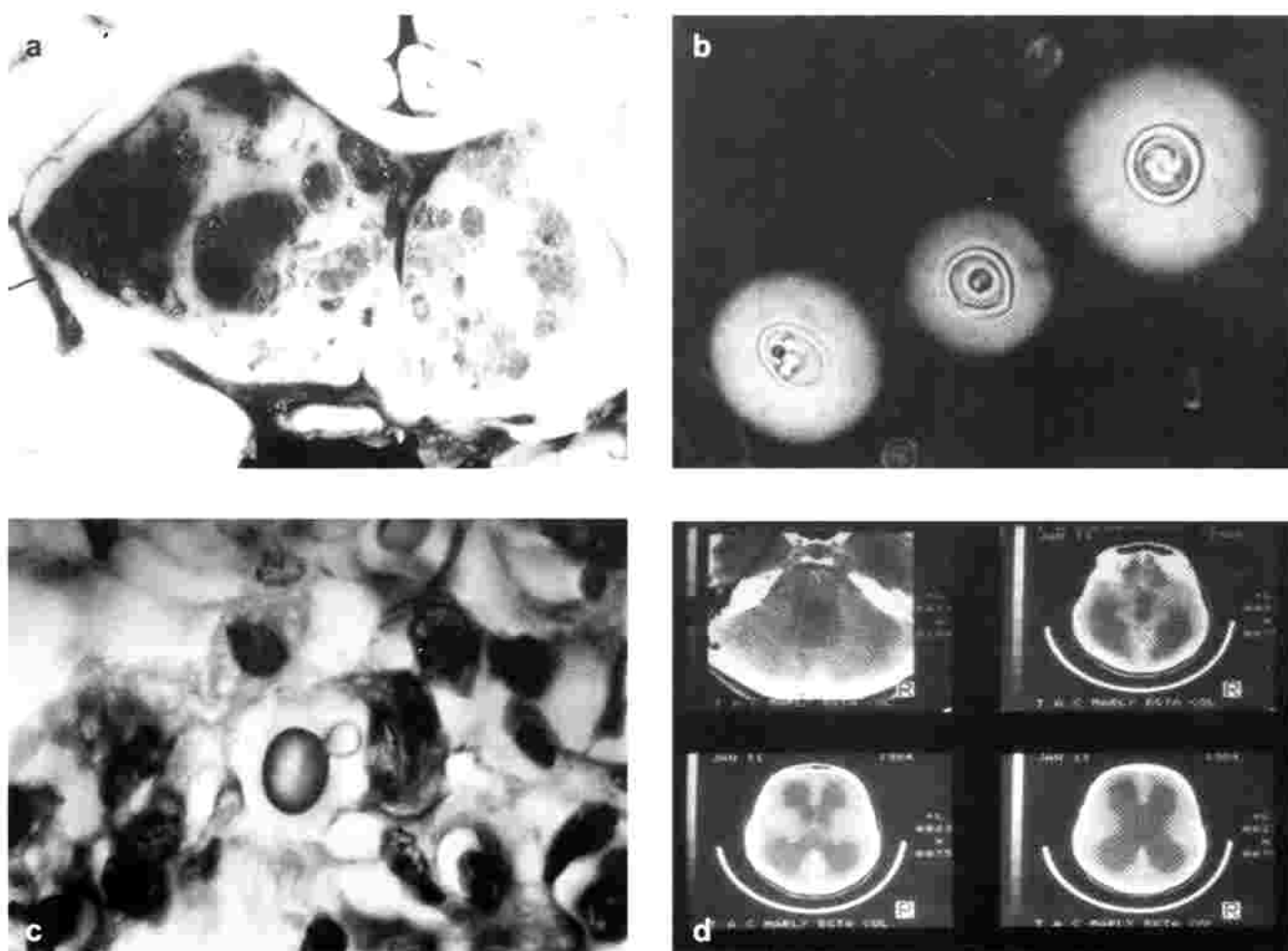
## 2. Infecciones oportunistas

La inmunosupresión parece ser favorable a todos los microorganismos pero en grado variable. Veamos algunos ejemplos:

