



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**MARCADORES PRONÓSTICOS DE RECUPERACIÓN INMUNE EN UNA COHORTE DE  
PACIENTES CON VIH AVANZADO.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA  
DRA. ALONDRA LÓPEZ MARTÍNEZ**

**TUTOR DE TESIS  
DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO**

**ASESORES DE TESIS:  
DR. SANTIAGO PÉREZ PATRIGEON  
DR. PABLO FRANCISCO BELAUNZARÁN ZAMUDIO  
M.C. YANINK NERIED CARO VEGA**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

COLABORADORES

GRUPO DE ESTUDIO CADIRIS

# Contenido

1.	INTRODUCCION.....	5
2.	MARCO TEÓRICO.....	6
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4.	JUSTIFICACION.....	16
5.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	17
6.	METODOS.....	17
7.	RESULTADOS .....	22
8.	DISCUSIÓN.....	36
9.	PERSPECTIVAS A FUTURO.....	41
10.	CONCLUSION. ....	41
	REFERENCIAS.....	42

## 1. INTRODUCCION

El surgimiento de la terapia anti-retroviral altamente activa (TARAA) ha mejorado en diversos aspectos el pronóstico de los pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con impacto directo en morbilidad y mortalidad (1). El principal predictor de mortalidad es la cuenta de LT CD4+ al inicio y durante el tratamiento. Egger y colaboradores describieron el riesgo de muerte o progresión en una cohorte de pacientes vírgenes a TARAA de acuerdo a la cuenta de LT CD4+ basal y a los 6 meses y encontraron, mediante un modelo predictivo, que los pacientes con menor cuenta de LT CD4+ a los 6 meses de tratamiento tenían el peor pronóstico a largo plazo (2). De acuerdo a dicho modelo, la probabilidad de que un paciente >50 años de edad, con LT CD4+ <25 céls/μL a los 6 meses de haber iniciado TARAA, CV <500 copias/mL, estadio C al inicio y sin uso de drogas IV, la probabilidad de progresión a SIDA a 5 años es de 78.7%, mientras que la probabilidad de muerte es 51.2%.

La falta de respuesta inmunológica se ha asociado con numerosos factores, entre ellos: mayor edad (3-4), mayor duración de la infección por VIH antes de iniciar tratamiento (5), coinfección con hepatitis C (6), carga viral al inicio de tratamiento (7-8) y una nadir más bajo de LT CD4+ (9-11). Específicamente, el nadir de LT CD4+ es crítico para la recuperación inmune. Sin embargo, ninguno de estos factores explica la razón por la cuál ocurre esta falta de respuesta. Aproximadamente un 20% de los pacientes con infección por VIH no consiguen resaturar el conteo de LT CD4+ aún recibiendo tratamiento anti-retroviral óptimo (12-13), estos individuos se denominan no-respondedores inmunológicos. A pesar de la diversidad en cuanto a su definición, la mayoría de los autores concuerdan con una cuenta de LT CD4+ <200 céls/μL, mientras que el tiempo de tratamiento para categorizarlos es diferente. Otros grupos los definen por el incremento de LT CD4+ en porcentaje (<20% del basal) [14-15]. Este grupo de pacientes está poco descrito en la literatura a pesar de tener una mortalidad y morbilidad distinta de los pacientes que logran una respuesta inmunológica adecuada. Esta es una de las razones primordiales para estudiar la causa de dicha falta de respuesta. (16)

## 2. MARCO TEÓRICO.

El número total de LT CD4+ en un paciente es el resultado del balance entre la producción de LT CD4+, su destrucción y su distribución entre la sangre y el tejido linfático.

A continuación enunciaremos los distintos mecanismos que participan en el mantenimiento de los niveles de LT CD4+ en sangre periférica. Las alteraciones en estos mecanismos se han asociado con menor recuperación de LT CD4+ posterior al inicio de tratamiento anti-retroviral.

- 1) **Producción.** Los linfocitos T CD4+ se crean mediante 2 procesos principales: generación de células naive en el timo (cuyos precursores se encuentran en la médula ósea) y proliferación de las células naive ya existentes.

**Generación de células naive en el timo.** La generación de TCR tiene lugar únicamente en el timo y las células que ahí se producen tienen un repertorio inmunológico completo (17). Se ha descrito que los pacientes con mayor tejido tímico tienen mejor reconstitución inmune y un repertorio inmunológico más amplio que los pacientes con un timo pequeño. Una manera de seguir este proceso es mediante la medición de TREC (T cell receptor excision circles) que se generan únicamente durante la maduración de células T en el timo, la cuantificación de RTE (emigrantes tímicos recientes) que expresan CD31 y mediante la cuantificación de células naives (18-19)

**Proliferación de células naive.** Conforme avanza la edad, la generación de células T a partir del timo se reduce dramáticamente e incrementa la proliferación. Las células generadas mediante este proceso tienden a perder la expresión de CD31 y la cantidad de TRECs (20). Se conoce que la infección por VIH afecta el número y función de los LT CD4+ naives en sangre periférica y en tejido linfático. Existen reportes que reflejan menor producción tímica posterior al inicio de TARAA, que el número de células naives incrementa a niveles sub-óptimos y que la proliferación de estas células también es menor (21). En otro reporte se observó que a pesar de 7 años de tratamiento ARV rara vez se normaliza la cuenta de células T naives (22). Parece que los pacientes con falta de respuesta inmunológica tienen mayor afectación del compartimento de células naive que los pacientes con mejor recuperación inmune. Varios

factores contribuyen a ello y se ha reportado que pacientes con timo de mayor tamaño tienen mayores cuentas de LT CD4+ naives a las 2-24 semanas posterior al inicio de TARA, que los pacientes con menor recuperación tienen alteración en la timopoesis (manifestado por menor cuenta de RTE) e incremento en la proporción del Ki67 (marcador de proliferación celular periférica) (23-24).

**Células progenitoras de médula ósea (MO) como fuente de LT.** Si bien las células T CD4+ maduran en el timo su origen se encuentra en las células progenitoras de médula ósea. Ha sido difícil demostrar la infección de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), sin embargo, en varios estudios se ha mostrado que una porción de estas expresan los receptores LT CD4+, CXCR4 y CCR5, haciéndolas susceptibles de la infección por VIH (25-26). Por otro lado, al igual que las células T, las NK y células B (incluyendo B naives) parecen estar disminuidas durante la infección por VIH, por tanto, la linfopenia asociada con el VIH podría explicarse por alteraciones previas al desarrollo linfocitario en el timo. Recientemente se encontró que pacientes con falta de recuperación inmune tienen alteraciones en la producción de citocinas en MO y menor desarrollo in vitro de las colonias (27). También se ha encontrado que las CPH disminuyen conforme progresa la enfermedad y se asocia con la cuenta de LT CD4+, apoyando la idea de que la MO y CPH son esenciales para la recuperación inmune (28).

**2) Mantenimiento de los niveles de LT CD4+.** Existen otros factores, una vez generados los LT CD4+, que están involucrados en mantener constante la cuenta celular LT CD4+ en sangre periférica.

**Papel de las citocinas homeostáticas en el mantenimiento de los niveles de LT CD4+.** La interleucina 7 (IL-7) es crucial en la homeostasis de las células T. La respuesta a IL-7 está determinada principalmente por la presencia o ausencia de su receptor (IL-7R) que se encuentra en la mayoría de las células T maduras (29). Además, IL-7 es modulador de la homeostasis periférica de células T al mantener la reserva de células T naive promoviendo su supervivencia e induciendo su proliferación sin cambiar su fenotipo (30). Los pacientes con VIH muestran mayores niveles de IL-7 y menores niveles de IL-7R comparado con controles sanos, lo que refleja la necesidad de incrementar la producción de células LT CD4+ y la regulación a la

baja del receptor debido a niveles séricos altos (31). Un estudio encontró una reducción de la expresión de IL-7R e incremento en los niveles de IL-7 y en pacientes con falta de recuperación de LT CD4+ lo interesante es que al parecer lo que está alterado es la fuente y no las vías de señalización (32-33).

