

RELACIÓN ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN NIÑOS CON HIV/SIDA

JEANNETTE BALBARYSKI, KARINA SIMONTE, INÉS URTEÑE, MARCELA CANDI, EDUARDO GADDI, GRACIELA BARBONI

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

Resumen El curso de la infección por HIV se caracteriza principalmente por una depleción grave de los linfocitos TCD4⁺ y una activación inmune marcada, hallazgos centrales que conducen a variaciones numéricas y fenotípicas de las poblaciones linfocitarias TCD4⁺. El tratamiento antirretroviral (TARV) combinado ha modificado sustancialmente el curso de la infección por HIV, y la correcta adherencia al mismo resulta en una disminución de la carga viral a niveles indetectables, y a un incremento significativo en la repoblación de los linfocitos T periféricos. En este trabajo se evaluó en 28 niños HIV (+) la relación entre los cambios en los niveles de las poblaciones linfocitarias y la adherencia al TARV, luego de 9 meses en promedio de iniciado el mismo. El grupo de 18 niños con buena adherencia, superior al 95%, presentó un aumento significativo en los porcentajes de células *naive* CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺ y un descenso en las células de memoria central CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺, entre ambos momentos del seguimiento. Por el contrario, los 10 niños con fallas en la adherencia no mostraron diferencias significativas en los niveles de tales poblaciones. La buena adherencia al TARV produce el rápido y significativo descenso de la replicación viral lo cual se asocia a la progresiva reconstitución cuantitativa y funcional del sistema inmune.

Palabras clave: subpoblaciones linfocitarias, adherencia al tratamiento antirretroviral, HIV pediátrico

Abstract *Antiretroviral treatment adherence and its association with TCD4⁺ lymphocyte subsets in children with HIV/Aids.* Human immunodeficiency virus infection causes a severe depletion of TCD4⁺ lymphocytes and a sustained immune activation state, hallmarks findings that led to numerical and phenotypic changes in the TCD4⁺ subsets. Highly active anti-retroviral therapy has substantially modified the course of HIV infection. Correct adherence to the treatment results in a decrease in viral load at undetectable levels and a significant increase in the number of peripheral T cell lymphocytes. In the present study association between changes in T cell subsets and treatment adherence was evaluated in 28 HIV (+) infected children, before and after 9 months on average, from starting anti-retroviral therapy. The group of 18 patients with good adherence, above 95%, showed a significant increase in CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺ naive cells percentual levels and a decrease in the CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺ central memory subset, between the two points of the follow-up period. Conversely, 10 children with failure in the adherence did not show significant differences in the percentual levels of both subsets. Improvement in the percentage of adherence among paediatric population, optimizing antiretroviral treatment, allows a quick and significant reduction of viral replication. This feature is associated with the progressive reconstitution of the immune system.

Key words: lymphocytes subset, antiretroviral adherence, paediatric HIV

El curso de la infección por HIV se caracteriza principalmente por una depleción grave de los linfocitos TCD4⁺ y una activación inmune marcada¹⁻⁴. Estos hallazgos centrales conducen a variaciones numéricas y fenotípicas de las poblaciones TCD4⁺ *naive* y de memoria⁵⁻⁸, TCD4⁺ regulatorias⁹⁻¹¹, y linfocitos B¹², además de una disminución en la producción tímica¹³. El conjunto de todas estas alteraciones produce un complejo daño funcional con compromiso progresivo en la inmunocompetencia¹⁴⁻¹⁶. El tratamiento antirretroviral (TARV) combinado ha modificado sustancial-

mente el curso de la infección por HIV, resultando en una disminución de la carga viral a niveles indetectables y a un incremento significativo en la repoblación de los linfocitos T periféricos¹⁷⁻²⁰. En niños, la reconstitución inmune involucra de modo especial a los linfocitos T *naive*, debido probablemente a una timopoyesis más eficiente que en el adulto²¹⁻²⁴. Sin embargo, la correcta adherencia al tratamiento es un prerrequisito indispensable para optimizar su eficacia y la durabilidad de los beneficios clínicos²⁵⁻²⁷.

Puesto que en trabajos previos hemos demostrado variaciones cuantitativas de las poblaciones *naive* y de memoria en niños con HIV/sida con distinto grado de inmunodepresión²⁸⁻²⁹, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación entre los cambios en los niveles de dichas poblaciones y la adherencia al TARV.

