

## CRIPTOSPORIDIOSIS INTESTINAL EN NIÑOS CON HIV/SIDA

GRACIELA BARBONI, MARCELA CANDI, MARIA INES VILLACE, ARACELI LEONARDELLI, JEANETTE BALBARYSKI, EDUARDO GADDI

*División Inmunología Clínica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Buenos Aires*

**Resumen** El *Cryptosporidium parvum*, protozoo parásito intracelular, infecta el epitelio gastrointestinal produciendo diarrea autolimitada en individuos inmunocompetentes pero potencialmente grave en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con Sida. En este trabajo se evaluó, durante un lapso de 6 años, la incidencia de infección intestinal por *C. parvum* en una población pediátrica con HIV/Sida analizando las características clínicas e inmunológicas de la coinfección. Todos los pacientes iniciaron o continuaron el tratamiento antirretroviral de alta eficacia HAART durante el período de estudio, mientras que la infección intestinal fue tratada con azitromicina. La incidencia de criptosporidiosis fue de 13.7%. 33 de los 240 niños en seguimiento presentaron diarrea crónica de más de 14 días de evolución o recurrente, sin complicaciones hidroelectrolíticas. Los pacientes evaluados presentaron niveles porcentuales variables de células T CD4+ en sangre periférica, y la presencia del parásito no estuvo en relación con el compromiso inmunitario. Al momento del cuadro entérico 31 de los 33 pacientes tuvieron niveles plasmáticos de carga viral que superaban el límite de detección. Se observó eosinofilia leve o moderada en el 23% de los pacientes y la coinfección con otros parásitos fue detectada en 11 niños. No se obtuvieron diferencias significativas al relacionar el número de episodios intestinales con los estadios clínico-inmunológicos de los pacientes. La correcta implementación del HAART con la subsecuente restauración de la función inmune se relacionaría con la ausencia de cuadros diarreicos agudos y de las complicaciones hidroelectrolíticas derivadas de la coinfección con *C. parvum*.

**Palabras clave:** criptosporidiosis, HIV en niños

**Abstract** *Intestinal cryptosporidiosis in HIV infected children.* *Cryptosporidium parvum* is an intracellular parasite that infects gastrointestinal epithelium and produces diarrhea that is self-limited in immunocompetent persons but potentially life-threatening in immunocompromised, especially those with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *C. parvum* enteric infection's incidence in a pediatric HIV/AIDS cohort, during a 6 years period, was studied. Clinical and immunologic characteristics of the dual infection were also recorded. Highly active antiretroviral therapy (HAART) was started or continued by all the patients during follow-up. Azithromycin was used as antiparasitic drug. Cryptosporidiosis incidence was 13.7%; 33 out 240 children showed chronic diarrhea lasting 14 days at least, or recurrent, without dehydration and electrolytic disturbance. Peripheral blood T CD4+ percentage levels of the patients were variable and without relationship with *C. parvum* presence. Viral load levels in 31 out 33 patients were over cut-off at the enteric episode time. Mild or moderate eosinophilia were recorded in 23% of the patients and other intestinal parasites were present in 11 children. When the number of enteric episodes were compared with the clinical and immunological patient's status, not significant differences were recorded. HAART is the best treatment to improve immune function in HIV patients avoiding potentially fatal complications that accompany acute diarrhea during concomitant infection with *C. parvum*.

**Key words:** cryptosporidiosis, HIV in children

El *Cryptosporidium parvum* es un protozoo parásito intracelular descrito por primera vez en ratones en el año 1907. Recién en el año 1976 fue hallado en dos casos de diarrea en seres humanos. A partir de entonces, se informaron episodios esporádicos, adquiriendo impor-

tancia epidemiológica a partir de 1982 con el advenimiento de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida), lo que condujo a mejorar las técnicas diagnósticas para su reconocimiento<sup>1-3</sup>.