Al igual que IL-7, IL-2 e IL-15 son reguladores de la proliferación celular. Al contrario de lo que sucede con IL-7, la producción de IL-2 e IL-15 es disminuida en pacientes con VIH y esta disminución es más notoria en el grupo de pacientes que no recuperan LT CD4+ (34-35).

**3) Destrucción de LT CD4+.** La contraparte de la generación de LT CD4+ está representada por mecanismos que promueven su destrucción. Dichos mecanismos ocurren de manera natural en la población general. A continuación revisaremos de qué manera se encuentran afectados estos procesos en los pacientes con VIH.

**Activación inmune.** Este fenómeno ha cobrado enorme importancia en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad por VIH y abarca un amplio espectro de procesos celulares. Los pacientes con infección por VIH sin tratamiento expresan marcadores de inflamación en la mayoría de los compartimentos celulares, especialmente los marcadores de superficie CD38 y HLA-DR en las células T (36-38). También, mayores niveles de citocinas pro-inflamatorias como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  tanto en plasma como en ganglios linfáticos (39-40). La activación inmune usualmente refleja una respuesta normal ante una infección por cualquier patógeno como un esfuerzo para evadir la infección. Sin embargo, en el contexto del VIH, esta activación inmune persistente ha mostrado tener un valor pronóstico adverso mayor o agregado que la cuenta de LT CD4+ o CV por sí solos. (41-42). Existen dos ejemplos de esto: uno son los pacientes "elite controllers" (personas que controlan la infección de manera natural, sin tratamiento anti-retroviral) quienes tienen menor activación inmune que los progresores normales y el segundo ejemplo son los huéspedes naturales del virus de inmunodeficiencia de simios (SIV), los monos verdes africanos y los sooty mangabey quienes carecen de activación inmune, recambio de células T o progresión de la enfermedad (43-44).

La activación inmune disminuye con el inicio de tratamiento antiretroviral, sin embargo, no vuelve a la normalidad y es una de las características mejor evaluadas de los pacientes que no tienen recuperación de LT CD4+, varios estudios han mostrado que esta activación es mayor en ese grupo de pacientes comparados con los que logran una mejor recuperación inmunológica (45-46). Ahora bien, no se sabe si los altos niveles de activación inmune son causa o consecuencia de una pobre reconstitución. Se ha propuesto que la activación inmune durante la infección primaria por VIH es predictora de la depleción de LT CD4+ y de pobre respuesta al tratamiento, sugiriendo que los factores pre-infección del huésped podrían predecir una pobre reconstitución (47).

**Apoptosis y senescencia.** En el contexto de VIH, se ha visto que los pacientes tienen niveles elevados de apoptosis y que las células LT CD4+ apoptóticas tempranas y tardías son más prevalentes en pacientes con cuentas de LT CD4+ <500 céls/ $\mu$ L (48-50). Otro marcador de apoptosis es la molécula de células T de muerte programada (PD-1), que confiere señales inhibitorias a las células T y PD-1 se regula a la alza de manera selectiva por las células T exhaustas durante la infección viral crónica. Se han reportado niveles elevados de PD-1 en pacientes con falta de recuperación inmune y se ha visto que correlaciona de manera negativa con la cuenta de LT CD4+. Asimismo las células que expresan PD1 son más susceptibles a inhibición de la proliferación de células T mediante el ligando de muerte celular programada (51-52).

En la misma dirección, la infección crónica por citomegalovirus (CMV) se ha asociado con envejecimiento inmune y una alta proporción de células T específicas por CMV y la viremia por CMV se asocian con una baja cuenta de LT CD4+ y mayor mortalidad (53).

**Células T pro y anti-inflamatorias relacionadas con la destrucción de LT CD4+.** De manera reciente, el panorama de la respuesta inmune ha cambiado de manera importante tras el descubrimiento de sub-grupos de células T con propiedades pro y anti-inflamatorias. Las células Th17 son células T con propiedades proinflamatorias, mientras que las células T reguladoras (Tregs) son anti-inflamatorias. Las células T reguladoras son células LT CD4+

juegan un papel crucial en la tolerancia a auto-antígenos y suprimen la activación de células T produciendo la regulación a la baja de la activación inmune, incluyendo reducción de la inmunidad antitumoral, rechazo a injertos y enfermedad injerto contra huésped (54). Las células T reguladoras también son susceptibles a la infección por VIH y se ha visto que suelen incrementar y permanecer más altas en pacientes con TARAA, aún no se sabe si el papel de Tregs es benéfico al disminuir el grado de activación celular o bien es perjudicial al disminuir la respuesta inmune específica contra el VIH, aún no está claro si aceleran o retrasan la infección por VIH (55-56). Por su parte, las células Th17 comparten vías de maduración con las células Tregs y aunque se conoce poco aún sobre estas células en la infección por VIH, se han asociado con activación inmune y progresión de la enfermedad. En controladores naturales de la infección parece que el balance Th17/Tregs se mantiene, lo que resalta la importancia de este sistema (57-58). Se ha sugerido también que las alteraciones del mismo tienen impacto en la reconstitución inmune.

***Disminución de LT CD4+ en tejido linfático secundario.*** El agotamiento de células LT CD4+ ocurre en la sangre y en tejido linfático secundario (ganglios y tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal) donde residen la mayoría de los LT CD4+ (59-60). Durante la infección primaria ocurre una pérdida considerable de las células residentes de estos tejidos siendo reemplazadas por colágeno. A mayor contenido de colágeno, menor el número de LT CD4+ y menor el número de LT CD4+ naives (61-62). Otro aspecto es el hecho de que la infección por VIH produce redistribución de las células LT CD4+ entre la sangre y tejido linfático mediante el aumento de la expresión de de L-selectina en las células LT CD4+ inactivas, lo que ocasiona que dichas células entren a los ganglios linfáticos (63). Sería interesante evaluar, en los pacientes con falta de recuperación inmune, la cantidad de células LT CD4+ que se encuentran en tejido linfático secundario. De hecho, se ha encontrado acumulación de Tregs en dicho tejido en pacientes sin tratamiento antiretroviral (64).

Trasladando lo anterior a la clínica, es notable en los estudios de cohorte donde se han descrito los factores de riesgo para muerte y otros desenlaces clínicos, el porcentaje de pacientes con VIH avanzado (LT CD4+ <100 céls/μL) es muy bajo. Por otro lado en los últimos

años se encontrado que diversos biomarcadores de inflamación, coagulación y activación inmune

(reflejo de los mecanismos de regulación de la cuenta de LTCD4+, particularmente de su destrucción) correlacionan con mortalidad, desarrollo de infecciones oportunistas, eventos cardiovasculares, enfermedades no asociadas a SIDA, etc. Existen pocos reportes en la literatura que hagan correlación directa con el incremento de LT CD4+ (Ver Tabla 1).

Sólo de manera reciente, ha incrementado el interés en este tópico. Aziz y colaboradores estudiaron una cohorte de mujeres con VIH avanzado y encontraron que la insuficiencia de vitamina D se asocia con recuperación tardía de LT CD4+ después de inicio de TARAA (71). Nozza y colaboradores reportaron los resultados de una pequeña cohorte de pacientes tratados con o sin maraviroc (MVC) con enfoque en la recuperación de LT CD4+ y marcadores inflamatorios (sEPCR [*soluble endothelial protein C receptor*]), pero también dímero-D e IL-6. Sus hallazgos sugieren que algunos pacientes que no responden a la terapia, con incremento de LT CD4+ independientemente de la reducción de CV, tienen, de manera persistente o progresiva, marcadores de inflamación y activación de la cascada de coagulación, evidenciado por mayores niveles de sEPCR (72).