Recibido: 6-III-2013

Aceptado: 5-VI-2013

Dirección postal: Dra. Graciela Barboni, Joaquín V. González 944, 1879 Quilmes Oeste, Provincia Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4307-0140 e-mail: gbarboni@intramed.net

Materiales y métodos

Se estudiaron en modo prospectivo 28 niños (16 varones, 12 mujeres), infectados con HIV adquirido por transmisión vertical, con edades comprendidas entre 4 meses y 15 años. Los mismos fueron incorporados al estudio en forma sucesiva entre abril del 2008 y enero del 2012, luego de ser derivados a la División Inmunología del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, con diagnóstico confirmado de infección por HIV. El mismo se realizó en niños mayores de 18 meses por métodos serológicos de 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). Los niños con confirmación diagnóstica fueron estadificados según la clasificación pediátrica del Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC)³⁰, iniciando el tratamiento antirretroviral combinado. Las muestras controles (Co) fueron obtenidas de 15 niños sanos, con edades entre 9 meses y 12 años, atendidos en el consultorio de la División Inmunología del Hospital. El consentimiento informado fue obtenido de los padres o responsables de los niños incluidos en el estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución.

Los niveles de LTCD4 y las poblaciones *naive*, CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺, y de memoria central CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁺, fueron evaluados mediante citometría de flujo (FAC-Scalibur BD) y anticuerpos monoclonales específicos CD45 y CD45RA conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC), CD14 y CD62L con ficoeritrina (PE) y CD4 conjugado con la proteína piridina clorofila (PerCP). Para el análisis de los datos se utilizó el programa CellQuestPro, seleccionando la población de linfocitos de acuerdo al tamaño (FSC) y complejidad (SSC). Los datos fueron presentados como el porcentaje de linfocitos TCD4⁺ que co-expresan o no, CD45RA y CD62L. Las determinaciones fueron realizadas al inicio y luego de 9 meses, en promedio, del comienzo del TARV.

Se midieron los niveles de carga viral plasmática (CV) mediante el método NASBA *Real Time (Nuclisens Biomérieux)*, con un umbral de detección de 50 copias de ARN por ml (log 1.70).

Los niños fueron evaluados clínicamente en ambos momentos del seguimiento, monitoreando además su adherencia al TARV mediante encuestas y el recuento de la medicación administrada. Se siguieron los criterios provistos por *World Health Organization (WHO)* como guía para estimar la adherencia al TARV. Se consideró un cumplimiento adecuado cuando la adherencia al mismo fue igual o superior al 95%³¹⁻³². Se utilizó el test de Student para comparar los niveles de carga viral, LTCD4⁺ y las poblaciones *naive* y memoria, antes y después

del TARV. La diferencia de porcentajes estableció la significación ($p < 0.05$) entre parámetros clínico-inmuno-virológicos, con el grado de adherencia al TARV.

Resultados

En el seguimiento de 28 niños con HIV/sida durante un período de 9 meses en promedio, se comprobó que 18 de ellos (64%), presentaron una adecuada adherencia al TARV implementado, (grupo A), mientras que los 10 restantes, (36%), presentaron una adherencia inferior al 95% (grupo B).

Ambos grupos, pacientes adherentes (A) y no adherentes (B), tuvieron una mediana de edad similar al ingreso, observándose en el A un 67% de niños con niveles de inmunodepresión grave, correspondientes al estadio 3 de la clasificación pediátrica del CDC. Además, en este grupo el 78% presentaba algún síntoma moderado o grave de los incluidos en los estadios clínicos B y C de la clasificación. En cuanto al tratamiento ARV combinado, en el 93% del total (16 grupo A, 10 grupo B), se asoció a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR), un inhibidor de proteasas (IP). En el 7% restante (2 pacientes del grupo A, ninguno del B), se asoció al INTR un inhibidor no nucleósido (INNTR), debido a la contraindicación de los IP por interacciones medicamentosas con la rifampicina (Tabla 1).

