

Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH

Clinical interpretation of the CD4 positive T lymphocytes count in HIV infection

Dr. Amauri Lázaro Noda Albelo,^I Dr. Lázaro Arturo Vidal Tallet,^I Dr. Jorge Ernesto Pérez Lastre,^{II} Dr. Roberto Cañete Villafranca^{III}

^I Hospital Pediátrico "Eliseo `Noel' Caamaño". Matanzas, Cuba.

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

^{III} Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La principal consecuencia de la replicación persistente del virus de la inmunodeficiencia humana es la reducción gradual del número de linfocitos T CD4 positivos, lo que eventualmente conduce a la pérdida de la competencia inmunológica. El conteo de linfocitos T CD4 positivos, mediante citometría de flujo, es considerado parte esencial de la atención médica y un parámetro para estadificar la enfermedad, sirve como guía en el tratamiento clínico. Numerosos factores, además de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pueden influir en el conteo de linfocitos T CD4 positivos. Los cambios en este parámetro generados por estos factores no indican verdaderas modificaciones en el estatus inmunológico del paciente y deben ser interpretados con cautela.

Palabras clave: VIH, sida, tratamiento, antirretroviral, CD4.

ABSTRACT

The main consequence of persistent replication of the human immunodeficiency virus is the gradual reduction of CD4 positive T lymphocytes, what eventually leads to the loss of immunological competence. The CD4 positive T lymphocytes count by means of flow cytometry is considered an essential part in medical attention and a parameter to identify the disease as well as a useful guide to clinical treatment.

Numerous factors, besides the infection by the human immunodeficiency virus, can influence in the CD4 positive T lymphocytes. The changes in this parameter, generated by these factors, do not indicate real modifications in the immunological status of the patient and should be interpreted with caution.

Key words: HIV, AIDS, treatment, antiretroviral, CD4.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta varias estirpes celulares incluidas células protagonistas en la regulación y función del sistema inmune como los linfocitos T auxiliares CD4 positivos, los macrófagos y las células dendríticas. El ritmo al que ocurre el deterioro del sistema inmunológico en los pacientes infectados por VIH es heterogéneo, con marcada variabilidad interpersonal.

Algunos pacientes progresan rápidamente a sida, mientras que otros presentan una relativa estabilidad inmunológica. Existen parámetros de laboratorio como el número de linfocitos T CD4 positivos (células CD4) y los niveles plasmáticos de ARN del VIH, que ayudan a determinar el estado de la infección y son marcadores pronósticos.

Los *cluster of differentiation* (CD) o grupo de diferenciación, son moléculas antigénicas, expresadas en la superficie celular, que tienen diversas funciones biológicas. Los linfocitos T humanos pueden dividirse funcionalmente en células que proveen cooperación a otras células del sistema inmune y células que median actividad citotóxica. Las cooperadoras expresan preferencialmente el antígeno CD4 y las citotóxicas, el CD8. Las moléculas CD4 y CD8 tienen la función biológica de interactuar con la estructura molecular del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y clase I, respectivamente. Este proceso es vital durante la presentación antigénica y la posterior activación del sistema inmune.¹

La determinación en el laboratorio del número de células CD4 se sustenta en la utilización de la citometría de flujo² y es un parámetro indispensable en la atención médica a los pacientes infectados por VIH, se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica. Cierta nivel de células CD4 sirve como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas y/o para iniciar tratamiento antirretroviral. El conteo de células CD4 es también un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral.³

La infección aguda por VIH se caracteriza por la infección directa de los linfocitos T de memoria CD4 positivos en el tejido linfoide asociado a mucosa y, consecuentemente, con la muerte de muchas de estas células infectadas.

Como el tejido asociado a mucosa es el principal reservorio de linfocitos T en el organismo y el principal sitio de residencia de los linfocitos T de memoria, esta destrucción local es reflejada como una considerable reducción de linfocitos a escala global en el organismo.⁴ Varias semanas después de establecida la infección aguda ocurre un incremento en el número de células CD4 que coincide con un aumento en el nivel de linfocitos T CD8 positivos, específicos contra VIH, y con la reducción de los niveles en sangre del RNA perteneciente al VIH.⁵ En los pacientes sin

tratamiento antirretroviral, el conteo de células T CD4 declina de manera paulatina durante los años subsiguientes.

Según diferentes autores, la velocidad de declinación anual de las células T CD4 positivas está en el rango de 50 cél/mL, aunque hay marcada variación entre pacientes.^{6,7} El riesgo de infecciones oportunistas se incrementa con la declinación del conteo de células T CD4 positivas. Este parámetro es un marcador de deterioro del sistema inmune.