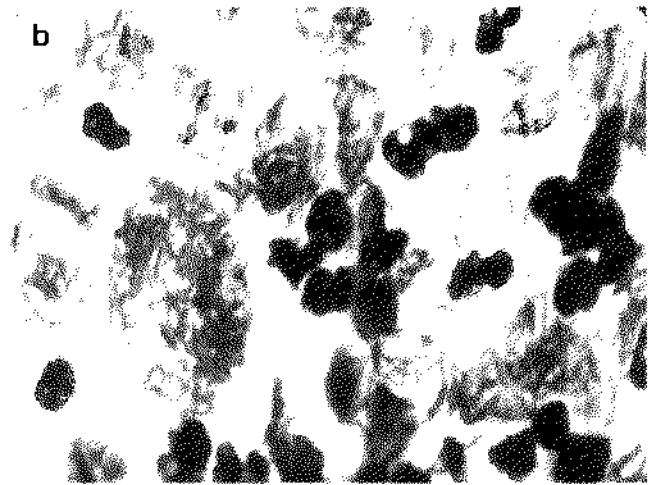
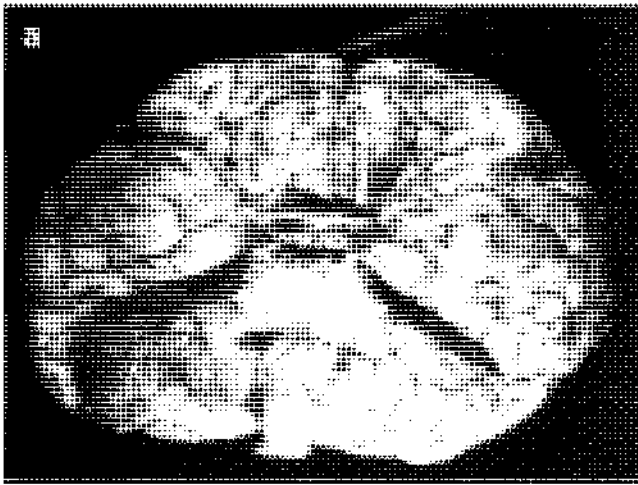
- a. Virus: Citomegalovirus, el que más ha cambiado su comportamiento desde la aparición del VIH (fig 1 a y b), Papovavirus (cuya asociación más conocida es con la leucoencefalopatía multifocal progresiva), Herpes simplex, que exige aun mayor observación en cuanto a su relación con SIDA.
- b. Hongos: Criptococosis (fig 2 a, b y c), Histoplasmosis (fig 2 d) Aspergilosis, Candidiasis, Rinomicosis (Mucor, Absidias, Rhizopus), Paracoccidioidomicosis, Coccidioidomicosis.
- c. Bacterias: TBC (fig 3 a y b), Mycobacterium avium, Espiroqueta pallidum. La experiencia local sobre asociación VIH-TBC y VIH-lues es todavía muy limitada.
- d. Parásitos: Toxoplasma gondii, (9 entre 400 autopsias de SIDA. Roy H. Rhodes) (fig 4 a y b), Tripanosoma cruzi, amibas de vida libre como hartmanela, acanthameba naegleria y balamuthia. Todos estos organismos están causando lesiones cerebrales destructivas muy graves pero que presenciamos sólo ocasionalmente salvo en el caso del Toxoplasma gondii, el cual ha modificado su patogenia y agravado su patología de manera sorprendente y que como ya es de clásico conocimiento ocasiona



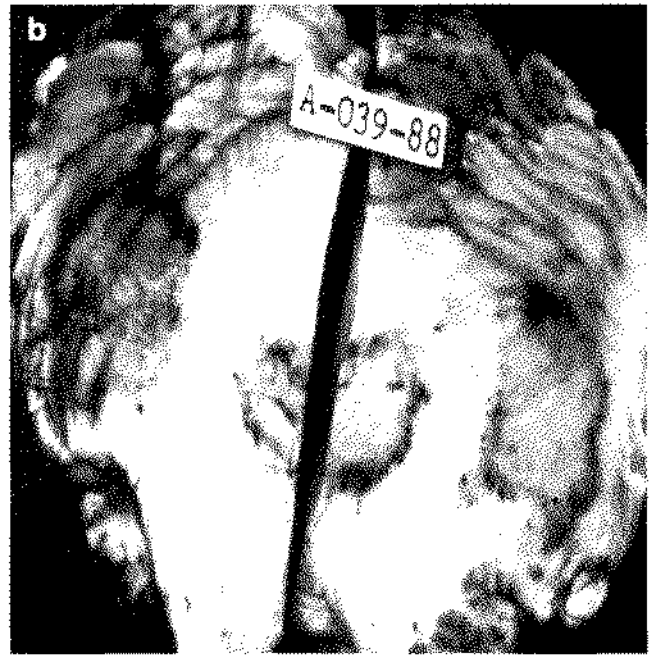
**Figura 1. a)** Lesión destructiva muy extensa que compromete sustancia blanca y corteza cerebral causada por el virus de inclusión citomegálica en paciente fallecido por VIH-SIDA (cortesía de JH García (q.e.p.d). **b)** El virus de inclusión citomegálica tiene características bien definidas que se reconocen claramente en la tinción de H & E 1.000 x aprox.