La criptosporidiosis tiene una distribución universal, con elevada prevalencia en los países menos desarrollados, especialmente de Africa y América Latina. Los grupos poblacionales más afectados son los niños menores de 2 años y los pacientes inmunodeprimidos, especialmente con Sida. En países desarrollados la prevalencia en la población con Sida es de 10-15% de las diarreas crónicas y de 30-50% en países en desarrollo<sup>4-7</sup>.

Recibido: 16-XI-2007

Aceptado: 31-III-2008

**Dirección postal:** Dra. Jeanette Balbaryski, Ambrosetti 104 1° B, 1405 Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 4902-1408

e-mail: jeanettebal@yahoo.com.ar

La infección comienza con la ingestión de agua y/o alimentos contaminados con ooquistes presentes con la materia fecal de individuos o animales infectados. Una vez ingeridos, los ooquistes eclosionan en el tracto gastrointestinal y liberan esporozoítos infectantes<sup>8</sup>. En el complejo mecanismo de adherencia a la célula huésped intervienen ligandos y receptores específicos<sup>9, 10</sup>. Se observa además reorganización del citoesqueleto de actina y emisión de protrusiones por parte de la célula huésped que engloban al esporozoito permitiendo la continuidad del ciclo vital del parásito<sup>11-13</sup>. Desde el punto de vista inmunológico los componentes claves en la prevención y/o resolución de la criptosporidiosis son las células T CD4<sup>+</sup> y la adecuada producción de interferón  $\gamma$ <sup>14-16</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la infección intestinal por este protozoo varían, de un modo particular, de acuerdo a los niveles de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> del paciente. En individuos inmunocompetentes se observan cuadros de gastroenteritis aguda que se autolimitan en un lapso entre 3 y 10 días. En cambio, en los inmunodeprimidos, especialmente los afectados por HIV/Sida, las manifestaciones suelen ser graves, con diarreas acuosas intensas que conllevan a deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas que pueden conducir a la muerte. Suelen afectar a pacientes con linfopenia profunda, los cuales pueden presentar además, manifestaciones extraintestinales como afección de la vía biliar, hepática, pancreática y pulmonar<sup>17-20</sup>. El tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART) combina drogas que actúan sobre distintos componentes del ciclo vital del HIV. La asociación de inhibidores de transcriptasa reversa con inhibidores de proteasa permite disminuir la carga viral y aumentar los niveles de las células involucradas en la inmunidad disminuyendo el índice de parasitosis de *C. parvum* en el tracto gastrointestinal.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la incidencia de infección intestinal por *C. parvum* en la población pediátrica con HIV/Sida seguida en el Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, evaluando además algunas de las características clínicas y los niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> durante la coinfección.

## Materiales y métodos

Este estudio fue realizado en una población de 240 niños infectados con HIV por transmisión vertical y evaluados clínicamente, inmuno y virológicamente en forma periódica en la División Inmunología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde durante los años 2000-2006. Se seleccionaron aquellos niños que presentaban cuadros entéricos por *C. parvum* confirmados mediante identificación microscópica del parásito. Al momento de su primera evaluación, todos los niños fueron clasificados según los estadios clínicos e inmunológicos de la clasificación del HIV en niños, del centro de control de enfermedades de EE.UU. (CDC)<sup>21</sup>. Se obtuvo el consentimiento informado de los responsables de todos los pacientes participantes en el estudio.

El diagnóstico de la infección por HIV se realizó, en niños mayores de 18 meses de edad mediante ELISA y Western Blot, mientras que en los menores de 18 meses se estableció por la positividad de dos pruebas virológicas mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El material para el estudio parasitológico seriado fue recolectado durante 6 días y almacenado en SAF (solución ácida formolada) hasta su procesamiento. Las muestras fueron concentradas por centrifugación y flotación. Para la observación microscópica de *Cryptosporidium* y otros parásitos oportunistas se realizó un examen directo con Lugol o Azul de Metileno ácido y coloraciones con Safranina-Azul de Metileno, la coloración de Ziehl Nielsen modificada, la de Weber y la tricrómica modificada.

