



ARTÍCULO ORIGINAL

Características inmunológicas de los niños infectados por vía vertical con el VIH: estudio de casos y controles

Ida González,* Lizette Gil,* Randelys Molina,*
Aileen González,* María E. Toledo,* Manuel Díaz-Jidy,* Jorge Pérez*

* Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Ciudad de La Habana, Cuba.

Immunological characteristic of HIV infected children by vertical way: cases and controls study

ABSTRACT

HIV infection in children conditions a serious immunodeficiency with special characteristic that distinguish it from the adult, causing a global immune deficit. This constitutes a cases and controls study between Cuban paediatric patients infected with HIV by vertical transmission and a control group of supposedly healthy children. The both groups were characterized from the clinical point of view and markers were used for evaluated the immunologic and virological state. Clinically 75% of patients present a pattern of precocious progression, from total only two stay asymptomatic. All HIV infected children receive antiretroviral treatment and three of them present values of viral load bigger than 100,000 cp/mL. The immune alterations found in the HIV infected children compared with healthy children were: a cellular immune depletion with diminish counts of lymphocytes subsets of T CD4+, CD16+/CD56+ and CD19+, an increase in subsets of CD3+, CD8+, CD8+/CD38+, CD3+/CD95+ and a hipergammaglobulinemia to prevalence of immunoglobulin gamma IgG ($p < 0.05$). On the other hand, they were not significantly differences in the serum levels of both C3 and C4, as well as in the haemolytic activity of the roads classic and it alternates of the complement system. This finding allowed us to a better attention and treatment of paediatric HIV patients.

Key words. HIV. Lymphocytes T CD4. IgG. IgA. Paediatrics. CH50.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en niños y adultos se caracteriza por una

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños condiciona una grave inmunodeficiencia con características especiales que la distinguen del adulto, ocasionando un déficit inmune global. Se realizó un estudio de casos y controles de los pacientes pediátricos cubanos infectados por transmisión vertical con el VIH comparado con niños supuestamente sanos. Ambos grupos se caracterizaron desde el punto de vista clínico y se emplearon marcadores que evaluaron el estado inmunológico y virológico. Clínicamente 75% de los pacientes infectados por VIH presentan un patrón de progresión precoz, y dos se mantienen asintomáticos. A todos los niños infectados se les suministró tratamiento antirretroviral y tres presentan valores de carga viral mayores de 100,000 cp/mL. Las alteraciones inmunes encontradas en los pacientes VIH+ fueron: una inmunodepresión celular con conteos de subpoblaciones linfoides T CD4+, CD16+/CD56+ y CD19+ disminuidas significativamente con respecto al grupo control ($p < 0.05$). Además, se encontró un aumento de linfocitos CD3+, CD8+, CD8+/CD38+, CD3+/CD95+ y una hipergammaglobulinemia a predominio de inmunoglobulina gamma IgG en la comparación estadística ($p < 0.05$). Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de C3 y C4, así como en la actividad hemolítica de las vías clásica y alterna del sistema del complemento. Este conocimiento nos permitió sentar pautas para contribuir al manejo y tratamiento de los pacientes pediátricos infectados por VIH.

Palabras clave. VIH. Linfocitos T CD4. IgG. IgA. Pediatría. CH50.

profunda inmunosupresión de los linfocitos T CD4+. El virus, al incidir en la fase de ontogénesis y diferenciación del feto, tiene un efecto patogénico directo e indirecto sobre el resto de los componentes del sistema

inmune. Resulta especialmente dramático en el recién nacido y el lactante, en los cuales los síntomas pueden manifestarse durante los primeros meses de vida.¹⁻⁴

Mundialmente se estima que más de dos millones de niños están infectados por el VIH. Hasta la fecha, la epidemia de SIDA en el mundo ha cobrado la vida de más de cuatro millones de niños.² La infección por VIH es la séptima causa de muerte de niños en los Estados Unidos y ha comenzado a ser la primera o segunda causa principal de muerte en niños negros e hispanos entre uno y cuatro años de edad en ese país.⁵ En Europa la situación es un poco desigual entre los países: en España, Francia e Italia en conjunto, los pacientes pediátricos constituyen 25.8% de los casos VIH+ y en el resto de los países, representan 17.2%.