**Tabla 1. Estudios de cohorte que han evaluado factores asociados con desenlaces clínicos como mortalidad, progresión a SIDA e incremento de la cuenta de LT CD4+\***

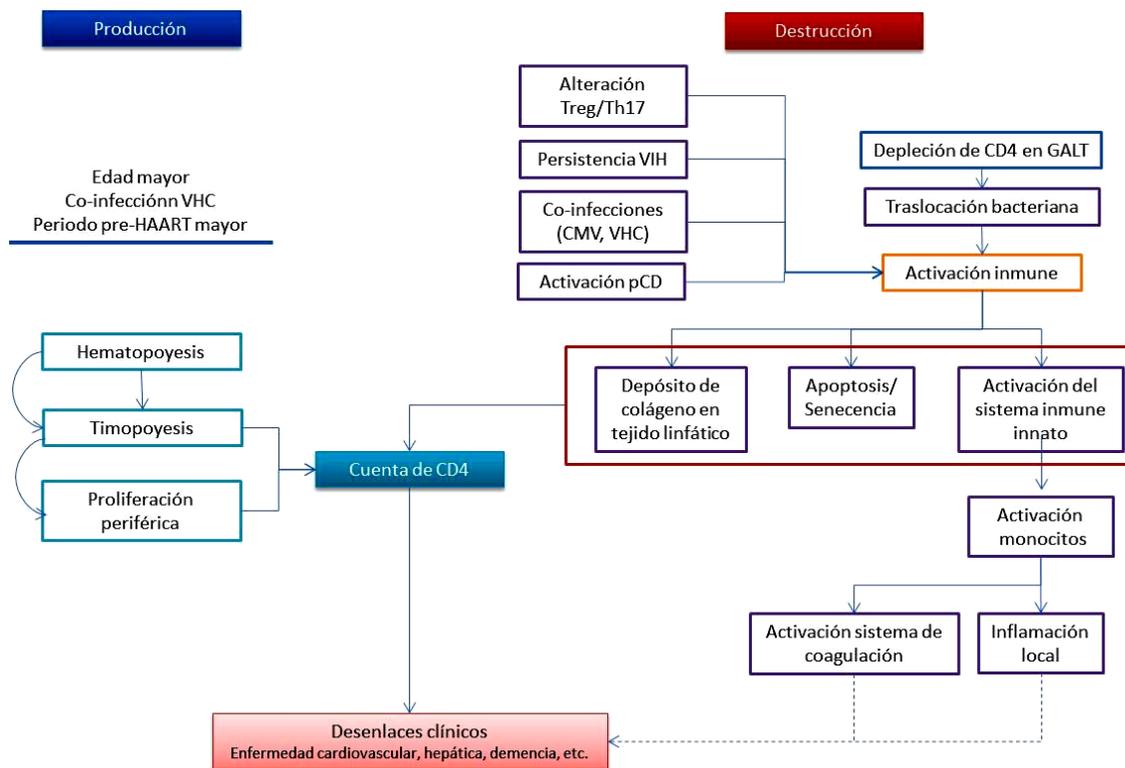
Estudio	Tipo de estudio	LT CD4+ <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	T <sup>c</sup>	Factores de riesgo asociados con el desenlace	Desenlace
<b>Egger M (2002)</b>	Cohorte retrospectiva [ART cohort collaboration] (n=9323)	250 (100-403)	10 (<100 céls/μL)	12 meses	LT CD4+y CV w24, UDIV >50 años	Muerte/SIDA
<b>Hunt PW (2003)</b>	Cohorte retrospectiva (n=423)	--	16 (<50 céls/μL) 49 (<200 céls/μL)	4 años	Edad, género, menor LT CD4+ inicial	Incremento de LT CD4+
<b>Moore D (2005)</b>	Cohorte retrospectiva [HIV/AIDS DTP-British Columbia] (n=1527)	205 (90-357)	---	44 meses	Edad, LT CD4+ basal, CV basal	Mortalidad
<b>Bosch R (2006)</b>	Cohorte retrospectiva [ACTG 364] (n=101)	380 (278-498)	--	144 semanas	CV viral inicial	Dinámica de incremento de LT CD4+
<b>Mocroft (2007)</b>	Cohorte retrospectiva [EuroSIDA] (n=1835)	170 (70-282)	---	5 años	LT CD4+ basal	Tasa de recuperación de LT CD4+
<b>Tan R (2008)</b>	Cohorte retrospectiva [HIV Clinic. University of Alabama. Birmingham] (n= 404)	213 (±260) <sup>d</sup>	14.6 (<50 céls/μL)	38 meses	Discordante LT CD4+ basal	Muerte/IO
<b>Gilson R (2010)</b>	Cohorte retrospectiva [UK CHIC cohort] (n=2584)	170 (80-251)	--	12 meses	Edad Discordante LT CD4+	Mortalidad
<b>Castagna A (2010)</b>	Cohorte prospectiva (n=1488)	22 (99-332)	25.2 (<100 céls/μL)	6 meses	IP/r, CV basal, LT CD4+ basal, co-infección	Incremento de LT CD4+
<b>Aziz M (2013)</b>	Cohorte prospectiva (n=204)	--	33 (<50 céls/μL)	24 meses	Vitamina D <30ng/ml	Incremento de LT CD4+

\* Referencias: 2, 8, 65-71. \*\*Mediana (Rango intercuartil); <sup>a</sup>Porcentaje de pacientes incluidos con cuentas bajas de LT CD4+; <sup>b</sup>Promedio ± DE; <sup>c</sup>T= tiempo de seguimiento, <sup>d</sup>promedio ± DE

Asimismo, Kamat y colaboradores (73) buscaron identificar biomarcadores que pudieran distinguir pacientes con VIH virémicos y avirémicos de controles sanos. Analizando 57 pacientes con nadir de LT CD4+ <300 céls/μL y teniendo una proporción de control virológico (<400 copias) de 38%, encontraron que, de 17 marcadores estudiados, sólo los niveles CXCL9 y CXCL10 (IP-10), IL-2R y sCD14 permitían diferenciar dichos grupos de pacientes. De manera interesante los niveles de CXCL10 correlacionaron de manera inversa con la cuenta de LT CD4+ y el porcentaje de monocitos CD16+.

### **Activación del sistema de coagulación.**

Algunos estudios han observado que la infección por VIH se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular, particularmente en aquellos pacientes que tienen cuentas bajas de LT CD4+. En el estudio SMART se observó que IL-6 y dímero D (marcadores de inflamación y coagulación) se relacionaron con mortalidad cardiovascular y por todas las causas (74). Parece que el vínculo entre la infección por VIH y estos desenlaces tiene su origen en la traslocación bacteriana que ocurre por la devastación del sistema inmune asociado a mucosas (GALT) durante las etapas primarias de la infección, siendo más grave en pacientes con VIH avanzado. Estudios previos han mostrado que independientemente de la inflamación y la activación inmune que las alteraciones el GALT inducen, el mecanismo por el cual se activa la cascada de coagulación tiene relación con el factor tisular (75-77). Recientemente Funderburg y cols. (78) agregaron una pieza más de información al describir que los pacientes con VIH tienen mayores niveles de factor tisular en monocitos circulantes, que correlacionan directamente con LPS pero no IL-6, así como con sCD14 (co-receptor de LPS y marcador de traslocación bacteriana), niveles de dímero D y activación inmune (que en estudios previos también se correlacionó directamente con los niveles de LPS y DNA bacteriano). Así pues, se plantea la propuesta de que los monocitos, activados directamente por productos bacterianos traslocados a través del intestino dañado, o mediante mecanismos que pueden involucrar TLR 7/8 (por RNAs VIH), incrementa la expresión de superficie de factor tisular y promueve la activación de la cascada de la coagulación, contribuyendo directamente a la formación de coágulos y trombosis in vivo.