La expresión de CD45RA y CD62L sobre los LTCD4 fue cuantificada a fin de determinar los niveles de las poblaciones *naive* y memoria central en niños con HIV/sida y en un grupo Co de niños sanos. La adherencia al TARV se reflejó tanto en los cambios cuantitativos de los LTCD4, como en su composición cualitativa, en cada uno de los grupos entre ambos momentos del seguimiento. El grupo A, 18 niños con buena adherencia, presentó entre los momentos inicial (i) y final (f) del seguimiento un aumento significativo ($p < 0.05$) en los porcentajes de LTCD4 ($M \pm DE$), i: 12.1 ± 7.7 , f: 20.5 ± 8.3 , y de las células *naive* (N) CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺, Ni: 33.8 ± 19.1 , Nf: 46.5 ± 16.0 . Por el contrario, los porcentajes de células de

TABLA 1.– Características clínicas e inmunológicas de los pacientes al ingreso, según adherencia al TARV

Grupo	Edad (mediana-rango)	Estadio inmunológico (pacientes)	Estadio clínico (pacientes)	TARV	
				INTR + IP	INTR + INNTR
A n:18	7 años (4m-15A)	E2: 6 (33%) E3: 12 (67%)	A: 4 (22%) B: 10 (56%) C: 4 (22%)	16	2
B n:10	6.5 años (1A-13A)	E2: 7 (70%) E3: 3 (30%)	A: 5 (50%) B: 2 (20%) C: 3 (30%)	10	0

TARV: Tratamiento antirretroviral, Grupo A: adherencia $\geq 95\%$, Grupo B: adherencia $< 95\%$, INTR: inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa, IP: inhibidor de proteasas, INNTR: inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa.

memoria central (MC) CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁺ presentaron un descenso significativo entre ambos momentos, Mi: 57.5 ± 18.2, Mf: 44.6 ± 12.5. Si bien las modificaciones en los niveles porcentuales de las poblaciones estudiadas obtuvieron significancia estadística durante el seguimiento, los valores finales de las mismas no alcanzaron los rangos obtenidos en el grupo Co de niños sanos. El grupo B, 10 pacientes con adherencia inferior al 95%, no registró diferencias significativas en los niveles de LTCD4, células *naive* y de memoria central, entre ambos momentos del seguimiento (Fig. 1 a,b,c,d).

Los niveles de CV, parámetro básico para el monitoreo de la adherencia y efectividad del TARV, fueron determinados en forma sucesiva en la población estudiada. Dichos

niveles mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) en los niños del grupo A, entre los momentos inicial y final del seguimiento, CVi: 4.2 ± 1.29 log, CVf: 2.23 ± 0.60 log. Contrariamente, no se observaron tales diferencias en los niños del grupo B, CVi: 4.56 ± 0.89 log, CVf: 4.06 ± 0.78 log. Sin embargo, y a pesar de la disminución significativa observada en el grupo con adherencia óptima, solo 9 de los niños, presentaron CV no detectables después del período de seguimiento. Destacamos que 7 de estos pacientes iniciaron el TARV con un nivel de inmunodepresión grave, correspondiente al estadio inmunológico 3 de la clasificación pediátrica. Ninguno de los pacientes con fallas en la adherencia al TARV presentó CV por debajo del límite de detección en dicho período de tiempo (Fig. 2).