En todos los pacientes, además de los controles clínicos y hematológicos de rutina, se evaluaron los niveles de células T CD4<sup>+</sup> mediante citometría de flujo (*FACScan Becton Dickinson*) con anticuerpos monoclonales anti CD45, CD14, CD3, CD4 y control isotípico adecuado, mientras que para la determinación de la carga viral plasmática se utilizó la metodología NASBA (*Biomerieux*) con un límite de detección de 80 copias (log 1.90).

Análisis estadístico. Para establecer la significación ( $p < 0.05$ ) entre el número de episodios entéricos y los estadios en los cuales se registraron se utilizó la diferencia entre porcentajes.

## Resultados

En el seguimiento de 240 niños con HIV/Sida durante un período de 6 años se detectó que 33 de ellos (13.7%), presentaron diarrea crónica o recurrente con rescate etiológico de *C. parvum*. De todos los pacientes, 5 presentaron más de un episodio de infección entérica por el mismo germen. El intervalo de edad de la población evaluada osciló entre 1 y 14 años (mediana 7.5).

Dado el carácter oportunista del *C. parvum* se trató de asociar su presencia al grado de inmunodepresión de los 33 pacientes al momento del desarrollo del cuadro entérico. Se rescató el parásito en 14 pacientes que presentaban inmunodepresión leve (E1:CD4>25%), en 10 moderada (E2:CD4 25-15%) y en 9 con compromiso inmunológico grave (E3:CD4<15%). Los niveles de T CD4<sup>+</sup> variaron desde porcentajes francamente disminuidos, 1% en dos pacientes, hasta valores completamente normales para la franja etaria estudiada (Fig. 1).

Al relacionar la presencia del parásito causante de la afección entérica con los niveles de replicación viral, se observó que los valores de la carga viral plasmática mostraron un rango amplio de valores que osciló desde niveles no detectables (log < 1.90) en dos pacientes, hasta un valor máximo de 6.23 log (Fig. 2).

La infestación por protozoos eleva los recuentos de eosinófilos en mucho menor grado que los helmintos y otros parásitos invasores de tejidos. En la población estudiada se observó eosinofilia en 4 pacientes del grupo E1, 2 del grupo E2 y en 2 pacientes con inmunodepresión grave. Todas fueron eosinofilia leve o moderada a excepción de un paciente multiparasitado (*Giardia lamblia*,

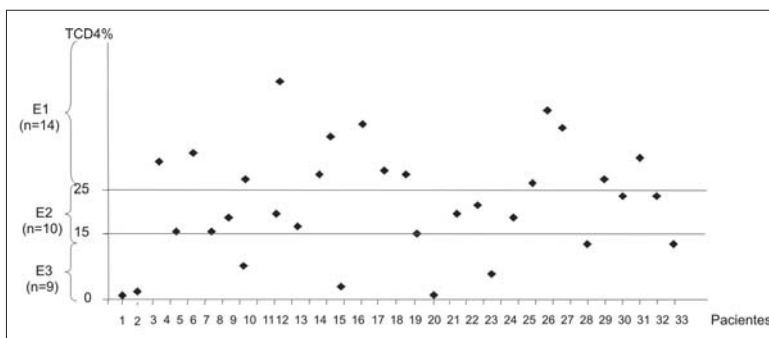


Fig. 1.- Distribución de los niveles porcentuales de T CD4+ en 33 pacientes infectados con HIV y confirmación microscópica de *C. parvum* (E1, E2, E3: estadios inmunológicos).

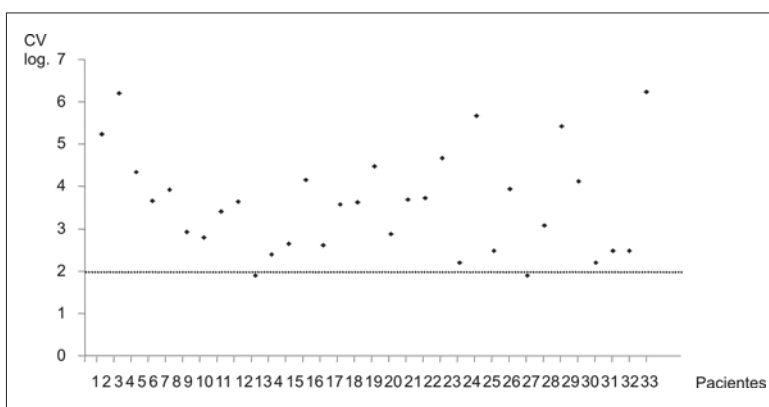


Fig. 2.- Distribución de los valores de carga viral (log CV) en 33 pacientes coinfectados con HIV y *C. parvum* (la línea de puntos representa el límite de detección para la metodología utilizada).