**Figura 2. a)** En la criptococosis cerebral es frecuente que el hongo tenga esta preferencia por los núcleos de la base y este aspecto macroscópico que obedece al alto contenido de polisacáridos en la cápsula del criptococo resulta inconfundible. **b)** *C. neoformans* observado con tinta china en líquido cefalorraquídeo (LCR). **c)** *C. neoformans*, corte de la lesión observada en a) tinción de Grocott – 400x aprox. **d)** Histoplasmosis cerebral en paciente con SIDA. La marcada hidrocefalia simétrica obedece al bloqueo de la circulación del LCR ocasionado por la severa meningitis basal.



*Figura 3. a) El aspecto macroscópico más usual en TBC del sistema nervioso tiene este predominio basal, envuelve las paredes craneanas y bloquea las cisternas basales. b) Es frecuente en los pacientes con SIDA que los oportunistas proliferen en tal grado que simulan verdaderos cultivos.*



*Figura 4. a) y b) Múltiples lesiones cerebrales y cerebelosas causadas por Toxoplasma gondii en paciente con SIDA. En a) el daño es severísimo en los núcleos basales; en el cerebelo b) las lesiones comprometen tanto la corteza como la sustancia blanca.*

lesiones que ofrecen en su expresión clínica y en las imágenes gran semejanza con el linfoma primario del encéfalo, otro socio del VIH.

Acerca del oportunismo de la amiba histolítica sabemos muy poco y al Neumocystis carinii sólo se le conoce bien la frecuente y grave lesión que ocasiona a los pulmones.

## **Micosis y SIDA**

El grupo de microbiología del Instituto Nacional de Salud analizó en el lapso de 6 años (hasta 1996) 1761 líquidos cefalorraquídeos remitidos de varios centros hospitalarios y encontró 240 casos de criptococosis, 151 de ellos asociados a VIH.

Encuestas realizadas por el mismo grupo entre 1997 y 2003 identificaron 648 casos de criptococosis, 492 asociados a VIH (75.9%). Este laboratorio también halló 210 casos de histoplasmosis, 105 (50%) asociados con VIH.

Estas cifras son bien elocuentes sobre el oportunismo de estas dos micosis, comportamiento que también comparten el mucor y la cándida pero que otros hongos como el *Paracoccidioides brasiliensis*, tan frecuente en nuestro medio, o el *Coccidioides immitis*, excepcional entre nosotros, todavía deben esperar para que su relación con el VIH pueda ser cuantificada.

### Coinfección SIDA – T. Cruzi

El número de infectados por T.cruzi en las Américas desde México hasta el sur de Argentina y Chile se estima en 18 millones. La asociación SIDA-T cruzi sólo registra 89 casos hasta 1997 así: Brasil 55, Argentina 26, Chile 6, Uruguay 1, USA 1, 1<sup>er</sup> caso de reactivación de Enfermedad de Chagas en este país (Brener, Andrade y Barral-Netto).

“De los 80 casos de esta coinfección registrados hasta el 2002 sólo el 10% tiene suficiente documentación” (Marcelo Simao Ferreira y Aécio Sebastiao Borges). Aunque la expectativa superaba y todavía hoy supera estas cifras, se aconseja incluir la reactivación inexplicada de la Enfermedad de Chagas entre los criterios diagnósticos de SIDA en individuos VIH positivos.

La experiencia local de la asociación VIH- T.cruzi con lesión neuropatológica apenas se inicia con la comprobación y comunicación por el Instituto Nacional de Salud –Grupo de Parasitología-del primer caso, una mujer de 28 años procedente de Cartagena del Chairá, admitida a la Clínica San Rafael de Bogotá el 30 de julio de 2003.