DESARROLLO

Mecanismos de depleción de las células T CD4 positivas durante la infección por VIH

Más de 90 % de las células CD4, aproximadamente 10^{12} células, se encuentran localizadas en la sangre periférica o en el tejido asociado a mucosa. Se estima que el VIH destruye entre 1 y 2×10^9 células CD4 cada 24 h. En estadios tempranos de la enfermedad, las pérdidas diarias de células CD4 son remplazadas por nuevas células manteniendo un cierto grado de equilibrio. En este periodo más de 10 % de las células CD4 ubicadas en el tejido linfoide asociado a mucosa están infectadas por el VIH, el porcentaje de células CD4 circulantes infectadas por el virus no sobrepasa el 0,1 %.

Eventualmente, en unos años, los continuos ciclos de infección viral y de muerte celular conducen a una declinación neta en el conteo de células CD4 en el tejido linfoide y en la circulación.⁴

Diversos mecanismos contribuyen a la depleción de las células CD4 durante el curso de la infección, incluyendo, efecto citopático directo del virus y efectos indirectos que implican la inducción de muerte celular.

La muerte de las células CD4 está asociada con la producción de virus y es la causa principal de la disminución del número de estas células, especialmente en la fase aguda de la infección. Durante el proceso de producción viral, la célula infectada sufre cambios en la membrana celular que conducen a incremento en su permeabilidad y que es acompañado por influjo de cantidades letales de calcio, este fenómeno es una premisa en la inducción de apoptosis o muerte celular programada. La lisis osmótica de la célula es otra de las consecuencias de las alteraciones de membrana asociadas a la replicación viral. La producción de viriones también interfiere con la síntesis de proteínas vitales para la célula.

Además de la muerte de las células infectadas por VIH, otras no infectadas pueden ser destruidas por la producción de sincitios. Las células infectadas expresan en su membrana la molécula *gp* 120 del virus, la que interactúa con la molécula CD4 de otra célula no infectada y de esta manera se fusionan ambas membranas lo que conduce a la formación de células multinucleadas gigantes. Este proceso de formación de sincitios es letal, tanto para la célula infectada por VIH como para la no infectada.^{8,9} La activación crónica del sistema inmune es una característica de la infección por el VIH y otro de los factores implicados en la pérdida de células CD4. Los linfocitos T crónicamente activados son susceptibles a la muerte por apoptosis.

Conjuntamente con lo expuesto ocurre un decrecimiento en la producción de células CD4 como resultado de la desregulación de la función del timo durante la

infección por el VIH, debido fundamentalmente a perturbación del microambiente tímico, infección directa y depleción de los timocitos CD4 positivos por el VIH, reducción de la proliferación de los timocitos y destrucción de los timocitos por apoptosis.¹⁰

La disrupción de la hematopoyesis normal también contribuye a la depleción de células CD4 durante esta enfermedad. Aunque no existen evidencias de infección directa de las células progenitoras CD34 positivas por el VIH, se han constatado anormalidades en la arquitectura de la médula ósea y en las células auxiliares del estroma. Tales defectos comprometen la médula ósea como fuente primaria de precursores de linfocitos.¹¹

Otro mecanismo implicado en la reducción del número de células CD4 es la redistribución de estas células. Durante la infección por el VIH existe un tráfico incrementado de células T CD4 positivas de la sangre periférica al tejido linfoide, debido, al menos en parte, a la expresión de receptores de asentamiento, los cuales guían a las células de la sangre periférica a los tejidos linfoides, vía la extravasación que implica la interrelación de estos receptores con sus ligandos en las células endoteliales de las vénulas.¹²

El tratamiento antirretroviral conduce a la supresión viral y a la recuperación inmunológica, lo cual se traduce, al nivel de laboratorio, en incremento en los niveles de células T CD4 positivas; la extensión de la recuperación inmune depende del grado de compromiso inmune previo al inicio de la terapia antirretroviral. La recuperación inmunológica incompleta entre individuos con enfermedad avanzada puede estar relacionada con el depósito de colágeno y pérdida de la arquitectura de los órganos linfoides.^{13,14}

Técnica e interpretación de la cuantificación de las células CD4 positivas

Usualmente se utiliza la citometría de flujo, como se comentó previamente. Para el conteo de células CD4, los especímenes de sangre deben ser procesados dentro de las 18 h después de su colección. El conteo absoluto de células CD4 puede diferir cuando se utilizan técnicas diferentes, o cuando la misma técnica es realizada en laboratorios diferentes. Por tal motivo, estos elementos deben ser considerados al interpretar los resultados.¹⁵