En Cuba, desde enero de 1986 hasta el 31 de junio del 2004, se diagnosticaron 38 niños infectados por VIH: 17 son por transmisión vertical, cuatro por vía parenteral y 17 por transmisión sexual. Al cien por ciento de las mujeres en estado de gestación se les realiza el ELISA para VIH. Aquellas que resulten positivas se atienden durante este periodo en un programa especial del Sistema Nacional de Salud. El seguimiento de los niños-hijos de estas madres se realiza en todos los casos en la Consulta de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Del total de niños donde se ha detectado transmisión madre-hijo 11 permanecen vivos en este periodo de estudio.

La infección por VIH en niños condiciona una grave inmunodeficiencia con características especiales que la distinguen de la del adulto. El déficit inmune es global, afecta tanto la inmunidad celular como la humoral.^{3,6,7} La pérdida progresiva de células T CD4+ es un marcador del curso de la enfermedad en niños y su disminución es mucho más rápida que la observada en el adulto.⁸⁻¹⁰ En niños ocurre normalmente la apoptosis de células T en un alto grado en el timo, lo que ocasiona la prematura involución de este órgano, incluyendo timitis en pequeños que padecen de SIDA.¹¹ Las alteraciones inmunes más graves se correlacionan con un peor pronóstico de la infección por VIH en la edad pediátrica.^{3,7,9}

Numerosos autores plantean una activación crónica del sistema inmune con la persistencia de una inmunidad innata en la que se generan mediadores lesivos para el organismo, entre ellos las especies reactivas de oxígeno que participan de manera indirecta en la pérdida progresiva de linfocitos T.^{12,13}

En este trabajo nos propusimos estudiar el estado clínico, inmunológico y de carga viral en los pacientes cubanos pediátricos infectados por VIH por transmisión vertical, comparando algunos de estos índices con los evaluados en un grupo de individuos supuestamente sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles de los pacientes cubanos pediátricos infectados por VIH por vía vertical de diciembre del 2003-junio del 2004. El grupo de estudio fueron niños diagnosticados con un ELISA reactivo para VIH desde 1986 hasta el 31 de junio del 2004 (ELISA-UNIFORM VIH I/II plus Organon Teknica). Este primer diagnóstico positivo fue confirmado por el ensayo Western Blot (DAVIH BLOT VIH-I, DAVIH Lab). El grupo de estudio estuvo compuesto por 11 niños entre los tres y los 17 años de edad, hijos de padres infectados por VIH distribuidos en siete provincias del país. Como grupo control se utilizó un grupo de 22 niños supuestamente sanos que residen en Ciudad de La Habana, del mismo intervalo de edad y sexo que el grupo infectado por VIH (relación 1:2). Todos estos niños acuden a la Consulta de Pediatría del Hospital del Instituto "Pedro Kourí".

Los datos de la evolución clínica de estos niños fueron obtenidos por revisión de las historias clínicas.

Se les realizó una extracción de sangre, de la cual se obtuvo suero. Se utilizó sangre total para la determinación de las subpoblaciones linfoides y el suero fue utilizado para la determinación de los índices inmunológicos y de carga viral.

Los 11 pacientes pediátricos infectados por VIH fueron clasificados de acuerdo con su estado clínico y al conteo relativo de linfocitos T CD4+ y se les determinó los niveles de ARN viral.

La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/CD56+, CD19+, CD8+/CD38+ y CD3+/CD95+, las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento y la actividad hemolítica de las vías clásica y alterna de activación del complemento (CH50 y AH50) fue realizada en ambos grupos de niños.

Cuantificación de los niveles de ARN viral

Se utilizó el sistema Nuclisens HIV-1 QT de la casa comercial Biomerieux siguiendo los procedimientos recomendados por el fabricante.

Cuantificación de subpoblaciones linfocitarias

Se determinaron por citometría de flujo, usando un citómetro FACScan de Becton Dickinson.

Los valores relativos de los linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+, B CD19+ y de las células asesinas natu-

rales (NK) CD16+ /CD56+, se cuantificaron utilizando técnicas estándar para triple marcaje, anticuerpos monoclonales y el programa CellQuest de Becton Dickinson.

Los valores relativos de los linfocitos CD8+ /CD38+ y CD3+ /CD95+ se cuantificaron usando técnicas de doble marcaje, anticuerpos monoclonales y el programa CellQuest de Becton Dickinson.