### VIH-Leishmaniasis

La leishmaniasis afecta áreas tropicales en 88 países y 2 millones de casos nuevos se registran anualmente. La asociación VIH-leishmaniasis visceral ya se ha informado en 25 países principalmente situados en márgenes del Mar Mediterráneo, África

Ecuatorial, Asia y Sur América. En Brasil hasta 2002 la coinfección VIH-leishmania totaliza 80 pacientes, casi todos de la forma mucocutánea (Rabelo et al 1998, Borges et al 1999). En Colombia no tenemos aun estimativos sobre esta asociación; el Instituto Nacional de Salud ha comprobado 4 casos. Entre estos subrayamos por su máximo interés el soldado de 29 años procedente de San José del Guaviare con una forma difusa de leishmaniasis cutánea con pruebas de ELISA y Western Blott positivas. C. Pérez, Y. Solías y G. Rodríguez analizan e ilustran ampliamente esta asociación en su publicación en *Biomédica* 2006; 26: 485-97.

### 3. Tumores asociados

Aunque ya se vienen informando diferentes tipos histológicos de neoplasias intra y extra craneanas asociadas a la infección por VIH, solamente el linfoma primario del neuroeje comienza a ganar una significancia estadística: 6 casos entre 400 autopsias de SIDA- (Los Angeles County General Hospital – Roy H.Rhodes); otras series informan hasta 3% (fig 5 a, b y c y fig 6 a y b).

### SIDA- Precauciones para la autopsia

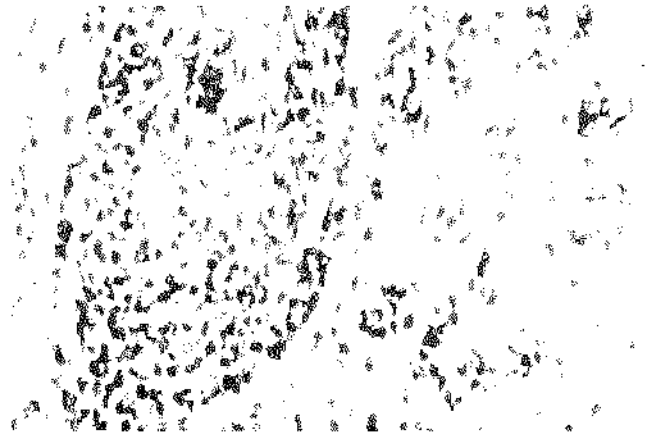
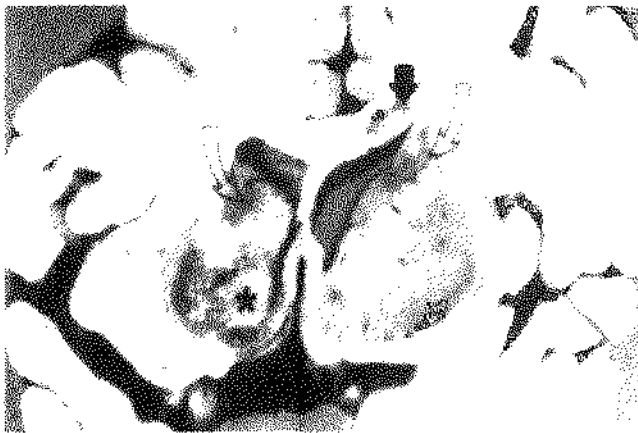
El VIH puede recobrase de sangre, vísceras y huesos en autopsias, por lo menos hasta 24 horas postmortem y por ello el patólogo debe sin excepción:

1. Usar blusa y peto de caucho, doble guante de goma, tapaboca y anteojos de protección.
2. Evitar al máximo herirse durante la disección
3. Esterilizar el instrumental utilizado con hipoclorito de Na entre el 2 y 5% o con hidróxido de Na solución 1N. Disponer el lavado de la sala con agua y jabón y la aplicación del mismo esterilizante.
4. Estar vacunado contra el virus de la hepatitis B
5. Vigilar que el personal auxiliar reciba atención proporcional a su exposición.

Quien remite la biopsia debe especificar que procede de paciente con SIDA; el patólogo debe manejarla con guantes y tapaboca y nunca procesarla por congelación.



**Figura 5.** Comparando *a)* linfoma primario con *b)* linfoma primario cerebral, esta semejanza que resulta comprensible la dificultad o hasta imposibilidad que se tiene para hacer de las imágenes obtenidas en el corteza de *HIV* García como ejemplo véase *c)* en su diagnóstico.