**FIGURA 1. FACTORES DETERMINANTES DE LA CUENTA DE LT CD4+.** El nadir de LT CD4+ no es un factor aislado, es finalmente consecuencia de la falta de producción, aumento de la destrucción y re-distribución en el organismo. *Adaptado de Rajasuriar R (79) y Gaardbo JC (80).*

En resumen, el balance de LT CD4+ en un momento es resultado de la generación de nuevas células y la destrucción de las existentes. Diversos estudios han mostrado que la disminución de LT CD4+ en pacientes sin tratamiento se origina de la destrucción incrementada de dichas células por mecanismos que tienen que ver con activación celular y apoptosis y que posterior al TARAA en incremento de LT CD4+ depende de factores como la reserva de células naives, alteraciones en la red de citocinas que involucra IL-7, Tregs/Th17, fibrosis en tejido linfático secundario y grados variables de activación celular que persisten a pesar del TARAA. Por otro lado, como se mencionó en líneas anteriores, la activación del sistema de coagulación como un marcador de activación endotelial e inflamación juega también un rol que parece importante aunque los mecanismos no estén completamente definidos. Se han descrito múltiples biomarcadores involucrados en cada uno de dichos procesos que correlacionan con enfermedades no-SIDA (riesgo cardiovascular, cáncer, diabetes, etc.) y mortalidad, entre los más representativos se encuentran PCR, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, dímero D, etc. (Ver tabla 2).

**Tabla 2. Biomarcadores involucrados en procesos de activación inmune, inflamación, activación del sistema de coagulación y envejecimiento celular, mecanismos involucrados en el balance de LT CD4+\***

<b>Marcadores solubles</b>	
<b>Inflamación</b>	TNF $\alpha$ , Receptor soluble 1 y 2 de TNF $\alpha$ , IL-1,-6,-8, -10, -17 y -23, proteína quimiotáctica de monocitos-1, proteínas inflamatorias de macrófagos -1a, -1b, proteína C reactiva
<b>Coagulación</b>	Dímero D, sistema trombina/anti-trombina, factor tisular soluble
<b>Traslocación bacteriana y daño al epitelio intestinal</b>	CD14 soluble, lipopolisacáridos, anticuerpos anti-LPS (EndoCab), 16sDNA bacteriano, proteína intestinal de unión a ácidos grasos
<b>Activación celular</b>	CD27 soluble, ligando soluble de LT LT CD4++
<b>Marcadores celulares</b>	
<b>Sistema inmune innato (células dendríticas, NK)</b>	
	<b>Activación:</b> CD83, CD86, CD69
<b>Sistema inmune adaptativo (LT CD4+y CD8)</b>	
	<b>Activación:</b> HLA-DR, CD28, Ki67, caspasa 3
	<b>Desgaste células T:</b> PD-1 (correceptor y ligando)
	<b>Envejecimiento de células T:</b> CD28, CD57

\*Adaptado de Rajasuriar R (79)

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los procesos que influyen en la recuperación de LT CD4+ se encuentran alterados en mayor grado en los pacientes que tienen VIH avanzado. Puesto que la proporción de pacientes que inicia tratamiento antiretroviral en nuestro medio es alta (>70%) y que la probabilidad de recuperación inmune en este grupo es menor, es esperable que nuestros pacientes tengan mayor riesgo de complicaciones relacionadas o no con SIDA.

Debido a que los biomarcadores de la función inmune parecen sumarse al valor pronóstico de los exámenes que se utilizan de manera tradicional en el manejo del VIH (LT CD4+ y CV) podrían potencialmente servir para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, al identificar

con mayor sensibilidad/precisión a grupos de pacientes en riesgo de presentar desenlaces adversos.

El estudio CADIRIS reunió un grupo de pacientes con VIH avanzado (LT CD4+ <100 cél/mL) y tal como los resultados preliminares lo han mostrado, cerca de la mitad de los pacientes lograron cifras de LT CD4+ >200 céls/μL a las 48 semanas de inicio de tratamiento. Sabemos que los marcadores de inflamación, coagulación y activación inmune correlacionan con enfermedad definitoria de SIDA, no definitoria de SIDA y mortalidad, lo que no sabemos es si pueden correlacionar con la recuperación de LT CD4+ (que es también un factor de riesgo para dichos desenlaces). ¿Pueden los biomarcadores de inflamación y activación explicar la menor probabilidad de recuperación inmune? ¿En los pacientes con VIH avanzado hay diferencia en la expresión de dichos biomarcadores entre los pacientes que logran cifras mayores de LT CD4+? ¿Es relevante medir biomarcadores de coagulación e inflamación en pacientes con VIH avanzado? ¿Se puede identificar, mediante los biomarcadores, a los pacientes que tienen un perfil favorable respecto a la recuperación de cifras de LT CD4+?

#### **4. JUSTIFICACION**

- En nuestro medio la mayoría de nuestros pacientes inician tratamiento con VIH avanzado (81)
- La recuperación de LT CD4+ es importante como factor pronóstico de sobrevida a largo plazo.
- Identificar factores asociados a dicha recuperación en este grupo particular de pacientes, puede permitir distinguir aquellos con menor probabilidad de mejoría.
  - Intervención específica o de énfasis en otros factores que permitan mejorar el pronóstico.
- Los biomarcadores inflamatorios pueden ser un indicador importante de los procesos fisiopatológicos que intervienen en la recuperación inmune, su identificación incrementará el conocimiento de los factores que influyen en este proceso.

## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **5.1 Objetivo primario.**

Describir las características clínicas, demográficas y biomarcadores de inflamación y coagulación que predicen mayor recuperación de LT CD4+ en una cohorte de pacientes con VIH que inician tratamiento ARV en estadio avanzado de la enfermedad (LT CD4+  $\leq$  100 céls/ $\mu$ L).

### **5.2 Objetivos secundarios.**

- Describir la trayectoria de recuperación de LT CD4+ en los pacientes que recuperan mejor LTCD4+ y aquellos que no lo hacen.
- Describir el desarrollo de SIRS y su relación con la recuperación de LT CD4+.
- Describir la mortalidad durante el primer año de tratamiento.

## **6. METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

- Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluirán pacientes con VIH avanzado (LT CD4+  $\leq$  100) que participaron en un ensayo clínico controlado de tratamiento anti-retroviral en México y Sudáfrica (CADIRIS).

El diseño del estudio CADIRIS se ha descrito previamente, de manera breve, los pacientes fueron reclutados de 2009 a 2012 y se asignaron al azar para recibir el esquema anti-retroviral convencional sólo o con maraviroc (como fármaco de estudio) durante 48 semanas, con seguimiento total hasta la semana 60. En la visita basal se realizó determinación de CV y LT CD4+ así como almacén de plasma y PBMC así como determinación de biomarcadores. Posteriormente se realizaron evaluaciones clínicas y de laboratorio a las semanas 2, 4, 8, 16, 24, 36, 48 y 60, con almacén de plasma en todas las visitas y PBMC en la semana 24. En la semana 48 se suspendió el fármaco de estudio y los pacientes continuaron con el tratamiento anti-retroviral convencional.

### **Criterios de inclusión.**

- Hombres y mujeres
- >18 años de edad
- Sin historia de tratamiento ARV previo
- Con o sin historia de enfermedades definitorias de SIDA
- Cuenta celular de LT CD4+  $\leq 100$  céls/ $\mu$ L.
- Nivel de carga viral para VIH > 1,000 copias/mL.
- Cuenta absoluta de neutrófilos (CAN)  $\geq 500$  céls/ $\mu$ L.
- Hemoglobina  $\geq 8.0$  g/dL.
- Recuento plaquetario  $\geq 50,000$ / $\mu$ L.
- Bilirrubinas totales  $\leq 2.5 \times$  ULN.
- AST (TGO), ALT (TGP), fosfatasa alcalina  $\leq 5 \times$  ULN o FA  $\geq 5 \times$ ULN previa evaluación por el Investigador Principal, siempre que: 1) exista una identidad clínica diagnosticada como etiología de dicha alteración, 2) recibir el tratamiento apropiado si es susceptible de recibirlo, 3) que el resto de las pruebas de funcionamiento hepático se encuentren dentro del rango establecido en los puntos previos.
- Depuración de creatinina  $\geq 50$  mL/min según se calcula con la fórmula de Cockcroft-Gault o depuración de creatinina >50 ml/min calculado por una medición formal de depuración de creatinina.