*Cyclospora cayetanensis*, *Blastocystis hominis*), que presentó eosinofilia grave en dos evaluaciones sucesivas (6253 y 4042 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, respectivamente).

En los 33 pacientes evaluados, el número total de episodios de diarrea fueron 39, ya que algunos de ellos presentaron cuadros recurrentes. No se encontraron diferencias significativas al relacionar la distribución del número de episodios intestinales con los estadios clínico-inmunológicos (Fig. 3).

Los episodios entéricos se presentaron como diarrea crónica sin complicaciones hidroelectrolíticas. El tiempo de duración de tales episodios fue mayor a 14 días. Ninguno de los 33 niños falleció a consecuencia de complicaciones gastrointestinales durante el período de seguimiento. Todos los pacientes iniciaron o continuaron el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART) en dicho lapso. La infección intestinal por *C. parvum* fue tratada con azitromicina durante 10 días.

La coinfección con otros parásitos además del *C. parvum* fue detectada en 11 pacientes (33%). De ellos, *Giardia lamblia* se asoció en 4 pacientes, *Microsporidium sp* en 2 y *Blastocystis hominis* en 2. En dos pacientes se

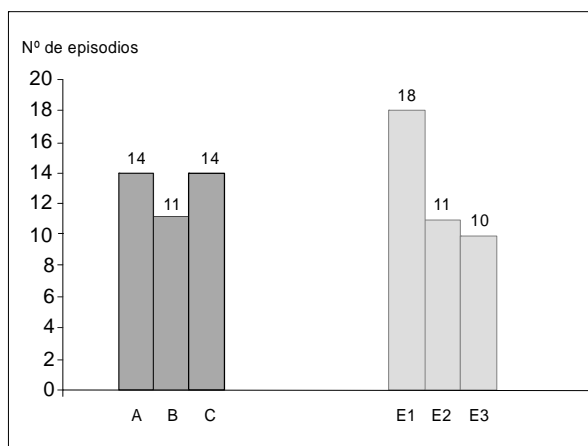


Fig. 3.- Relación entre los 39 episodios de infección intestinal y los estadios clínicos (A, B, C) e inmunológicos (E1, E2, E3) de los 33 niños coinfectados con HIV y *C. parvum*.

observaron asociaciones con otros dos parásitos además del *C. parvum*, *Giardia-Cyclospora* y *Microsporidium-Blastocystis*.

TABLA 1.– Número de pacientes presentando parásitos asociados a *C. parvum* agrupados según el grado de inmunodepresión

	E1 (CD4>25%)	E2 (CD4 25-15%)	E3 (CD4<15%)
<i>Giardia lamblia</i>	4	-	1
<i>Microsporidium sp</i>	2	1	-
<i>Blastocystis hominis</i>	2	-	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	-	-	2

Los parásitos asociados presentaron incidencia variable de acuerdo al grado de inmunocompromiso. (Tabla 1).