El conteo normal de células CD4 positivas en un adulto se encuentra en un rango de 800 a 1 050 cél/mL, con un espectro de variación (2 desviaciones estándares) de 500 a 1 400 cél/mL;¹⁶ este amplio rango de valores de normalidad es porque el conteo de células CD4 es producto de 3 variables: el conteo global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos que poseen el antígeno CD4.¹⁷ Los laboratorios reportan la relación CD4:CD8, que en el individuo normal es superior a 1. La citometría de flujo reporta el porcentaje de células CD4 positivas; el conteo absoluto se calcula multiplicando el porcentaje por el conteo total de leucocitos. De manera habitual, el conteo absoluto de células CD4 y el porcentaje son concordantes y sus valores correspondientes son:

- Conteo absoluto de células CD4 > 500 cél/mL se corresponde a CD4 > 29 %.
- Conteo absoluto de células CD4 entre 200 y 500 cél/mL se corresponde a CD4 entre 14 y 28 %.
- Conteo absoluto de células CD4 < 200 cél/mL se corresponde a CD4 < 14 %.

En el paciente infectado por el VIH, típicamente el laboratorio informa una relación CD4:CD8 menor que 1. Las modificaciones en el conteo global de leucocitos pueden afectar el conteo absoluto de células CD4, pero el porcentaje no varía.

Pacientes infectados por el VIH y un conteo absoluto de células CD4 positivas < 200/mL son clasificados como sida por los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica y por la Organización Mundial de la Salud.¹⁸ Pacientes con un conteo de células CD4 positivas < 200/mL están en riesgo de adquirir infecciones oportunistas y deben iniciar profilaxis.

Se considera un cambio significativo en el estado de las células CD4 positivas, que puede tener implicaciones clínicas, a una variación entre 2 *tests* que iguale o supere el 30 % del conteo absoluto o un incremento o decrecimiento en el porcentaje de células CD4 en 3 puntos o más.^{18,19}

Factores que afectan el conteo absoluto de células CD4

El conteo absoluto de células CD4 es calculado sobre la base del número global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos total y el porcentaje de linfocitos CD4 positivos. El número absoluto fluctúa entre individuos o puede ser influenciado por factores que afecten el total de leucocitos o el porcentaje de linfocitos. Algunos medicamentos e infecciones asociadas con leucopenia pueden resultar en depresión del conteo absoluto de células CD4. Por el contrario, medicamentos o infecciones que generan leucocitosis resultan en incremento del conteo absoluto de células CD4.²⁰⁻²³ En estos casos, el conteo absoluto y el porcentaje de células CD4 resultan discordantes. Estos cambios no indican una modificación real del estado inmunológico del paciente y deben ser interpretados con cautela. Cuando ocurren cambios sorprendentes del conteo absoluto de células CD4, sin modificaciones significativas del porcentaje de estas células, el clínico debe mostrar suspicacia en la interpretación de estos resultados.

El porcentaje de células CD4 en ocasiones se utiliza de manera preferencial en la práctica clínica, ya que es más estable que el conteo absoluto de estas células. El aporte relativo de estos parámetros como predictores de progresión en la infección por VIH es motivo de controversia.^{24,25} Existen evidencias que justifican que el conteo absoluto es preferible con una celularidad CD4 positiva < 350 cél/mL.²⁶ En pacientes con conteo de células CD4 > 350 cél/mL, el porcentaje de estas células es un marcador mucho más preciso de progresión de la enfermedad.^{27,28}

Pacientes afectados con cirrosis hepática no infectados por VIH presentan bajos niveles de células CD4, a pesar de esto, el porcentaje de esas células se mantiene en niveles normales, este hecho sugiere que en pacientes con cirrosis hepática infectados por el VIH el porcentaje de células CD4 es un parámetro más preciso de progresión de la enfermedad.²⁹ Durante el embarazo, los cambios fisiológicos de este estado también justifican mayor precisión utilizando el porcentaje preferentemente al conteo absoluto de células CD4.³⁰ En paciente infectados por VIH con historia de esplenectomía o esplenomegalia, el porcentaje de células CD4 positivas es también el mejor indicador del estado inmunológico del paciente.³¹

En individuos sanos existe variación estacional y mensual en el conteo absoluto de células CD4 positivas.³² Durante el día ocurren cambios en su conteo caracterizados por valores mínimos en la mañana y máximos durante la tarde;³³ por tal motivo el espécimen clínico debe ser colectado en horario matutino. El conteo de células CD4 puede incluso estar influenciado por el ejercicio.