### **Criterios de exclusión.**

- Embarazo o lactancia materna.
- Neoplasia activa o historia previa de neoplasia (excepto sarcoma de Kaposi no visceral, carcinoma basocelular o escamoso de la piel y lesiones en cérvix de igual o menor severidad que la lesión intraepitelial de alto grado (HGSIL, por sus siglas en inglés).
- Enfermedad hepática descompensada (definida como estadio C en la clasificación de Child-Pugh) al inicio del estudio
- Uso activo/dependencia de alcohol, o bien abuso de sustancias.

## PROCEDIMIENTOS

Para este estudio realizaremos un análisis secundario de la información recolectada durante el estudio CADIRIS. Utilizaremos la información demográfica, clínica, células LT CD4+y CD8+ periféricas, determinaciones de HIV-RNA y los resultados de los ensayos inmunológicos realizados en muestras de suero y células sanguíneas colectadas basalmente y explorar su valor como factor predictor de una adecuada respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral a los 12 meses de seguimiento mediante pruebas de asociación estadística y análisis de regresión multivariada.

## VARIABLES.

### Variable dependiente

- Proporción de pacientes con  $\Delta$  LT CD4+ >100 céls/ $\mu$ L y <100 céls/ $\mu$ L
- Proporción de pacientes con LT CD4+ >200 céls/ $\mu$ L y >200 céls/ $\mu$ L

En este sentido la elección de los puntos de corte para el análisis se basa inicialmente en la definición de recuperación y no recuperación de CD4+. Diversos grupos han tratado de definir qué es menor recuperación de CD4+ en pacientes con TARAA. Algunos autores llaman no-respondedores a quienes la cuenta de CD4+ permanece por debajo de un punto definido (p.ej. 350-500 céls/ $\mu$ L) después de un periodo variable de tratamiento (p.ej. 4-7 años), destacando la falta de homogeneidad en las definiciones. Lo que sí parece preferible es tomar en cuenta los niveles de LT CD4+ pre-terapéuticos y definir la falta de respuesta posterior a la pendiente que se observa al inicio de tratamiento (6 meses aproximadamente). Corbeau sugiere que, de acuerdo a la cinética de recuperación de LT CD4 descrita (una pendiente inicial con ganancia de 20-30 céls/ $\mu$ L durante los primeros 6 meses, 5-10 céls/ $\mu$ L durante el primer año y 2-5 céls por mes durant el segundo año), una definición razonable sería una cuenta de LT CD4+ menor de 100 céls/ $\mu$ L después de 2 años de tratamiento. Para nuestro análisis no pretendemos catalogar la falla inmunológica durante el primer año de tratamiento, nuestro interés es distinguir factores asociados con mejor recuperación de LT CD4+ en una población de pacientes que tiene alta probabilidad de ser no respondedores al estar en una etapa avanzada de la infección por VIH. Para ello

nos pareció pertinente tomar el punto de corte LT CD4+ > y <200 céls/μL, puesto que se ha descrito que por arriba de ésta cifra los pacientes tienen menos probabilidad de tener infecciones oportunistas y eventos adversos relacionados y no relacionados con SIDA. Por otra parte, nos pareció importante distinguir a los pacientes por grado de incremento de CD4+ ( $\Delta$  LT CD4+) que podría reflejar un poco mejor la reserva del sistema inmune.

**Variables independientes:**

- **Marcadores de inflamación**
  - **Solubles**
    - PCR, SAA, IL-6, IL1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, IL12p70, IL-8, sCD40L, IL-17, IP-10, sCD14, , sCD163
- **Marcadores de activación del endotelio/sistema de coagulación**
  - Dímero D, vWF, Fibrinógeno, Acido hialurónico, P-Selectina, LTB4
- **Variables sociodemográficas**
  - Edad
  - Género
- **Variables clínicas**
  - Cuenta inicial de células LT CD4+
  - CV inicial
  - Número de infecciones oportunistas al inicio de tratamiento
  - Tipo de infección oportunista (Tuberculosis vs No tuberculosis)
  - Desarrollo o no de SIRS (Sí o No)
  - Número de episodios de SIRS
  - Nuevos eventos defintorios de SIDA durante el primer año de tratamiento ARV.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Consideramos dos modalidades para analizar la recuperación de LT CD4+ a la semana 48. La primera, agrupa los pacientes que alcanzaron una cuenta de LT CD4+ mayor o igual a 200 céls/ $\mu$ L y los que alcanzaron una cuenta de CD4 menor 200 céls/ $\mu$ L. La segunda modalidad, agrupa los pacientes que recuperaron 100 o más céls/ $\mu$ L desde la cuenta de LT CD4+ basal y quienes obtuvieron una diferencia menor. Se realizaron los análisis incluyendo inicialmente solo los pacientes que tenían información de cuentas de LT CD4+ a la semana 48 (por protocolo) y posteriormente imputando el último valor disponible de LT CD4+ a la semana 48 (intención a tratar).

El análisis descriptivo incluye la estimación de medias y medianas de las variables demográficas y clínicas de los individuos incluidos en cada grupo de recuperación de LT CD4. Se realizaron pruebas de comparación de medias y medianas usando pruebas de Kruskal-Wallis (en el caso de las variables para las que se reporta la media) y prueba no paramétrica de medianas. Para las variables categóricas se usaron pruebas de chi-cuadrada.

Se estimaron modelos logísticos univariados para predecir la recuperación de LT CD4+ en las dos modalidades de análisis usando todas las variables demográficas y clínicas como variables dependientes. Todas las variables demográficas y los biomarcadores que resultaron significativas a un nivel de 15% fueron incluidas en el modelo logístico multivariado.

El análisis de mortalidad fue únicamente de tipo descriptivo. Las características demográficas y clínicas del grupo de fallecidos vs no fallecidos se compararon usando pruebas de Kruskal-Wallis, para las variables continuas y de chi-cuadrada para las variables categóricas.

## 7. RESULTADOS

Se analizaron 124 pacientes que ingresaron al estudio CADIRIS. La mayoría de los pacientes fueron hombres (111/124) y el promedio de edad fue de  $35.7 \pm 9$  años. En general 101/124 pacientes presentaba al menos una enfermedad definitoria de SIDA al inicio de TARAA y la mediana de CD4 para el grupo en general fue de 31 (15-53) céls/ $\mu$ L mientras que el promedio de carga viral al inicio fue de  $5.40 \pm 0.59$ . La mayoría de los pacientes iniciaron tratamiento con TDF/FTC/EFV (98.3%), excepto en 2 casos (1.6%) a quienes se inició tratamiento con ABC/3TC/EFV y Atazanavir/ritonavir/TDF/FTC, respectivamente. La frecuencia de falla virológica fue de 3 (2.4%) y hubo una prevalencia de co-infección con virus VHB/VHC de 3%.

El promedio de seguimiento global fue de  $305 \pm 85$  días. La mediana de LT CD4+ a la semana 48 fue de 196 (RIQ 143-283) céls/ $\mu$ L (considerando sólo a los pacientes que completaron el protocolo) mientras que al realizar análisis de imputación con el último valor registrado en los casos que no completaron el seguimiento (n=16) la mediana de LT CD4+ al final del periodo evaluado fue de 182 céls/ $\mu$ L (RIQ 121-255).