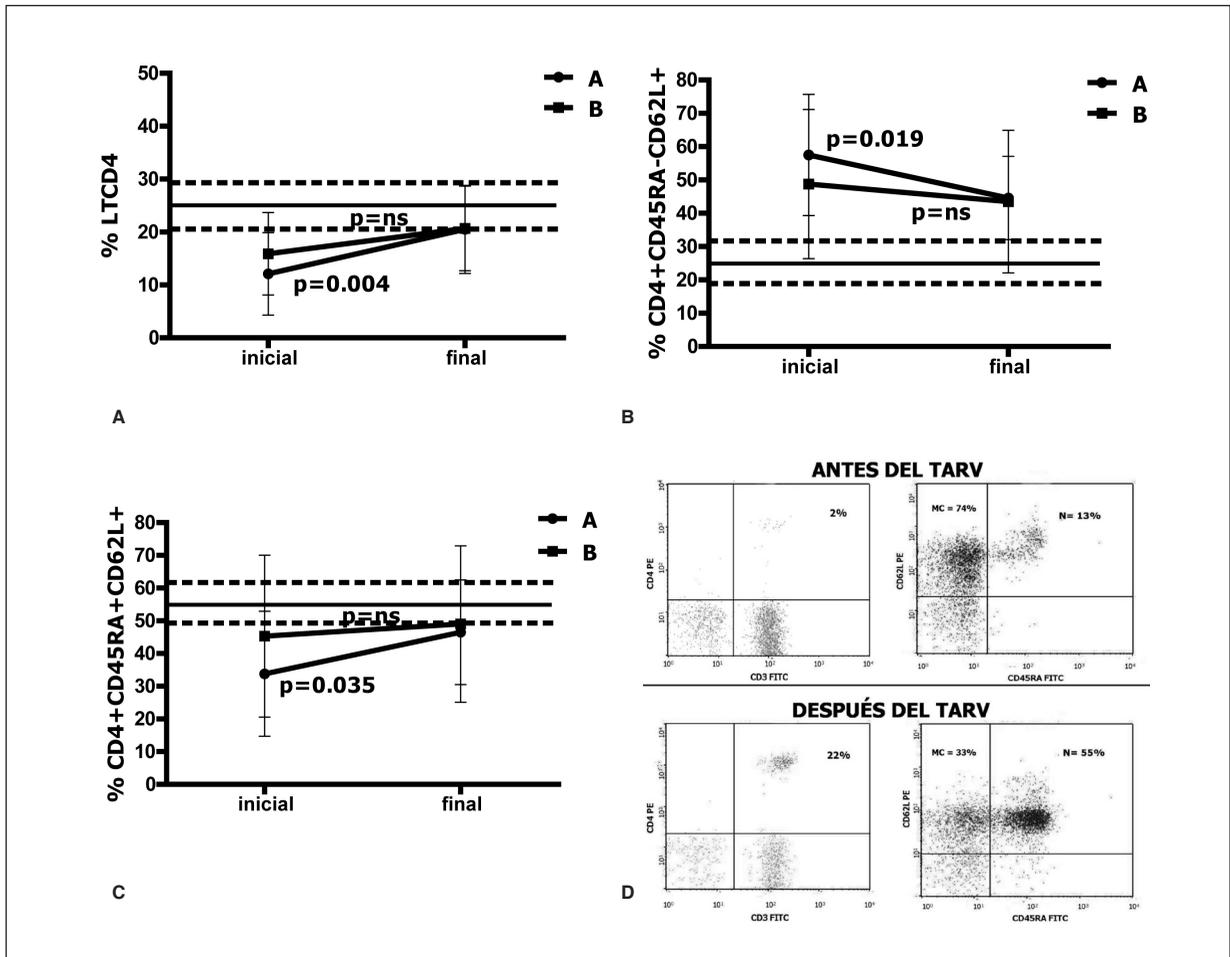


Fig. 1.- La frecuencia de células TCD4⁺ y las poblaciones *naive* y de memoria central fueron determinadas en dos momentos diferentes durante el seguimiento de 9 meses en promedio, de 28 niños HIV (+) con distinto grado de adherencia al TARV. Cambios en los niveles porcentuales (M ± DE) de (a) LTCD4⁺, (b) células *naive* CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁺, (c) células de memoria central CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺ antes y después del TARV, en 18 niños con buena adherencia (grupo A) y en 10 niños con adherencia subóptima (grupo B). La línea llena y las punteadas representan el valor medio y el desvío estándar, respectivamente, correspondiente al grupo control. (d) *Dot plot* representativo de modificaciones en los porcentajes celulares en un paciente del grupo A antes y después de iniciado el TARV.

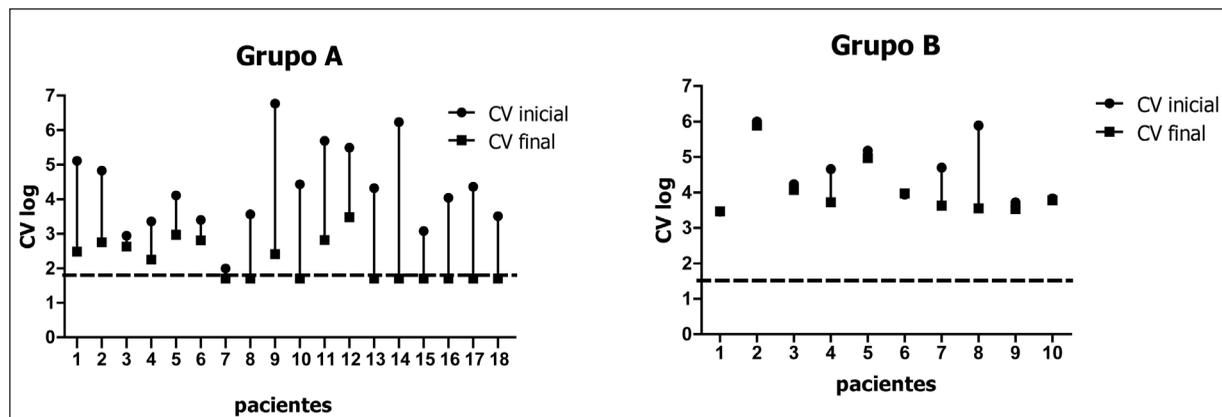


Fig. 2.- Comportamiento de los valores de carga viral (log CV) entre los momentos inicial y final del seguimiento, en 18 niños con buena adherencia al TARV (**grupo A**) y en 10 niños con adherencia subóptima (**grupo B**). La línea de puntos representa el límite de detección para la metodología utilizada.