**Figura 6.** *a)* En este paciente con SIDA pudo comprobarse la asociación de linfoma primario con toxoplasmosis (corteza de *HIV* García, *b)* Linfoma primario cerebral - 250x aprox. Primer caso de este tumor comprobado en un paciente con SIDA en 1983 en la Fundación Santa Fe por uno de nosotros. *Col*

## Bibliografía

- Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U et al. The Neuropathology of AIDS. *Am J Pathol* 1986; 124: 537-558
- Behrend M, Beltrán M, Restrepo M, Kroeger A. Control de la enfermedad de Chagas en bancos de sangre de Colombia. *Biomédica* 2002; 22: 39-45.
- Boshell J. Sida y condón: la verdad. *Biomédica (Memorando)* 1994; 14: 54-58
- Busch MP, Kleinman SH, Nento GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003; 289: 959.
- Carey RF, et al. Effectiveness of latex condoms as a barrier to human immunodeficiency virus-sized particles under conditions of simulated use. *Sex trasm. Dis* 1992; 19 (4): 230.
- Centers for Diseases Control. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997; 46 (RR-10).
- CDC. Perspectives in disease prevention and health promotion. Condoms for prevention of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1988; 37 (9): 133.
- Doença de Chagas – Interacao com a síndrome da imunodeficiência adquirida - (SIDA) en *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas* (cap 20); Zigan Brener, Zilton A Andrade, Manoel Barral-Netto (eds) Guanabara Koogan 2ª edicao 2000.
- Estrada JH. Lesiones orales asociadas con la infección por VIH-SIDA en individuos sin tratamiento antiretroviral en el hospital San Juan de Dios de Bogotá. *Biomédica* 2001; 21: 333-344.
- Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D: Immunopathogenic mechanisms of VIH infection (NIH Conference). *Ann Intern Med*. 1996;124:654-663
- Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infection in immunocompromised patients – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)* 2002; 97 (4): 443-457.
- Frenkel JK. Toxoplasmosis cap.22 de *Infecciones del sistema nervioso central* (p.284-299) Gabriel Toro, Ignacio Vergara, Jaime Saravia, Charles M. Poser. Fondo Educativo Interamericano SA., 1978-Bogotá.
- García A, Nogueira I, Cowgill K. VIH-SIDA en países de América Latina. Banco Mundial. (Resumen en *Biomédica* (editorial) 2003, Vol. 23 (3).