## Discusión

Las causas infecciosas con compromiso intestinal en pacientes infectados con HIV son variadas y la frecuencia de los distintos agentes patógenos, virales, bacterianos, micóticos y parasitarios varía según la población estudiada. *Cryptosporidium parvum* es uno de los parásitos oportunistas emergentes que puede afectar tanto a personas inmunocompetentes como a aquellos con distinto grado de compromiso inmunitario ya sea por inmunodeficiencias primarias, desnutrición, cáncer y enfermedad por HIV/Sida. Aunque la infección por HIV no es un prerrequisito para la infección de la célula epitelial huésped por el *C. parvum*, probablemente existan efectos patológicos sinérgicos en respuesta a la coinfección. En la población pediátrica con HIV/Sida relevada, la prevalencia del parásito se ubicó en el 13.7%, teniendo nuestro país datos parciales que la ubican alrededor del 5% en los casos de Sida<sup>22</sup>. Esta diferencia podría deberse a que nuestro estudio incorporó a pacientes con infección por HIV sin criterios clínicos e inmunológicos de sida, sumado a factores socioeconómicos, ya que muchos de los niños de la población estudiada viven en los alrededores de la ciudad de Buenos Aires en donde las condiciones sanitarias y la provisión de agua potable no son óptimas.

*Giardia lamblia*, protozoo patógeno no oportunista, es el segundo en prevalencia, presentando el *Microsporidium sp*, el *Blastocystis hominis* y la *Cyclospora cayetanensis* igual número de casos, francamente menor que aquella. Al momento de la coinfección no estuvieron relacionadas con los niveles de las células T CD4<sup>+</sup>.

El mecanismo por el cual *C. parvum* causa diarreas es aún poco entendido. La presencia del parásito y la respuesta inmune desencadenada frente al mismo en niños con un sistema inmunitario defectuoso debido a la enfermedad de base, probablemente interactúen ocasionando alteraciones en los procesos absorbivos y un in-

cremento secretorio dentro del tracto intestinal. Tanto la inmunidad humoral como la mediada por células participan en la resolución de la criptosporidiosis y la resistencia a la infección. Esta última es dependiente de células T con el receptor tipo  $\alpha\beta$ , teniendo el subgrupo de células T CD4<sup>+</sup> un rol protector<sup>23, 24</sup>. Los pacientes evaluados presentaron una amplia distribución porcentual de células T CD4<sup>+</sup> y al igual que en estudios similares, la presencia del parásito no guardó relación con el grado de compromiso inmune<sup>25, 26</sup>. Estudios recientes indican que los T CD4<sup>+</sup> de la mucosa intestinal están gravemente afectados durante la infección aguda por HIV, y que esta depleción persiste durante la fase crónica de la enfermedad<sup>27, 28</sup>. La afección entérica por *C. parvum* se observó tanto en niños con inmunocompromiso grave como en otros con niveles porcentuales de T CD4<sup>+</sup> descendidos o similares a los de individuos inmunocompetentes. Por lo tanto, quedaría por determinar el tipo y calidad de la respuesta inmune "in situ" y las consecuencias que dicha respuesta pudiera tener sobre el curso de la afección entérica. Distintos trabajos confirman que la acción del HAART aumentaría el número de células T CD4<sup>+</sup> y de distintas citoquinas, en especial interferón  $\gamma$ , de modo precoz y selectivo a nivel de la mucosa intestinal, con respecto a los niveles en sangre periférica<sup>29-31</sup>.

La carga viral plasmática es reflejo de la capacidad replicativa del virus y su cuantificación permite evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral e inferir la adherencia al mismo<sup>32, 33</sup>. En nuestra serie de pacientes es interesante destacar que al momento del cuadro entérico, 31 de los 33 pacientes tuvieron niveles de carga viral que superaban el límite de detección. Este dato que sugeriría un presunto fallo virológico tiene que ser evaluado teniendo en cuenta ciertas consideraciones. Algunos niños al momento de la coinfección recién iniciaban el HAART, otros presentaban niveles altos de carga viral pero en descenso con respecto a controles previos, mientras que en algunos se pudo detectar una mala adherencia al mismo. Sin embargo y a pesar de este aparente fracaso terapéutico, la comparación con trabajos previos de nuestro grupo nos permitió elaborar ciertas conclusiones con respecto a la eficacia del HAART en pacien-

tes presentando esta coinfección<sup>34</sup>. Durante el período 1995-1999, en una serie de 29 niños con HIV/Sida e infección intestinal por *C. parvum*, 8 niños, a diferencia de la serie actual, presentaron diarrea aguda y graves disturbios hidroelectrolíticos, falleciendo 5 de ellos. Tales intercurencias tuvieron lugar en un momento previo a la introducción de los inhibidores de proteasas al esquema antirretroviral, lo cual ocurrió en pediatría a partir de 1998. La correcta implementación de esta terapia con la subsecuente restauración de la función inmune se relacionaría con la menor incidencia de casos agudos y de las complicaciones derivadas de la coinfección<sup>35</sup>, ya que ninguno de los pacientes evaluados a partir del año 2000 requirió terapia de soporte con reemplazo oral o intravenoso de fluidos y electrolitos.