TABLA 2.- Hallazgos clínicos e intercurencias infectológicas, en los momentos inicial (i) y final (f) del seguimiento, en 28 niños HIV (+) divididos según la adherencia al TARV

Grupo A		Grupo B	
Clínica/intercurrencias (N° pacientes)		Clínica/intercurrencias (N° pacientes)	
i	f	i	f
Neumopatías (4)	S/I	Sífilis adquirida (1)	(S/I)
PTA (1)	PTA	Desnutrición (1)	Recuperación
Nutricional (S/I)			
PTA (1)	Resuelta. S/I	Hepatoesplenomegalia (2)	S/I
Herpes zoster (1)	S/I	Criptosporidiosis (1)	Resuelto. S/I
Hepatomegalia (3)	S/I	Neumopatía (1)	S/I
Desnutrición (1)	Recuperación	Parotiditis-NIL (1)	S/I
	Nutricional (S/I)		
Nefropatía (1)	S/I	Baja talla - NIL (1)	S/I
TBC pulmonar (1)	S/I	Asintomáticos (2)	S/I
Criptosporidiosis (2)	S/I		
Infección cutánea (1)	Becegeítis (SRI)		
Coriorretinitis CMV (1)	S/I		
Otitis recurrentes (1)	S/I		

S/I: sin intercurencias, PTA: púrpura trombocitopénica autoinmune, SRI: síndrome de reconstitución inmune, NIL: neumonía intersticial linfocítica

En los pacientes del grupo A, con resultados opuestos a los niños del grupo B, se observaron aumentos significativos en los niveles porcentuales de LTCD4 totales y naive, como asimismo disminución en los valores de la CV. Estas características nos llevaron a investigar la relación entre el tipo de adherencia al TARV, el comportamiento inmuno-virológico y la presencia de hallazgos clínicos e intercurencias infectológicas.

La hepatoesplenomegalia, la hepatomegalia aislada y la desnutrición fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico. Las mismas evolucionaron favorablemente, dentro del período de seguimiento, luego de un tiempo variable de implementación del TARV. En cuanto a las intercurencias infectológicas, la neumopatía y la criptosporidiosis fueron las más frecuentes en la totalidad de la población estudiada. Tales cuadros, junto con otros con

menor incidencia y relacionados con un estado de inmunodepresión grave, como infección por herpes zoster, tuberculosis pulmonar y coriorretinitis por citomegalovirus, presentaron mejoría después de iniciar y adherir correctamente al TARV. De los dos casos de púrpura trombocitopénica autoinmune, uno normalizó el recuento plaquetario luego del tratamiento, mientras que el otro paciente, no obstante la buena adherencia, continuó con recuento de plaquetas disminuido. En los pacientes con adherencia subóptima también se observó una mejoría clínica y ausencia de intercurencias infecciosas durante el período estudiado (Tabla 2).

En la integración de todos los datos clínico-inmuno-virológicos estudiados, y luego de un seguimiento longitudinal de 9 meses en promedio de pacientes que iniciaron el TARV, se encontraron comportamientos diferentes según la adherencia al mismo. La totalidad de

los niños del grupo A aumentó el nivel de LTCD4, valor que difirió en forma significativa ($p < 0.05$) con los del grupo con fallas en la adherencia. Por el contrario, no se observaron diferencias en el porcentaje de niños que incrementó las células TCD4 *naive* y el que disminuyó las de memoria central, entre los dos grupos estudiados. En modo similar al comportamiento estadístico significativo en el incremento de los LTCD4, el porcentaje con CV no detectables presentó diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los niños del grupo A y B. En cuanto a las manifestaciones clínicas o intercurencias infecciosas, luego del período de seguimiento, no se observaron diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de niños que las presentaron (Tabla 3).