Cuantificación de inmunoglobulinas

Los niveles séricos de IgG, IgA e IgM se determinaron mediante un test inmunturbidimétrico comercializado por Boehringer Mannheim Roche Diagnostic GmbH-D-68298 Mannheim, mediante un analizador automático (BM/Hitachi 704).

Cuantificación de C3 y C4

Se realizó por inmunturbidimetría mediante los estuches diagnósticos Tina-quant C3 y Tina-quant C4 de la Boehringer Mannheim Roche Diagnostic GmbH-D-68298 Mannheim, mediante un analizador automático (BM/Hitachi 704).

CH50

La hemólisis de eritrocitos de carnero mediada por anticuerpos específicos de la clase IgM en presencia de complemento, se utilizó como una prueba para evaluar la actividad del complemento en el suero humano, siguiendo el método propuesto por Mayer.¹⁴

AH50

La lisis de eritrocitos de conejo en presencia de complemento humano se usó para evaluar la actividad de la vía alterna del sistema del complemento en el suero humano, según el método propuesto por Platts-Mills.¹⁵

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados como variables. Las determinaciones fueron realizadas por triplicado. Se calculan medianas y el intervalo de confianza 95% para cada variable. Se realizó una comparación entre el grupo de estudio y el grupo control, empleando la prueba U de Mann Whitney resultando significativo para $p < 0.05$. El sistema SPSS fue utilizado en el análisis estadístico.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los indicadores de seguimiento de los pacientes estudiados. La carga viral constituye el marcador pronóstico más fuerte reconocido internacionalmente. El conteo de linfocitos CD4 constituye un marcador pronóstico sustitutivo que es importante para la clasificación del estadio clínico tanto en niños como en adultos (CDC Atlanta 1994). Para el manejo de los pacientes pediátricos es importante también reconocer la edad en que se confirma infectados por el VIH y la edad en que marca SIDA. La indicación del tratamiento antirretroviral y los cambios en el mismo también constituyen un indicador de seguimiento a considerar en el manejo de estos individuos.

En el grupo de estudio las enfermedades oportunistas constituyeron un marcador de SIDA (4/11) 36.3%. El 54.5% (6/11) se diagnosticaron por CD4+ y tres por carga viral mayor de 50,000 copias/mL.

Dentro de la clasificación que incluye los parámetros inmunológicos (CD4), dos niños fueron clasificados en el grupo A-1 (niños asintomáticos), cuatro niños se clasificaron en el grupo A-3 (síntomas ligeros con inmunodeficiencia grave), en el B-1 un solo niño (síntomas moderados sin inmunodeficiencia), en el B-3 clasificaron tres niños (síntomas moderados con inmunodeficiencia grave), en el C-3 clasificó un niño (síntomas clínicos e inmunopresión severa).

De los 11 pacientes, en tres se determinaron valores de carga viral mayores de 50,000 cp/mL, en cinco entre 1,000 y 50,000 y en tres fueron no detectables.

En la figura 1 se muestran las medianas de los valores de las subpoblaciones linfoides. Los valores relativos de las subpoblaciones linfoides CD4+, CD19+ y las CD16+ /CD56+, fueron significativamente menores en los niños infectados por VIH con respecto al grupo control ($p < 0.05$). En contraste, para las subpoblaciones CD8+, CD8+ /CD38+ y CD3+ /CD95+ dichos valores fueron significativamente mayores ($p < 0.05$).

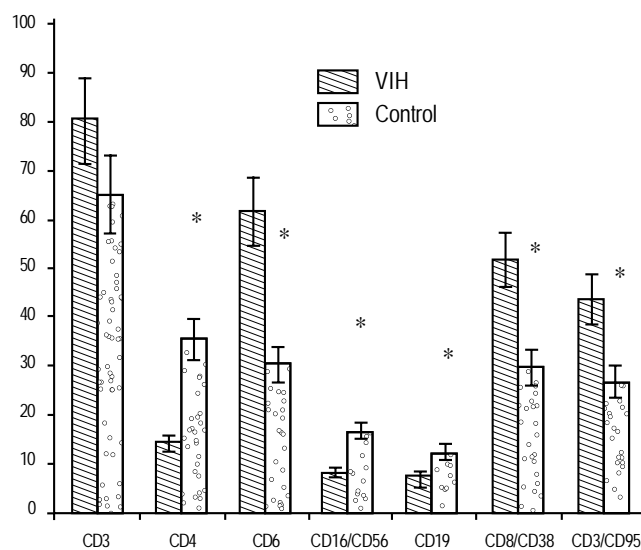
En el cuadro 2 se muestran los valores de inmunoglobulinas de los pacientes infectados por VIH y el grupo control. No se encontraron diferencias significativas en los valores de IgM e IgA, pero sí un aumento significativo de la IgG ($p < 0.05$) de los niños infectados al comparar con el grupo control.