La estimulación de los eosinófilos ocurre comúnmente después de exposiciones repetidas o prolongadas a antígenos, especialmente cuando los mismos son depositados en los tejidos y promueven reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, o retardadas, mediadas por los linfocitos T. Las infecciones parasitarias son causa común de eosinofilia y ciertos parásitos, en especial los que invaden tejidos, incluyendo helmintos, inducen un mayor grado de eosinofilia que los protozoarios. Durante el curso de la infección por HIV fue descrito un incremento en el número de eosinófilos circulantes en los estadios avanzados de la enfermedad, independiente de las causas comunes que provocan dicho aumento. El mismo estaría asociado con un cambio en el patrón de secreción de citoquinas hacia un perfil Th2, con liberación de IL 5. Este cambio es observado en especial con niveles de T CD4<sup>+</sup> disminuidos. La incidencia de eosinofilia en la población estudiada osciló en un 23%, no se relacionó con la mayor inmunodepresión y la misma fue atribuida a la presencia de parásitos intestinales ya que fenómenos alérgicos fueron descartados por evaluación clínica y dosajes de IgE<sup>36, 37</sup>.

Del presente trabajo se puede concluir que, a pesar de la buena respuesta clínica-inmuno-virológica observada en los niños con HIV/Sida e infección intestinal por *C. parvum* luego del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, queda pendiente la mejoría de las condiciones socioeconómicas en gran parte de la población estudiada. La inmunodeficiencia resultante de la infección por HIV requiere no sólo la adecuada provisión del tratamiento antirretroviral sino, además, del trabajo interdisciplinario para mejorar la adherencia al mismo. Es imprescindible realizar inversiones en el área de obras públicas y educación sanitaria a fin de reducir la prevalencia de las enfermedades transmitidas por el agua y los alimentos.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a la Dra. María del Carmen Santalla por la asistencia técnica en el procesamiento del material para los estudios parasitológicos.

## Bibliografía

1. Mosier DA, Oberst RD. Cryptosporidiosis: a global challenge. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 916: 102-11.
2. Meinhart PL, Casemore DP, Millar KB. Epidemiologic aspects of human cryptosporidiosis and the role of waterborne transmission. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 118-36.
3. Current WL, García LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 325-58.
4. Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 51-7.
5. Clark DP. New insights into human cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 554-63.
6. Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, Lemp GF, Aragon T, Petersen C. Cryptosporidiosis among patients infected with human immunodeficiency virus: factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 807-16.
7. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 131-235.
8. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1723-31.
9. Chen XM, LaRusso NF. Mechanisms of attachment and internalization of *Cryptosporidium parvum* to biliary and intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 368-79.
10. Chen XM, Huang BQ, Splinter PL, et al. Cdc42 and the actin-related protein/neural Wiskott-Aldrich syndrome protein network mediate cellular invasion by *Cryptosporidium parvum*. *Infect Immun* 2004; 72: 3 011-21.
11. Chen XM, Splinter PL, Tietz PS, Huang BQ, Billadeau DD, LaRusso NF. Phosphatidylinositol 3-kinase and frabin mediate *Cryptosporidium parvum* cellular invasion via activation of Cdc42. *J Biol Chem* 2004; 279: 31671-78.
12. Chen XM, O'Hara SP, Huang BQ, Splinter PL, Nelson JB, LaRusso NF. Localized glucose and water influx facilitates *Cryptosporidium parvum* cellular invasion by means of modulation of host-cell membrane protrusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6338-43.
13. Forney JR, DeWald DB, Yang S, Speer CA, Healey MC. A role for host phosphoinositide 3-kinase and cytoskeletal remodelling during *Cryptosporidium parvum* infection. *Infect Immun* 1999; 67: 844-52.
14. Simao Ferreira M, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients. A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 97: 443-57.
15. Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, et al. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF- $\kappa$ B. *J Immunol* 2005; 175: 7447-56.
16. McDonald V, Smith R, Robinson H, Bancroft G. Host immune responses against *Cryptosporidium*. *Contrib Microbiol* 2000; 6: 75-91.
17. Chappell CL, Okhuysen PC. Cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 523-27.
18. Barlett J, Belitsos P, Sears C. AIDS enteropathy. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 726-35.
19. Kartalija M, Sande MA. Diarrhea and AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 701-7.
20. Farthing MJ. Clinical aspects of human cryptosporidiosis. *Contrib Microbiol* 2000; 6: 50-74.
21. CDC. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.