Discusión

El creciente deterioro inmune asociado con la infección por HIV es un proceso más complejo que la simple reducción en el número de las células TCD4⁺. Un estado de continua activación inmune, alteraciones cuali-cuantitativas en las poblaciones de los TCD4⁺, una declinación en la función tímica, entre otras anomalías, conduce a un progresivo daño funcional del sistema inmune³³⁻³⁵. Estas alteraciones pueden ser parcialmente corregidas después de la inhibición de la replicación del HIV por acción del TARV. El curso de la infección por acción de dicha terapia se ha modificado sustancialmente, teniendo como premisa básica la correcta adherencia al tratamiento. En la población estudiada y a pesar del control periódico de los niños y la concientización continua a los padres o tutores de los mismos, solo en el 64% de los pacientes se consiguió una óptima adherencia al TARV. A diferencia de otras enfermedades crónicas, la rápida replicación y mutación viral hace que se requieran grados muy elevados de adherencia ($\geq 95\%$) para lograr una supresión duradera de la carga viral. Paterson y col. encontraron que la adherencia en grados menores al 95% predijo independientemente la resistencia viral, los ingresos hospitalarios y las infecciones oportunistas³⁶.

Diversos estudios han comprobado que la reconstitución del *pool* de células TCD4⁺ a través de una timopoyesis efectiva está asociada al incremento de las células con fenotipo *naive*^{37,38}. Las células TCD4 *naive* se identifican, entre otros marcadores, por la expresión dual de CD45RA y de CD62L. Estos marcadores expresados en forma constitutiva, son necesarios para su migración a las áreas T de los órganos linfáticos secundarios. La pérdida secuencial de los mismos define células de memoria central (CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁺) y de memoria efectora (CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁻). Si bien el CD45RA se re-expresa en células de memoria efectora terminal, las mismas no re-expresan CD62L. En el grupo de niños con buena adherencia al TARV observamos una diferencia significativa entre los niveles de células TCD4⁺,

TABLA 3.- Comparación entre porcentajes de pacientes que modificaron los valores de LTCD4 (\uparrow), CD4 *naive* (N) (\uparrow), CD4 memoria central (MC) (\downarrow), CV y la presencia de manifestaciones clínicas o intercurencias infecciosas, entre los dos momentos del seguimiento, según la adherencia al TARV

	Grupo A (n:18)	Grupo B (n:10)	p
LTCD4 #	100%	60%	*0.002
TCD4 N	72%	60%	0.819
TCD4 MC	70%	68%	0.746
CV < 1.70 log	50%	0%	*0.022
Manifestaciones clínicas	1%	0%	0.815
Intercurrencias			

* Diferencias significativas

Se consideró aumento de LTCD4 al incremento superior o igual a 5 puntos en el porcentaje.

TCD4⁺*naive* CD45RA⁺CD62L⁺ y TCD4⁺ memoria central CD45RA⁻CD62L⁺, entre ambos momentos del seguimiento. Si bien todos los niños de este grupo aumentaron sus células TCD4⁺, éstas no alcanzaron el nivel correspondiente al grupo de niños sanos. Por otro lado, no todos los pacientes aumentaron los niveles de las células *naive* ni disminuyeron los de memoria central luego del período de estudio, no habiendo a su vez diferencia con el porcentaje de niños que las aumentaron o disminuyeron respectivamente, y que no presentaron una correcta adherencia al TARV. Esto podría reflejar, por un lado, la tendencia a una más rápida normalización cuantitativa del *pool* total de células TCD4⁺, que el logro de un equilibrio adecuado en la dinámica entre las poblaciones *naive* y memoria. Así mismo, el tiempo de seguimiento podría ser relativamente escaso para lograr, con la adecuada adherencia al TARV, no solo niveles más adecuados de linfocitos TCD4⁺, sino la completa normalización cualitativa de dicha población.

Diversos trabajos han demostrado que el recuento de células TCD4⁺ podría presentar una baja sensibilidad en la detección de errores tempranos en el tratamiento, ya que el descenso significativo de los mismos podría observarse varios meses después de la falla virológica. Más aún, hay situaciones de discordancia entre las respuestas virológica e inmunológica, con recuentos de TCD4⁺ persistentemente bajos a pesar de la completa supresión de la replicación viral, o incrementos de los mismos frente a viremias crecientes. Estos comportamientos confirman que la determinación de la CV es un complemento esencial al recuento de los linfocitos TCD4⁺³⁹. La adherencia al TARV se expresó por un lado, en la marcada disminución en el valor medio de la CV y el porcentaje de niños que lograron niveles no detectables en el grupo con adherencia correcta. Contrariamente, los niveles constantemente elevados y la ausencia de niños con CV no detectables se observaron en el grupo con adherencia inferior al 95%. De todos modos queda por evaluar el comportamiento virológico en los niños del grupo con buena adherencia y que