Los niveles de las proteínas C3 y C4, así como los valores de CH50 y AH50 se muestran en el cuadro 3. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes infectados por VIH y el control ($p > 0.05$).

Cuadro 1. Indicadores de Seguimiento de los pacientes pediátricos infectados por VIH.

Pacientes	Edad en que se confirma infectado por VIH	Edad en que se confirma SIDA	Parámetro de diagnóstico	Clasificación	Carga viral cp/mL	Tratamiento antirretroviral
1	12 años	14 años	CD4	A3	7,500	1999 factor de transferencia 1999 AZT + 3TC, 2002 ddI + d4T 2002 ddI + d4T + RNV 2003 3TC + d4T + RNV
2	dos años	cinco años	EO	B3	3,200	1995 AZT, 1996 AZT + ddI 1997 AZT + 3TC + SQV 2001 d4T + EFV + Crixivan
3	seis años	nueve años	CD4	A3	5,600	2001 AZT+ 3TC, 2002 AZT+ 3TC+ EFV
4	siete años	siete años	CD4	A3	< 50	2000 AZT+ 3TC, 2003 AZT+ 3TC+ EFV
5	< un año	< un año	EO	C3	1,600	1999 AZT+ 3TC + NFV 2001 ddI+ d4T+ EFV 2004 ddC+ ABC + Kaletra
6	un año	tres años	CD4	A3	< 50	2000 AZT+ 3TC, 2002 AZT+ 3TC+ NPV
7	< un año	tres meses	-	A1	< 50	-
8	< un año	< un año	EO, CD4, CV	B3	220,000	2002 3TC+ d4T+RNV
9	< un año	tres meses	-	A1	19,000	-
10	< un año	< un año	CV	B1	240,000	2003 3TC+ d4T+RNV
11	< un año	< un año	EO, CD4, CV	B3	1.300,000	2003 AZT+ 3TC+RNV 2004 3TC+ d4T+RNV

Leyenda: Parámetro de diagnóstico: EO = Enfermedades oportunistas, CV = carga viral, CD4 = % de linfocito T CD4+. Clasificación: Severidad de los síntomas: A-ligeros, B-moderados, C-severos. Estado inmunológico: 1-normal, 2-moderado, 3-severo.



* Representa diferencias significativas en la comparación de los grupos ($p > 0.05$).

Figura 1. Medianas de los valores relativos de las subpoblaciones linfocitarias en pacientes pediátricos infectados por VIH (n = 11) y en niños supuestamente sanos (n = 22) (grupo control).

DISCUSIÓN

Los indicadores de seguimiento resultan importantes en el manejo de los pacientes infectados con el VIH. Los mismos tienen correspondencia con la evaluación inmunológica y clínica en el presente estudio.

Cuadro 2. Medianas de los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes pediátricos VIH+ (n = 11) y en niños supuestamente sanos (n = 22) (grupo control).

Inmunoglobulinas mg/dL	VIH (intervalo)	Control (intervalo)	P
G	2000 (1,816-2,175)	1,203 (947-1,504)	0.02
A	471 (582- 390)	419 (536-371)	0.07
M	385 (457-304)	346 (422-241)	0.08

Cuadro 3. Medianas de los niveles séricos de C3 y C4 y de los valores CH50 y AH50 en pacientes pediátricos VIH+ (n = 11) y en niños supuestamente sanos (n = 22) (grupo control).