Las razones por las cuales no se cumplió el tiempo de seguimiento fueron: muerte (n=8), pérdida de seguimiento (n=2), embarazo (n=2), toxicidad al esquema ARV (n=1), falla virológica (n=3), cambio de domicilio (n=1). Uno de los pacientes presentó falla virológica y muerte por progresión a SIDA derivado de la misma.

El análisis entre grupos de realizó tomando en cuenta 2 parámetros: 1) la cuenta de LT CD4+ a la semana 48 de seguimiento, en cuyo caso los pacientes se dividieron en respondedores (si lograban una cifra de LT CD4+>200 céls/ $\mu$ L) o no respondedores (si tenían LT CD4<200 céls/ $\mu$ L); 2) el incremento de LT CD4+ desde el inicio de TARAA hasta la semana 48 (Delta LT CD4+ > o < 100 céls/ $\mu$ L). Posterior a esto se realizaron 2 modelos de análisis, en el primero se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al estudio (intención a tratar) imputando el último valor de LT CD4+ registrado, mientras que en el segundo (por protocolo) se analizaron sólo a los pacientes que hubieran completado las 48 semanas de seguimiento.

## **Análisis del grupo LT CD4+ <200 céls/μL vs LT CD4+ >200 céls/μL.**

### **Características basales.**

Incluyendo a todos los pacientes que iniciaron tratamiento ARV (n=124) se observó que los pacientes con >200 céls/μL a la semana 48 tuvo menor edad ( $33 \pm 7$  vs  $37 \pm 10$  años,  $p=0.05$ ), mayores niveles de IFN $\gamma$  (4.93 [2.67-8.44] vs 3.11[1.85-6.27] pg/mL,  $p=0.03$ ) así como de IP-10 (3123 [2199-4360] vs 2218 [1565-3760] pg/mL,  $p=0.02$ ) respecto a los pacientes con LT CD4+ <200 céls/μL. No hubo diferencia basal en el resto de biomarcadores ni en otras características clínicas tales como género, IMC, cuenta inicial de LT CD4, CV inicial, proporción de pacientes con tuberculosis ni en la proporción de pacientes que presentó SIRI y por otra parte el número de pacientes co-infectados no permitió considerar esta variable para mayor análisis (Ver Tabla 1).

Al excluir a los pacientes que no completaron el periodo de seguimiento (n=15) se presentaron algunas variaciones en los resultados (ver Tabla 2) ya que la edad, IFN $\gamma$  e IP-10 persistieron diferentes entre grupos, sin embargo se agregó la proporción de pacientes con enfermedad definitiva de SIDA al inicio (88 vs 70% en los grupos con  $\Delta > 100$  céls/μL vs  $\Delta < 100$  céls/μL respectivamente,  $p=0.02$ ). El resto de las características fue similar entre los grupos.

El análisis univariado mostró que los pacientes con menor edad (OR 0.95 [IC95% 0.90-0.99] años,  $p=0.02$ ) y mayor nivel de IP-10 (OR 1.99 [IC95%1.05-3.77] pg/mL,  $p=0.03$ ) tienen mayor probabilidad de lograr una cuenta de LT CD4+ >200 céls/μL a las 48 semanas de haber iniciado TARAA. Considerando sólo los pacientes que tuvieron seguimiento completo (n=109) se incrementó el grado de asociación de la edad (OR 0.94 [IC95% 0.90-0.98] años,  $p=0.01$ ) e IP-10 (OR 2.53 [IC95% 1.24-4.17] pg/mL,  $p=0.01$ ) con una respuesta más favorable de LT CD4+. Además, tener mayor nivel de IFN $\gamma$  también se asoció con aumento en la probabilidad de recuperación de LT CD4+ >200 céls/μL (OR 1.77 [IC95% 1.10-2.83],  $p=0.02$ ) (ver Tabla 3)

En el análisis de regresión logística multivariado sólo la edad (OR 0.94 [IC 95% 0.90-0.99] años,  $p=0.03$ ) y el nivel de IL-17 (OR 0.58 [IC95%(0.37-0.90] pg/mL,  $p=0.01$ ) se asociaron la recuperación de LT CD4+. Por otra parte, incluyendo sólo a los pacientes que completaron

seguimiento (n=109), únicamente la edad permaneció asociada con dicha recuperación (OR 0.93 [IC95% 0.88-0.98] años, p=0.01) (Ver Tabla 4).

#### **Análisis del grupo $\Delta$ LT CD4+ 100 céls/uL vs Delta LT CD4+ >100 céls/uL.**

En el análisis que incluye a todos los pacientes, se observó que el grupo con  $\Delta$ >100 céls/uL tuvo menor nivel de IL-1 $\beta$  (0.18 [0-0.47] vs 0.57 [0.14-2.10] pg/mL, p<0.01) así como mayor nivel de vWF (9498% [7457-11114] vs 8088% [7128-9837], p=0.03) sin encontrar diferencia en el resto de las variables. Excluyendo a los pacientes que no completaron el periodo de seguimiento (n=15) se presentó discreta variación en los resultados (ver Tabla 2) ya que la edad el grupo con  $\Delta$ >100 céls/uL tuvo menor edad (40  $\pm$ 10 vs 34  $\pm$ 9 años, p=0.03), tendencia a tener menores niveles de IFN $\gamma$  (2.35, IC95% 1.57-5.79, p=0.06) y mayores niveles de vWF (8143 [7017-9814] vs 9498 [7457-11114]%, p=0.06).

Considerando 124 pacientes, el análisis univariado mostró que menores niveles de IL-1 $\beta$  (OR 0.53 [IC95% 0.34-0.83], p<0.01), IL-6 (OR 0.55 [IC95% 0.32-0.95], p=0.03) y PCR (OR 0.66 [IC95% 0.49-0.89], p=<0.01) se asociaron con mejor recuperación de LT CD4+. Sin embargo, el análisis multivariado sólo ratificó la asociación de los niveles de IL-1 $\beta$  (OR 0.55 [IC95% 0.32-0.97], p=0.04) con mejor recuperación de LT CD4+ (ver Tablas 5 y 6).

Por otra parte, con 109 pacientes que completaron el estudio, sólo la edad se asoció con un desenlace menos favorable, tanto en el análisis univariado (OR 0.99, [IC95% 0.89-0.98] años, p=0.02), como en la regresión logística multivariada (OR 0.90, [IC95% 0.85-0.96] años, p=0.004) (ver Tablas 5 y 6).

#### **Tendencia de recuperación de CD4 durante el periodo de seguimiento.**

Al comparar a lo largo del tiempo la mediana de entre los grupos (>200 vs <200 y  $\Delta$  >100 vs  $\Delta$ <100 respectivamente) se observó que los grupos empiezan a comportarse diferente en la recuperación inmune desde la segunda semana de tratamiento (ver Tabla 7 y Figura 1).

### **Mortalidad.**

En total 8 (6.4%) pacientes fallecieron durante el seguimiento, todos ellos tenían por lo menos 1 enfermedad definitoria de SIDA al inicio de TARAA (síndrome de desgaste (n=3), candidiasis esofágica (n=1), toxoplasmosis SNC (n=1), Tuberculosis (n=2), CMV ocular (n=1) e intestinal (n=1). El 50% (4/8) defunciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de inicio de tratamiento anti-retroviral y 3 de esas 4 defunciones estuvieron relacionadas con un evento de SIRI.

Por otra parte, 4/8 defunciones (3 durante las primeras 24 semanas de seguimiento y 1 posterior a ello) se presentaron durante un evento de SIRI, todos ellos categorizados como severos (Definitivo=1, probable=3). La etiología de dichos eventos de fue por: HSV8 (enfermedad de Castelman), Toxoplasmosis SNC, Enfermedad diseminada por micobacterias (TB/MAC) e Histoplasmosis diseminada. El resto de las defunciones tuvieron causas aparentemente no relacionadas con SIRI: oclusión intestinal (n=1), probable hipoglucemia severa en un paciente con antecedente de DM2, progresión a SIDA por falla virológica secundaria a abandono del tratamiento ARV y un evento de choque séptico de etiología no definida.