no negativizaron los niveles plasmáticos de la CV. Varios de ellos comenzaron el TARV con valores francamente aumentados y probablemente, a pesar de la adecuada adherencia al mismo y la marcada disminución en el logaritmo de la CV, el tiempo de seguimiento no haya sido lo suficientemente prolongado como para llegar a niveles indetectables. Por otro lado, en dos pacientes en que se observó un descenso de la CV entre ambos momentos del estudio, pero con niveles aún detectables, se comprobó que desarrollaron falla virológica, a tiempos variables, luego de concluido el intervalo de seguimiento. La mejor adherencia observada en niños con inmunodepresión grave y manifestaciones clínicas más complejas, estaría asociada al mayor compromiso en la administración de la medicación por parte de padres o tutores, ante el riesgo de complicaciones clínicas graves y/o muerte.

Trabajos relacionados con la reconstitución del *pool* total de células TCD4⁺ después de una implementación correcta del TARV, sostienen que la misma tiene lugar a través de una activa timopoyesis, más operativa en niños, o por una expansión periférica del *pool* ya existente, más probable en adultos. El incremento hacia los intervalos de referencia para niños sanos en el porcentaje de células *naive*, el descenso concomitante en el de memoria central, y la menor incidencia de intercorrientes infecciosas, luego de un período variable de implementación correcta del TARV observado en el grupo con buena adherencia, estaría asociado a la supresión de la replicación viral y al reestablecimiento de una dinámica celular T normal. En los pacientes con adherencia subóptima la estabilidad clínica observada, sin aparición de patologías intercorrientes durante el período estudiado, se relacionaría al mantenimiento de un nivel y funcionalidad de LTCD4 suficientes para brindar un nivel aceptable de inmunocompetencia.

La identificación de marcadores adicionales para monitorear la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad es especialmente necesaria en la infección perinatal por HIV, en donde un sistema inmune en desarrollo, en presencia de un patógeno persistente, podría exhibir manifestaciones clínicas e inmunológicas diferentes a las observadas en adultos.

El análisis de todos estos resultados confirma que la correcta aplicación del tratamiento reduce rápida y significativamente la replicación viral, permitiendo de un modo progresivo la recuperación cuantitativa y funcional del sistema inmunológico. Sin embargo, la inmunodeficiencia resultante de la infección por HIV requiere no solo la adecuada provisión del tratamiento antirretroviral sino, además, esfuerzos multidisciplinarios que, a través de programas de educación y toma de conciencia de padres o tutores, permitan mejorar los niveles de adherencia entre la población pediátrica.

Agradecimientos: Los autores agradecen a las Dras. Vera Giraudi y Susana Laucella por las valiosas sugerencias en la

redacción de este trabajo y a la Prof. Verónica Gatto Bellora por la colaboración en la compaginación del mismo.

Conflictos de intereses: Los autores no informan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003; 9: 853-60.
2. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214: 231-41.
3. Douek D. HIV disease progresión: immune activation, microbes, and a leaky gut. *Top HIV Med* 2007; 15: 114-7.
4. Brenchley J, Price D, Schacker T, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12: 1365-71.
5. Paintsil E, Ghebremichael M, Romano S, Andiman W. Absolute CD4⁺ T-lymphocyte count as a surrogate marker of pediatric human immunodeficiency virus disease progression. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 629-35.
6. McCune J. The dynamics of CD4⁺ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001; 410: 974-9.
7. Resino S, Galan I, Perez A, et al. HIV-infected children with moderate/severe immune-suppression: changes in the immune system after highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 570-7.
8. Eley B, Hughes J, Potgieter S, Keraan M, Burgess J, Hussey G. Immunological manifestations of HIV-infected children. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19:3-7.
9. Eggena M, Barugahare B, Jones N, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol* 2005; 174: 4407-14.
10. Fazekas de St Groth B, Landay A. Regulatory T cells in HIV infection: pathogenic or protective participants in the immune response? *AIDS* 2008; 22: 671-83.
11. Argüello R, Balbaryski J, Barboni G, Candi M, Gaddi E, Laucella S. Altered frequency and phenotype of CD4⁺ forkhead box protein 3⁺T cells and its association with autoantibody production in human immunodeficiency virus-infected paediatric patients. *Clin Exp Immunol* 2012; 168: 224-33.
12. Moir S, Fauci A. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 12-9.
13. Ye P, Kirschner D, Kourtis A. The thymus during HIV disease: role in pathogenesis and in immune recovery. *Curr HIV Res* 2004; 2: 177-83.
14. Herbert W, Virgin E, Wherry J, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009; 138: 30-50.
15. Prendergast A, O'Callaghan M, Menson E, et al. Factors influencing T cell activation and programmed death 1 expression in HIV - infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 465-8.
16. Leligidowicz A, Feldmann J, Jaye A, et al. Direct relationship between virus load and systemic immune activation in HIV-2 infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 114-22.
17. van Rossum A, Fraaij P, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 93-102.
18. Fraaij P, Verweel G, Van Rossum A, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 604-8.
19. Rosenblatt H, Stanley K, Song L, et al. Immunological response to highly active antiretroviral therapy in children with clinically stable HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 445-55.
20. Resino S, Seoane E, Gutierrez M, León J, Muñoz-Fernández M. CD4⁺ T-cell immunodeficiency is more dependent