14. Greenfields Neuropathology — seventh edition. David Graham, Peter L Lantos (eds) Human immunodeficiency viruses. Vol 2: 59-64 Arnold 2002.
15. Heras JA, Vanegas N, Cano O D y col. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y el sistema nervioso central en desarrollo. *Biomédica*. 2005; 25: 136-147.
16. Infección por VIH y SIDA en Colombia. Estado del arte 2000-2005. ONUSIDA grupo temático para Colombia. Editores R.García R, Luque, J.Mcdouall, LA Moreno. Pro-offset editorial Ltda. Bogotá mayo 2006.
17. Luna MA. Sida-Procedimientos para autopsias y examen de especímenes quirúrgicos de pacientes infectados o posiblemente infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Patología (México)* 1987; 25: 243-246.
18. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases 4ª ed New York: Churchill-Livigstone; 1995; P. 1063-1074.
19. Mann J, et al. Condom use and HIV infection among prostitutes in Zaire. *N Eng J Med* 1987; 316:345.
20. Martínez R, Jiménez M, Guerrero M, y col. Prevalencia de VIH, tuberculosis y coinfección en sintomáticos respiratorios *Biomédica* 1996; 16 (supl 1): 25-27.
21. *Medicina (rev. Academia Nacional de Medicina de Colombia)* 2000 Vol. 22 No. 2 p. 75-140 Conmemoración del descubrimiento de la enfermedad de Chagas -90 años (todo el número dedicado exclusivamente a tratar diferentes aspectos de esta tripanosomiasis).
22. Ministerio de Salud- Instituto Nacional de Salud- Guía para el cuidado en casas de personas que viven o conviven con VIH-SIDA. Alberto Lineros (editor) Imprenta del INS-Bogotá, Colombia 2002 (Monografía de 110 páginas).
23. Ministerio de Salud- Instituto Nacional de Salud- Pneumocystis carinii Autores: Ricaurte O, Caldas ML, López F y cols Imprenta del INS-Bogotá 1992- Editor Gabriel Toro (Monografía de 93 páginas).
24. Ministerio de la Protección Social- Instituto Nacional de Salud- Prevalencia de VIH en población general Colombia 2003: VI estudio nacional centinela de VIH 2003-2004 primera fase (continuación). Informe Epidemiológico Nacional quincenal Vo.9 No 24. 30 dic. de 2004 p.369-376.
25. Moncayo A. Chagas disease: Current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. *Mem Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)* 2003; 98 (5): 577-591.
26. Moncayo A. La enfermedad de Chagas y la interrupción de su transmisión en América Latina. *Medicina (revista de la Academia Nacional de Medicina-Bogotá)* 2004; 26: 225-240.
27. Montagnier L. A history of HIV discovery- *Science* 2002; 298 (29 november): 1727-1728.
28. Murcia M, León C.I, de la Hoz F, Saravia J. Frecuencia de infecciones micobacterianas en pacientes VIH-SIDA positivos que acuden a la consulta del Hospital San Juan de Dios. *Biomédica* 1996; 16 (sup.1): 23-24.
29. *Neuropathology. - A reference text of CNS pathology* 2nd ed Mosby 2004 David Ellison, Seth Love, Leila Chimelli, Brian N Harding, James Lowe, Harry V Vinters (eds).. Chronic and subacute viral infections of the CNS (Chapter 13) p 295-322.
30. OPS/OMS Banco Mundial: Publicación científica y técnica 597, 2004 VIH-SIDA en países de América Latina- Los retos futuros. Anabela Garcia, Isabel Noguer, Karen Kowgill (eds).
31. Ordóñez N, Torrado E, Castañeda E. Criptococosis meningea de 1990 a 1995: hallazgos de laboratorio. *Biomédica* 1996; 16:93-97.
32. Pérez C. Tratamiento del SIDA Compendio Terapéutica Médica 4ª ed. Exlibris Editores 2002.
33. Pérez C.E. Fisiopatología y tratamiento del VIH: en curso de Medicina interna. 1ª ed Hospital Militar Editores Bogotá: 2004; 721-733.
34. Petit CK. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome. En *Principles and Practice of Neuropathology*. 2nd. Ed. James S Nelson, Hernando Mena, Joseph E Parisi, Sydney S Schochet Jr. (eds) Oxford University Press 2003 P 95-111.
35. Prada G. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): infección y enfermedad (cap 185). En *Tratado de Medicina Interna Chalem F, Campos I, Esguerra R, Chalem Ph (eds) cuarta edición – 2005 Editorial Médica Celsus – Bogotá Vol 2 p 1341-1349.*
36. Retroviruses in the nervous system - Proceedings of a symposium sponsored by the National Institutes of Health May 4-6, 1987 *Annals of Neurology Supplement to Vol 23, 1988.* John L Sever, Clarence J. Gibbs, Jr (eds).
37. Rhodes RH. AIDS and the central nervous system. En *Neuropathology – The Diagnostic Approach (Chapter 9)* Julio H García, Herbert Budka, Paul E Mckeever, Harvey B Sarnat, Anders A F Sima (eds). Mosby 1997/393-447.
38. Ricaurte O, Caldas ML, López F y col. Neumocystis carinii (Monografía) Imprenta del Instituto Nacional de Salud – Bogotá 1992.
39. Rodríguez G, Motta Adriana, Ordóñez N. Estudio histopatológico de 19 biopsias de pacientes con Sida e histoplasmosis diseminada. *Biomédica* 2001; 21: 107-115.
40. Sandford JP, Sande MA, Gilbert DN *The Sandford guide to HIV/AIDS therapy* 9ª ed Vienna, VA USA: Antimicrobial therapy; 2004.
41. Vanhems P, Routy JP, Hirschel B, et al: Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:318-321.
42. Velásquez G. (Coordinador programa de acción para los medicamentos - Organización Mundial de la Salud – Ginebra). Los medicamentos: ¿un bien público mundial? *Biomédica (Editorial)* 2004 Vol 24 No. 2.
43. Watts DH: Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med*. 2002;346:1879-1891.
44. Whiteside B. AIDS in the 21st century: Disease and globalization. (Citado por Ricardo García-Asesor de ONUSIDA para Colombia, en SIDA: situación en el mundo y en Colombia veinte años después; *Biomédica Editorial Vol 23 No. 3, 2003.*