Comparando las características basales de los pacientes que sobrevivieron vs los que fallecieron se observó que en grupo de defunción tenía mayor grado de anemia ( $10.5 \pm 1.8$  vs  $12.5 \pm 19$ ,  $p=0.01$ ), y mayores niveles de IL-1 $\beta$  ( $3.74 \pm 3.95$  vs  $0.56 \pm 0.92$  pg/mL,  $p<0.01$ ), IL-6 ( $20.71 \pm 31.70$  vs  $2.79 \pm 2.03$ ,  $p<0.01$ ), sCD40L ( $234 \pm 350.24$  vs  $91.26 \pm 106.87$ ,  $p=0.01$ ), LTB4 ( $15.85 \pm 12.34$  vs  $11.31 \pm 13.65$ ,  $p=0.04$ ), vWF ( $2906.1 \pm 2351.3$  vs  $1198.4 \pm 1143.93$ ,  $p<0.01$ ), dímero D ( $58778.3 \pm 56905.4$  vs  $8445.7 \pm 16119.1$ ,  $p<0.01$ ) y PCR ( $73.07 \pm 79.74$  vs  $19.15 \pm 55.43$ ,  $p=0.02$ ); menores niveles de IFN y tendencia a tener mayor nivel de sCD14 ( $3.12 \pm 1.26$  vs  $2.18 \pm 0.96 \times 10^3$  pg/mL) (ver Tabla 8).

**TABLA 1. Características basales por grupo (n=124), incluyendo a todos los pacientes que participaron en el estudio.**

Variables	Número absoluto de LT CD4+ (cél/s/μL) a la semana 48 de inicio de TARAA			ΔLT CD4+ a la semana 48 de inicio de TARAA		
	<200 células/μL (n=70)	≥200 células/μL (n=54)	p	<100 células/μL (n=36)	≥100 células/μL (n=88)	p
Género masculino	64 (91.4)	47 (87)	0.43	34 (94.4)	77 (87.5)	0.25
Edad (años)	<b>37 ± 10</b>	<b>33 ± 7</b>	<b>0.05</b>	<b>38 ± 10</b>	<b>34 ± 9</b>	<b>0.13</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.7 ± 2.8	21.5 ± 3.5	0.39	22.0 ± 2.4	21.5 ± 3.3	0.31
LT CD4+ basal	29 (13-52)	36 (16-57)	0.59	32 (9-64)	30 (15-49)	0.84
CV basal (log10)	5.73 ± 6.01	5.90 ± 6.13	0.22	5.68 ± 6.03	5.86 ± 6.09	0.16
SIDA **	<b>53 (75.7)</b>	<b>48 (88.8)</b>	<b>0.06</b>	29 (80.5)	72 (81.4)	0.87
IFNγ (pg/mL)	<b>3.11 (1.85-6.27)</b>	<b>4.93 (2.67-8.44)</b>	<b>0.03</b>	4.04 (2.05-8.84)	4.10 (2.27-7.21)	0.84
IL-10 (pg/mL)	12.87 (7.90-18.77)	11.34 (8.24-17.35)	0.36	11.05 (8.05-20.87)	12.185 (8.23-18.00)	0.84
IL12p70 (pg/mL)	0.97 (0.32- 2.31)	1.39 (0.51-2.98)	0.20	0.82 (0.19-1.86)	1.24 (0.52-3.85)	0.16
IL-1β (pg/mL)	0.35 (0.05-0.98)	0.09 (0-0.49)	0.14	<b>0.57 (0.14-2.10)</b>	<b>0.18 (0-0.47)</b>	<b>&lt;0.01</b>
IL-6 (pg/mL)	2.24 (1.39-3.65)	2.3 (1.59-3.39)	0.98	2.44 (1.79-5.53)	2.22 (1.45-3.45)	0.48
IL-8 (pg/mL)	13.12 (8.16-18.76)	11.58 (7.5-15.65)	0.86	12.36 (9-17.53)	11.80 (7.35-18-43)	0.84
TNFα (pg/mL)	18.58 (13.39-26.60)	15.97 (23.48-22.06)	0.20	20.61 (13.85-26.23)	16.32 (13.32-24.65)	0.07
IL-17 (pg/mL)	0.35 (0.16-0.69)	0.32 (0.15-0.42)	0.70	0.36 (0.15-0.75)	0.31 (0.16-0.5)	0.48
IP-10 (pg/mL)	<b>2218 (1565-3760)</b>	<b>3123 (2199-4360)</b>	<b>0.02</b>	2347 (1581-5105)	2671 (1933-4095)	0.55
sCD14x10 <sup>5</sup> (pg/mL)	2.11 (1.70-2.66)	2.30 (1.79-2.67)	0.36	2.24 (1.90-3.06)	2.16 (1.72-2.63)	0.84
sCD40L (pg/mL)	586 (251.5- 147.4)	542.7 (224.0-1037.1)	0.85	540.0 (195.6-1130.4)	602.4 (263.5-1077.5)	0.55
AH (ng/mL)	60.4 (36.2-97.5)	64.4 (37.8-108)	0.85	66.5 (42.0-104.5)	60.1 (36.3-92.41)	0.84
sCD163 (ng/mL)	754.1 (490.1-984.4)	627.8 (389.4-051.4)	0.36	772.8 (534.2-998.7)	673.7 (418.2-955.4)	0.17
LTB4 (pg/mL)	10.3 (10.3-30.9)	11.18 (10.3-40.8)	0.77	11.22 (10.3-42.60)	10.3 (10.3-33.46)	0.59
Fib x10 <sup>6</sup> (ng/mL)	7.57 (5.40-13.4)	5.86 (4.48-11.9)	0.20	7.22 (4.32-13.1)	7.12 (4.46-13.0)	0.84
vWF (%)	8798 (6605-10649)	9427 (7736-11002)	0.59	<b>8088 (7128-9837)</b>	<b>9498 (7457-11114)</b>	<b>0.03</b>
Dímero D (ng/mL)	870 (598.1-11161)	899.4 (714.1-1273)	0.85	1182.1 (786.9-1596)	825.9 (686.5-1131.7)	0.16
PCR x 10 <sup>3</sup> (ng/mL)	3.09 (2.06-7.17)	3.46 (2.26-4.46)	0.85	7.08 (2.79-13.37)	2.54 (2.00-4.00)	0.16
SAA x 10 <sup>3</sup> (ng/mL)	4.50 (2.81-6.90)	5.60 (3.40-7.80)	0.36	6.75 (3.40-22.62)	4.58 (3.15-6.00)	0.55
P-selectina (ng/mL)	48 (42.8-56.4)	48.9 (43.2-55.7)	0.85	46.0 (39.5-56.8)	50.3 (45.1-55.75)	0.32

...continúa

**Características basales por grupo (n=124), incluyendo a todos los pacientes que participaron en el estudio.**

Variables	Número absoluto de LT CD4+ (cél/s/μL) a la semana 48 de inicio de TARAA			ΔLT CD4+ a la semana 48 de inicio de TARAA		
	<200 células/μL (n=70)	≥200 células/μL (n=54)	p	<100 células/μL (n=36)	≥100 células/μL (n=88)	p
	<b>Tuberculosis</b>	13 (18.5)	10 (18.5)	0.99	9 (25)	14 (15.9)
<b>SIRI</b>	19 (27.1)	19 (35.1)	0.43	9 (25)	30 (34)	0.32
1 episodio	15	17	0.39	7	25	0.41
2 episodios	3	3		1	5	
<b>Nuevo SIDA<sup>&amp;</sup></b>	7 (10)	5 (9.2)		4 (11)	8 (9)	
Micobacterias	1	3	0.37	0	4	0.29
Hongos	4	0		4	0	
Parásitos	0	0		0	2	
Virus	0	1		0	1	
Cáncer	2	1		0	1	