Determinación	VIH (intervalo)	Control sano (intervalo)	P
C3 (mg/dL)	91.29 (98.11- 86.53)	90.38 (96.38-82.71)	0.12
C4(mg/dL)	38.25 (48.62- 28.47)	35.42 (42.80-29.52)	0.08
CH ₅₀ (μ/mL)	29.58 (34.29-25.61)	28.70 (34.30-25.73)	0.09
AH ₅₀ (%)	98.8 (104.82-92.57)	97.5 (102.36- 94.51)	0.15

Del universo de estudio sólo 25% de los casos son progresores tardíos. En este resultado pudo estar incidiendo el seguimiento estrecho que se lleva a cabo con estos pacientes. No obstante, no debemos descartar factores genéticos y virales que influyen en este patrón de evolución.¹⁶

La mayoría de los pacientes presentaron niveles de ARN viral por debajo de las 55,000 cp/mL. Sólo aquellos pacientes de diagnóstico reciente, que apenas llevan seis meses de tratamiento antirretroviral en el momento del estudio, presentaron valores elevados de carga viral (> 55,000 cp/mL). La mayor efectividad de los antirretrovirales se logra entre los tres y seis meses de tratamiento, pero debemos considerar que los niños, dado lo inmaduro de su sistema inmune, presentan niveles de carga viral superiores al de los adultos y después de la seroconversión dichos valores disminuyen más lentamente incluso, pese al tratamiento antirretroviral.^{16,17}

El conteo de linfocitos T CD4+ indica el estado inmunológico de los individuos infectados por VIH. Como indicador pronóstico, contribuye a alertar sobre la posibilidad de que ocurran infecciones oportunistas y permite la toma de decisiones sobre cambios en la terapia antiviral.¹⁸⁻²¹ En el presente estudio, los niveles relativos medios de linfocitos T CD4+ (Figura 1), en el grupo de estudio fueron significativamente inferiores a los observados en el grupo control sano. Todos los pacientes en estudio recibieron tratamiento antirretroviral y, sin embargo, los conteos de linfocitos T CD4+ están por debajo de 14% en casi todos (Cuadro 1), lo que indica que pueden tener alguna resistencia a las drogas que están consumiendo. No obstante, los niveles de carga viral en la mayoría es inferior a 10,000 cp/mL. Excluimos de esta valoración a los diagnosticados en el 2001, los cuales tienen muy poco tiempo de tratamiento.

Los linfocitos T CD4+ son las células diana fundamentales de la infección por VIH. Una disminución en su número se produce por destrucción tanto por efecto directo como indirecto del virus sobre los mismos ocasionando una alteración en la homeostasis y regulación del sistema inmune.^{22,23}

El mayor valor de los linfocitos T CD3+ y CD8+ en el grupo de niños infectados por VIH al compararlos con el grupo control (p < 0.05) pudiera explicarse por la destrucción importante y mantenida de las células T CD4+, que ocasiona una activación linfocitaria que está presente en todos los estadios de la infección.²⁵ El sistema inmune no reconoce una disminución específica de las células T CD4+ o CD8+, sino que regula la homeostasis de las células T reconociendo alteraciones en el número total de células T. Así, una respuesta a una disminución selectiva de células T CD4+ o CD8+ produce un incremento de las células T y dado que se pierden selectivamente las células T CD4+ la reposición con células T CD3+ producirá una acumulación selectiva de linfocitos T CD8+. Además, debido a la sobrecarga antigénica que supone la replicación crónica y masiva del VIH, los clones de linfocitos T CD8+ se encuentran en un proceso de activación y proliferación continua.^{26,27} Resino *et al.* plantean en su estudio que altos niveles de T CD8+ son un factor protector en la progresión de la enfermedad, con una correlación inversa con el conteo de linfocitos T CD4+.²⁰

La disminución de los linfocitos B CD19+ ocurre de manera prematura en la edad pediátrica y su disfunción se correlaciona con una pobre capacidad neutralizante de anticuerpos, elevados niveles de carga viral y progresión de la enfermedad.²⁴ El hallazgo inmunológico corrobora lo observado en la evolución clínica del grupo en estudio donde la mayoría ha seguido un patrón de progresión prematura.

La disminución de los linfocitos NK (CD16+ / CD56+), respecto al grupo control puede producirse por la pérdida de citocinas necesarias para su adecuado funcionamiento y está asociado con un incremento de los marcadores de activación en la infección por VIH.²⁸

El incremento de los valores de los marcadores de activación, linfocitos T CD8+ /CD38+ y CD3+ /CD95+ presupone un incremento de la progresión.^{27,29-35} Algunos autores plantean que posterior a la terapia antiviral se produce una estabilización del sistema inmune con la consiguiente disminución de los valores de estos marcadores. Valores altos de los mismos sugieren la posibilidad de la existencia de resistencia a los antivirales empleados y/o mala adhesión al tratamiento.