- on immune activation than viral load in HIV-infected children on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 269-76.
21. De Rossi A, Walker A, Klein N, De Forni D, King D, Gibb D. Increased thymic output after initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children in the Paediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA) 5 trial. *J Infect Dis* 2002; 186:312-20.
 22. Ometto L, De Forni D, Patiri F, et al. Immune reconstitution in HIV-1-infected children on antiretroviral therapy: role of thymic output and viral fitness. *AIDS* 2002; 16: 839-49.
 23. Balbaryski J, Barboni G, Cantisano C, et al. Acción del HAART sobre las subpoblaciones de LTCD4 en niños HIV (+) vírgenes de tratamiento. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 218-9.
 24. Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, Giaquinto C, Zanchetta M, De Rossi A. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1- infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immun* 2007; 150: 442-50.
 25. Elise A, France A, Louise W, et al. Assessment of adherence to highly active antiretroviral therapy in a cohort of African HIV-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 498-500.
 26. Nabukeera-Barungi N, Kalyesubula I, Kekitiinwa A, Byakika-Tusiime J, Musoke P. Adherence to antiretroviral therapy in children attending Mulago Hospital, Kampala. *Ann Trop Paediatr* 2007; 27: 123-31.
 27. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach - 2010 revision. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland, September 2010.
 28. Gaddi E, Quiroz H, Balbaryski J, et al. Expresión de L-selectina en linfocitos T y neutrófilos de niños infectados con HIV. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 131-7.
 29. Balbaryski J, Candi M, Raiden S, et al. Niveles de LTCD8 naive, memoria y efectores en pacientes pediátricos HIV (+). *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 182.
 30. CDC Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 110.
 31. Painsil E. Monitoring antiretroviral therapy in HIV-infected children in resource-limited countries: A tale of two epidemics. *AIDS Res Treat* 2011; 2011: 208901.
 32. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infections. November 8, 2012; pp L1-3. En: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>; consultado 5/1/2013.
 33. Sodora D, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008; 22: 439-46.
 34. Lee P, Ciccone E, Read S, et al. Evidence for translocation of microbial products in patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Infect Dis* 2009; 199: 1664-70.
 35. Cadogan M, Dalgleish A. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 675-84.
 36. Paterson D, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133: 21-30.
 37. Lecossier D, Bouchennet P, Schneider P, Clavel F, Hance A. Discordant increases in CD4+ T cells in human immunodeficiency virus-infected patients experiencing virologic treatment failure. Role of changes in thymic output and T cell death. *J Infect Dis* 2001; 183: 1009-16.
 38. Ssewanyana I, Baker C, Ruel T, et al. The distribution and immune profile of T cell subsets in HIV-infected children from Uganda. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 65-71.
 39. O'Brien W, Hartigan P, Daar E, Simberkoff M, Hamilton J. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* 1997; 126: 939-45.

Considero que este diccionario no es inútil si pone en evidencia el engolamiento de quienes adornan sus ideas y su estilo con la falaz pedrería de programática, de acervo, de coyuntural, etcétera. La próxima vez, cuando estén por estampar algunas de esas palabras lujosas, quizá recuerden y vacilen... Mejor no soñar. Bástenos la seguridad de haber participado en el esfuerzo, que a todos nos incumbe, de resistir siquiera precariamente el buen sentido en este mundo propenso a la locura. Ya sabemos que algunas palabras de nuestro diccionario entrarán y quedarán en el idioma, evitemos, por lo menos que entren todas juntas.

Adolfo Bioy Casares (1914-1999)

Breve diccionario del argentino exquisito. Buenos Aires: Emecé, 1978. Prólogo, p 11