22. Saredi N, Bava J. Cryptosporidiosis in pediatric patients. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1998; 40: 197-200.
23. Theodos CM. Innate and cell-mediated immune responses to *Cryptosporidium parvum*. *Adv Parasitol* 1998; 40:87-119.
24. Riggs MW. Recent advances in cryptosporidiosis: the immune response. *Microbes Infect* 2002; 4: 1067-80.
25. Cordell RL, Thor PM, Addis DG, et al. Impact of a massive waterborne cryptosporidiosis outbreak on child care facilities in metropolitan Milwaukee, Wisconsin. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 639-44.
26. Siuffi M, Angulo M, Velasco CA, López P, Dueñas V H, Rojas C. Relación entre los niveles de carga viral y los niveles de linfocitos CD4 en el diagnóstico de *Cryptosporidium spp.* en heces de niños de la Clínica Pediátrica de HIV/Sida del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *Colomb Med* 2006; 37: 15-20.
27. Brechley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200: 749-59.
28. Douek D. HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut. *Top HIV Med* 2007; 15: 114-17.
29. Schmidt W, Wahnschaffe U, Schäfer M, et al. Rapid increase of mucosal CD4 T cells followed by clearance of intestinal cryptosporidiosis in an AIDS patient receiving high active antiretroviral therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 984-7.
30. Okhuysen PC, Robinson P, Nguyen MT, et al. Jejunal cytokine response in AIDS patients with chronic cryptosporidiosis and during immune reconstitution. *AIDS* 2001; 15: 802-4.
31. Maggi P, Larocca AM, Ladisa N, et al. Opportunistic parasitic infections of the intestinal tract in the era of highly active antiretroviral therapy; is the CD4 count so important? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1609-11.
32. Le Moing V, Bissuel F, Costagliola D, et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1395-7.
33. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 256-61.
34. Barboni G, Cantisano C, Gaddi E, et al. Enteric infection caused by *Cryptosporidium parvum* in HIV-1 infected children. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2001; abstract 712: 294.
35. Mele R, Gómez Morales MA, Tosini F, Pozio E. Indinavir reduces *Cryptosporidium parvum* infection in both in vitro and in vivo models. *Int J Parasitol* 2003; 33: 757-64.
36. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18: 263-6.
37. Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Grossman Z. Immune activation in the context of HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1998; 11: 1-2.

-----

### Plagio

*Una fatalidad. Todo lo detestable que se quiera, pero a veces debe aceptarse, pues a pesar del gran número de ideas que nos legó Platón, la Naturaleza es tan injusta que a muchos hombres (y mujeres) no les ha tocado ninguna idea, y así, tienen que acudir a las ajenas para transmitir sus ideas, generalmente espurias si no concuerdan con las de uno, si es que también a uno le tocó alguna.*

*El Heraldo, "Eduardo Lizalde y el tigre"*

Augusto Monterroso (1921-2003)

*Cuentos, fábulas y lo demás es silencio. Tercera parte: Aforismos, dichos, etc. México DF: Alfaguara, 1996, p 330*