En el cuadro 2 se muestran los niveles medios de inmunoglobulinas, de los cuales los valores de IgG fueron altos en el grupo en estudio con respecto al grupo control. En la infección por VIH se produce una activación policlonal de las células B, con un aumento de todas las inmunoglobulinas, en especial de la IgG, pero con una funcionalidad alterada. Esto condiciona que el niño infectado se comporte como un paciente hipogammaglobulinémico con la consiguiente presencia de infecciones bacterianas frecuentes, las cuales son, a su vez, motivo de replicación viral y progresión de la enfermedad. Es de señalar que aunque la mayoría de los niños del grupo en estudio son de clasificación SIDA no se encontró aumento de la IgA, lo cual se corresponde con lo reportado en la literatura.^{36,37}

En el cuadro 3 se aprecia que no existen diferencias significativas entre los niveles de C3, C4, CH50 y AH50 entre ambos grupos. Este resultado refleja la integridad de la vía clásica y alterna del complemento en estos pacientes a pesar del estado de la infección y difiere de lo encontrado en la población adulta donde se produce una elevación de las proteínas C3 y C4.^{16,18}

Consideramos que esta evaluación contribuye a la caracterización integral de los pacientes pediátricos infectados por VIH. La información obtenida repercute tanto en el manejo clínico como en el tratamiento del paciente, así como permite el conocimiento del comportamiento de estos indicadores en la población VIH/SIDA pediátrica cubana.

REFERENCIAS

1. Burns DN, Mofenson LM. Paediatric HIV-1 infection. *Lancet* 1999; 354(Suppl. 2): 1-6.
2. Church JA. HIV disease in children: The many ways it differs from the disease in adults. *Post Med* 2000; 107(4): 163-82.
3. Fortuny C. Infección por VIH en el niño. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM (Ed.). Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 5a. ed. Barcelona: MASSON, SA; 1998, p. 494-527.
4. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A metaanalysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 304(13): 977-87.
5. Lindegren ML, Byers RH Jr, Thomas P. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282(6): 531-8.
6. Vigano A, Principi N, Villa ML, Riva C, Cupi L, Trabattoni D, et al. Immunologic characterization of children with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr* 1995; 126: 386-94.
7. Patarca R, Sandler D, Maher K, Hutto C, Martin NL, Klimas Ng, et al. Immunological correlates of disease severity in pediatric slow progressors with human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrov* 1996; 12(11): 1063-8.
8. Muñoz FMA, Obregón E, Navarro J, Borner C, Gurbindo MD, Sampeloy TH, et al. Relationship of virologic, immunologic, and clinical parameters in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr-Res* 1996; 40(4): 597-602.
9. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S. Predictive value of quantitative plasma HIV ARN and CD4+ lymphocyte count in VIH-infected infants and children. *JAMA* 1998; 279(10): 756-61.
10. Grubman S, Gross E, Lerner Weiss N, Hernandez M, McSherry GD, Hoyt LG, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995; 95(5): 657-63.
11. Bohler T, Nedel S, Debatin KM. CD95-induced apoptosis contributes to loss of primed/memory but not resting/naive T cells in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr-Res* 1997; 41(6): 878-85.
12. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997; 53(6): 755-63.
13. Tzavara V, Vlachoyiannopoulos PG, Kordossis T, Galaris D, Travlou A, Dafni U, Moutsopoulos HM. Evidence for non-adaptive immune response in HIV infection. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(10): 846-9.
14. Kabat EA, Mayer MM. Experimental Immunochimistry. Illinois: Charles C Thomas; 1961, p. 133-239.
15. Platts-Mills TAE, Ishizaka K. Activation of the alternative pathway of human complement by rabbit cells. *J Immunol* 1974; 113: 348-58.
16. García L, Español T. Nuevos marcadores inmunológicos y biológicos en el control y seguimiento de los niños infectados. En: Español T, Ruiz I, editores. Cuarta Jornada de Tratamiento Antirretroviral en Pediatría. 1a. Ed. Barcelona: Springer; 2000, p. 34-43.
17. Dickover RE, Dillon M, Gillette SG. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis* 1994; 170: 1279-84.
18. De Martino M, Tovo P, Galli L. Prognostic significance of immunologic changes in 675 patients infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1991; 119: 702-9.
19. Mofeson LM, Korelistz J, Mayer WA. The relationship between serum immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) ARN level, CD4 lymphocyte percent, and long term mortality risk in HIV-1 infected children. *J Infect Dis* 1997; 175(5): 1029-38.
20. Resino S, Gurbindo D, Bellón JM, Sanchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.
21. Luzuriaga K, Wu H, McManus M, Brito P, Borkowsky W, Burchett S. Dynamics of human immunodeficiency virus type 1. Replication in vertically infected infants. *J Virol* 1999; 73(1): 362-7.
22. Pediatric European Network for the Treatment of AIDS. HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998; 12: 1-8.
23. Dickover R, Dillon M, Leong KM, Krogsted P, Plaeger S, Kwok S, et al. Early prognostic indicators in primary perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998; 178: 375-87.
24. Picora CA, Sullivan JL, Penicalia D, Luzuriaga K. Early HIV-1 envelop specific cytotoxic T lymphocyte responses in vertically infected infants. *J Exp Med* 1997; 185: 1153-61.
25. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot T, Li T, Katlama C, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.
26. Philips AN, Sabin CA, Efort J. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin levels early in HIV infection as predictors