Uso del conteo de células CD4 para monitoreo de la terapia antirretroviral

Se considera una adecuada respuesta a la terapia antirretroviral a un incremento en el conteo absoluto de células CD4 en un rango de 50 a 150 cél/mL por año, con una respuesta acelerada en los primeros 3 meses. Incrementos subsecuentes en pacientes con adecuado control virológico muestran un incremento en 50 a 100 cél/mL por año hasta que se alcanza la estabilización.³⁴ Cuando la terapia antirretroviral se interrumpe ocurre un rápido rebote de la carga viral y una caída en el conteo absoluto de células CD4; la reducción ocurre de manera habitual a razón de 100 a 150 cél/mL en 3 o 4 meses.^{35,36}

La recuperación inmunológica de los pacientes infectados por el VIH se correlaciona negativamente con los factores siguientes: edad avanzada, sexo masculino y tipo de terapia antirretroviral utilizada.^{37,38} El grado de compromiso inmune previo a la terapia antirretroviral afecta cuantitativa y cualitativamente la recuperación inmunológica del paciente,^{39,40} lo cual sugiere que pacientes con deterioro avanzado del sistema inmunológico pueden tener reservas limitadas para su recuperación.⁴¹

El conteo de células CD4 debe ser monitorizado cada 3-4 meses para determinar cuándo comenzar terapia antirretroviral en pacientes sin tratamiento, monitorizar la respuesta a la terapia e identificar la necesidad de iniciar o discontinuar la profilaxis contra infecciones oportunistas.¹⁸

Diversos estudios demuestran que cuantificar las células CD4 positivas de manera aislada es un parámetro inadecuado para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral y que la carga viral es un parámetro inestimable cuando está disponible.⁴² La respuesta del conteo de células CD4 a la terapia antirretroviral varía ampliamente. La pobre respuesta de este parámetro a un régimen terapéutico con demostrada supresión virológica en raras ocasiones es un indicador de cambio de tratamiento.

En pacientes que mantienen una consistente supresión de la carga viral porque verdaderamente han experimentado una reconstitución inmune relacionada con la terapia antirretroviral, el conteo de células CD4 provee limitada información, y las pruebas frecuentes pueden causar ansiedad innecesaria en el paciente con estabilidad clínica. Por este motivo, en pacientes bajo regímenes terapéuticos que garantizan supresión viral consistente y con niveles de células CD4 que superan el umbral de susceptibilidad a infecciones oportunistas, el conteo de células CD4 puede ser medido con menor frecuencia que la carga viral. En tales pacientes la determinación de células CD4 puede ser realizado cada 6 o 12 meses, a menos que ocurran cambios en el estado inmunológico, como nuevos síntomas clínicos asociados a VIH o iniciación de tratamiento con interferón, esteroides o agentes antineoplásicos.¹⁸

Es importante para el clínico, conocer que numerosos factores además de la infección por el VIH pueden influir en el conteo de linfocitos T CD4 positivos. Los cambios en este parámetro generados por estos factores no indican verdaderas modificaciones en el estado inmunológico del paciente y deben ser interpretados con cautela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8:607-18.
2. McCoy JP. Basic principles of flow cytometry. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2002;16:229-43.
3. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA*. 2007;297:2349-50.
4. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol*. 2006;7:235-9.
5. Derdeyn CA, Silvestri G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Cur Op Immunol*. 2005;17:366-73.
6. Wolbers M, Babiker A, Sabin C, Young J, Dorrucci M, Chane G. Pretreatment CD4 cell slope and progression to AIDS or death in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy—the CASCADE collaboration: a collaboration of 23 cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000-239.
7. Hughes MD, Stein DS, Gundacker HM, Valentine FT, Phair JP, Volberding PA. Within-subject variation in CD4 lymphocyte count in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: implications for patient monitoring. *J Infect Dis*. 1994;169:28-36.
8. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker L. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006;12:289-95.
9. Gougeon ML. To kill or be killed: How HIV exhausts the immune system. *Cell Death Differ*. 2005;12(1):845-54.
10. Dion ML, Poulin JF, Bordi R, Sylvestre M, Corsini R, Kettaf N, et al. HIV infection rapidly induces and maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. *Immunity*. 2004;21:757-68.
11. Moses A, Nelson J, Bagby Jr GC. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood*. 1998;91:1479-95.
12. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001;410:974-9.
13. Nies-Kraske E, Schacker TW, Condoluci D, Orenstein J, Brenchley J, Fox C, et al. Evaluation of the pathogenesis of decreasing CD4(+) T cell counts in human immunodeficiency virus type 1-infected patients receiving successfully suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009;199:1648-56.
14. Estes J, Baker JV, Brenchley JM, Khoruts A, Barthold JL, Bantle A, et al. Collagen deposition limits immune reconstitution in the gut. *J Infect Dis*. 2008;198:456-64.

15. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21:112-5.
16. Letvin NL. Immunology of HIV Infection. En: Paul WE, editors. *Fundamental Immunology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1205-32.
17. Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Ann Intern Med*. 1993;119:55-62.
18. DHHS Panel on A Working Group of the Office of AIDS. *Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*. Research Advisory Council. January, 2011.
19. van Rood Y, Goulmy E, Blokland E, Pool J, van Rood J, van Houwelingen H. Month-related variability in immunological test results; implications for immunological follow-up studies. *Clin Exp Immunol*. 1991;86:349.
20. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA*. 1994;271:353-7.
21. Bloemena E, Weinreich S, Schellekens PT. The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo. *Clin Exp Immunol*. 1990;80:460.
22. Pol S, Artru P, Thépot V, Berthelot P, Nalpas B. Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients. *AIDS*. 1996;10:1293-4.
23. Towers CV, Rumney PJ, Ghamsary MG. Longitudinal study of CD4+ cell counts in HIV-negative pregnant patients. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1091.
24. Goicoechea M, Haubrich R. CD4 lymphocyte percentage versus absolute CD4 lymphocyte count in predicting HIV disease progression: an old debate revisited. *J Infect Dis*. 2005;192:945.
25. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Craib K, Wood E, Montaner JS, et al. CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL. *HIV Med*. 2006;7:383-8.
26. Gebo KA, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Absolute CD4 vs. CD4 percentage for predicting the risk of opportunistic illness in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1028-33.
27. Hulgán T, Raffanti S, Kheshti A, Blackwell RB, Rebeiro PF, Barkanic G, et al. CD4 lymphocyte percentage predicts disease progression in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy with CD4 lymphocyte counts > 350 lymphocytes/mm³. *J Infect Dis*. 2005;192:950-7.
28. Hulgán T, Shepherd BE, Raffanti SP, Fusco JS, Beckerman R, Barkanic G, et al. Absolute count and percentage of CD4+ lymphocytes are independent predictors of disease progression in HIV-infected persons initiating highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2007;195:425-31.

29. Bongiovanni M, Gori A, Lepri AC, Antinori A, de Luca A, Pagano G. Is the CD4 cell percentage a better marker of immunosuppression than the absolute CD4 cell count in HIV-infected patients with cirrhosis? *Clin Infect Dis*. 2007 Sep.;45(5):650-3.
30. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44:43-7.
31. Maartens G, Boulle A. CD4 T-cell responses to combination antiretroviral therapy. *Lancet*. 2007;370:366.
32. Malone JL, Simms TE, Gray GC, Wagner KF, Burge JR, Burke DS. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3:144-51.
33. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;356:1800-5.
34. Bahrani A, Ramaswamy R, Oldfield EC. Effects of virologic rebound on CD4 cell counts. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1231.
35. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003;349:837-46.
36. Loutfy MR, Genebat M, Moore D, Raboud J, Chan K, Antoniou T, et al. A CD4+ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:45-9.
37. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*. 2007;44:441-7.
38. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007 May.;21(8):939-46.
39. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Raja K, Vijila S, Krithigaipriya KA, Kuralmozhi R. Increase in CD4 cell counts between 2 and 3.5 years after initiation of antiretroviral therapy and determinants of CD4 progression in India. *Postgrad Med*. 2009 Oct.;55(4):261-6.
40. De Beudrap PC, Etard JF, Diouf A, Ndiaye I, GuÃye NF, GuÃye PM. Modeling CD4+ cell count increase over a six-year period in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy in Senegal. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Jun.;80(6):1047-53.
41. Mee P, Fielding KL, Charalambous S, Churchyard GJ, Grant AD. Evaluation of the WHO criteria for antiretroviral treatment failure among adults in South Africa. *AIDS*. 2008;22:197-7.

42. Stevens WS, Scott LE, Crowe SM. Quantifying HIV for monitoring antiretroviral therapy in resource-poor settings. J Infect Dis. 2010;201 Suppl 1:S16.

Recibido: 4 de diciembre de 2012.

Aprobado: 16 de enero de 2013.

Dr. *Amauri Lázaro Noda Albelo*. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño", Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba.

Correo electrónico: amaury.nmtz@infomed.sld.cu