- of CD4 lymphocyte depletion during eight years follow-up. *AIDS* 1993; 7: 975-80.
27. Gougeon ML, Lecoœur H, Dulioust A. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: increased susceptibility to apoptosis of CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocyte activation and with disease progression. *J Immunol* 1996; 156: 3509-20.
 28. Lucia B, Jennings C, Cauda R, Ortona L, Landay AL. Evidence of a selective depletion of a CD16+ CD56+ CD8+ natural killer cell subset during HIV infection. *Cytometry* 1995; 22: 10-15.
 29. Martino M, Rossi ME, Azzari C, Gelli MG, Galli L, Vierucci A. Different meaning of CD38 molecular expression on CD4+ and CD8+ cells of children perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1 infection surviving longer than five years. *Pediatr Res* 1998; 43(6): 752-8.
 30. Giorgi JU, Liu Z, Huttin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ cell in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ cell levels: result of 6 years of follow-up. *AIDS* 1993; 6: 904-12.
 31. Liu Z, Huttin LE, Cumberland WB. Elevated relative fluorescence intensity of CD38 antigen expression on CD38+ cells is a marker of poor prognosis in HIV infection. *Cytometry* 1996; 26: 1-7.
 32. Mocroft A, Bofill M, Lipman M. CD8+ CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1 infected patients. *J AIDS Hum Retrov* 1997; 14: 158-62.
 33. Bohler T, Baumler C, Herr I, Groll A, Kurz M, Debatin KM. Activation of the CD95 system increases with disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8): 754-9.
 34. Debatin KM, Fahrng Faissner A, Enenkel-Stoodt S. High expression of APO-1(CD95) on T-lymphocytes from human immunodeficiency children. *Blood* 1994; 83: 3001-3.
 35. Baumler C, Bohler T, Herr I, Benner A, Krammer DH, Debatin KM. Activation of the CD95(APO-1/FAS) system in T cells from human immunodeficiency virus type 1 infected children. *Blood* 1996; 88: 1741-6.
 36. Hu PF, Huttin LE, Huttin P. Natural killer cell immunodeficiency in HIV disease is manifest by profoundly decreased numbers of CD16+ CD56+ cells and expansion of a population of CD16dim CD56- cells with low lytic activity. *J AIDS Hum Retrov* 1995; 10: 331-40.
 37. Alexandrescu R, Ditu S, Gaucan E. Quantitative and qualitative changes in the immunoglobulins of HIV-infected children. *Rev Roum Virol* 1991; 42(3-4): 123-33.

Sobreiros:

Dra. Ida González

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".
Autopista Novia del mediodía Km. 6 1/2
Mariano 13, P.O. Box 601
Ciudad de la Habana, Cuba
Tel: 5372020451
Fax: 5372046051
E-mail: ida@ipk.sld.cu

*Recibido el 6 de julio de 2004.
Aceptado el 29 de abril de 2005.*