\*\*Presencia de ≥1 enfermedad definitoria de SIDA previo al inicio de TARAA

<sup>&</sup>Desarrollo de una enfermedad definitoria de SIDA posterior al inicio de TARAA

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, CV=carga viral, IFN $\gamma$ =interferón gamma, IL=interleucina, TNF $\alpha$ =factor de necrosis tumoral alfa, IP-10= proteína 10 inducida por IFN $\gamma$ , sCD14= CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, sCD40L= ligando soluble de CD40, AH= ácido hialurónico, LTB4=Leucotrieno B4, Fib= fibrinógeno, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A, SIRI= Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Los biomarcadores y cuenta de LT CD4+ se presentan como mediana(rango intercuartil); edad, IMC y carga viral se presentan como promedio  $\pm$  DE; las variables categóricas se presentan como n(%)

**TABLA 2. Características basales por grupo (n=109), excluyendo a los pacientes que no completaron el tiempo de seguimiento.**

Variable	Número absoluto de LT CD4+ (cél/s/μL) a la semana 48 de inicio de TARAA			ΔLT CD4+ a la semana 48 de inicio de TARAA		
	<200 (n=55)	≥200 (n=54)	p	<100 (n=21)	≥100 (n=88)	p
Género masculino	50 (90.9)	47 (87)	0.52	20 (95.24)	77 (87.5)	0.30
Edad (años)	<b>38 ± 10</b>	<b>33 ± 7</b>	<b>0.02</b>	40 ± 10	34 ± 9	0.03
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 2.8	21.54 ± 3.5	0.39	22 ± 2.3	21.5 ± 3.35	0.25
LT CD4+ basal	30 (15-52)	36 (16-57)	0.63	48 (10-66)	30 (15-49)	0.53
CV basal (log10)	5.70 ± 5.91	5.90 ± 6.13	0.24	5.51 ± 5.58	5.86 ± 6.09	0.13
SIDA**	<b>39 (70.9)</b>	<b>48 (88.8)</b>	<b>0.02</b>	15 (71.4)	72 (81.8)	0.29
IFNγ (pg/mL)	<b>2.74 (1.58-5.17)</b>	<b>4.93 (2.67-8.44)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>2.35 (1.57-5.79)</b>	<b>4.10 (2.27-7.21)</b>	<b>0.06</b>
IL-10 (pg/mL)	12.16 (7.81-18.8)	11.34 (8.24-17.35)	0.77	9.48 (6.61-19.21)	12.18 (8.23-18.00)	0.16
IL12p70 (pg/mL)	1.01 (0.27- 5.16)	1.39 (0.51-2.98)	0.15	0.83 (0.85-2.07)	1.24 (0.52-3.85)	0.66
IL-1β (pg/mL)	0.28 (0.0-0.72)	0.09 (0-0.49)	0.15	<b>0.43 (0.85-0.86)</b>	<b>0.18 (0-0.47)</b>	<b>0.04</b>
IL-6 (pg/mL)	2.30 (1.59-3.39)	3.16 (2.24-6.7)	0.40	2.17 (1.35-3.78)	2.22 (1.45-3.45)	0.88
IL-8 (pg/mL)	11.51 (7.57-19.4)	11.58 (7.5-15.65)	0.92	10.17 (8.7-13.87)	11.80 (7.35-18.43)	0.66
TNFα (pg/mL)	17.18 (13.48-22.06)	22.7 (19.6-27.4)	0.38	17.42 (12.94-22.25)	16.32 (13.32-24.65)	0.59
IL-17 (pg/mL)	0.28 (0.15-0.69)	0.32 (0.15-0.42)	0.70	0.21 (0.12-0.74)	0.31 (0.16-0.50)	0.66
IP-10 (pg/mL)	<b>2174 (1563-3068)</b>	<b>3123 (2199-4360)</b>	<b>0.01</b>	2172 (1571-4184)	2671 (1933-4095)	0.16
sCD14x10 <sup>6</sup> (pg/mL)	<b>1.98 (1.66-2.39)</b>	<b>2.30 (1.79-2.67)</b>	<b>0.06</b>	2.00 (1.78-2.30)	2.16 (1.72-2.63)	0.66
sCD40L (pg/mL)	601 (304.4-1098.9)	542.7 (224.0-1037.1)	0.92	584.9 (251.5-1074.5)	602.4 (263.5-1077.5)	0.66
AH (ng/mL)	53.7 (33.8-87.7)	64.4 (37.8-108)	0.77	55.1 (35.8-113.8)	60.1 (36.3-92.41)	0.96
sCD163 (ng/mL)	725.3 (484.1-952.8)	627.8 (389.4-951.4)	0.63	754.6 (542.2-933.4)	673.7 (418.2-955.4)	0.59
LTB4 (pg/mL)	10.3 (10.3-27.23)	11.18 (10.3-40.8)	0.64	10.95 (10.3-50.60)	10.3 (10.3-33.46)	0.74
Fib x10 <sup>6</sup> (ng/mL)	6.88 (6.64-7.08)	6.77 (6.65-7.08)	0.21	6.83 (6.65-7.12)	6.85 (6.65-7.11)	0.96
vWF (%)	9181 (6424-10602)	9427 (7736-11002)	0.77	<b>8143 (7017-9814)</b>	<b>9498 (7457-11114)</b>	<b>0.06</b>
Dimero D PCR x 10 <sup>3</sup> (ng/mL)	774.8 (301.4-541.8)	899.4 (714.1-1273)	0.53	939.1 (613-1599.2)	825.9 (686.5-1131.7)	0.96
SAA x 10 <sup>3</sup>	2.36 (1.91-5.90)	3.46 (2.26-4.46)	0.29	4.61 (2.02-10.11)	2.54 (2.00-4.00)	0.59
P/selectina	3.50 (2.34-5.70)	5.60 (3.40-7.80)	0.15	4.60 (3.16-6.00)	1.56 (4.12-11.75)	0.96
	50.1 (42.8-58.2)	48.9 (43.2-55.7)	0.92	45.9 (39.1-67.2)	39.0 (33.7-42.8)	0.66

...continúa

**Características basales por grupo (n=109), excluyendo a los pacientes que no completaron el tiempo de seguimiento.**

Variable	Número absoluto de LT CD4+ (cél/s/μL) a la semana 48 de inicio de TARAA			ΔLT CD4+ a la semana 48 de inicio de TARAA		
	<200 células/μL (n=70)	≥200 células/μL (n=54)	p	<100 células/μL (n=36)	≥100 células/μL (n=88)	p
<b>SIRI</b>	15 (27.2)	19 (35.1)	0.37	4 (19)	30 (34)	0.18
1 episodio	12	16	0.38	3	25	0.39
2 episodios	3	3		1	5	
<b>Nuevo SIDA<sup>&amp;</sup></b>	5	3		3	6	
Micobacterias	0	2		0	2	
Hongos	3	0	0.36	3	0	0.15
Parásitos	0	1		0	1	
Virus	0	0		0	1	
Cáncer	2	0		0	2	

\*\*Presencia de ≥1 enfermedad definitiva de SIDA previo al inicio de TARAA

&Desarrollo de una enfermedad definitiva de SIDA posterior al inicio de TARAA

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, CV=carga viral, IFNγ=interferón gamma, IL=interleucina, TNFα= factor de necrosis tumoral alfa, IP-10= proteína 10 inducida por IFNγ, sCD14= CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, sCD40L= ligando soluble de CD40, AH= ácido hialurónico, LTB4=Leucotrieno B4, Fib= fibrinógeno, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A, SIRI= Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

La edad, IMC y carga viral se presentan como promedio ± DE; los biomarcadores y cuenta de LT CD4+ se presentan como mediana(rango intercuartil); las variables categóricas se presentan como n(%).

**TABLA 3. Análisis univariado de factores asociados con recuperación de LT CD4+  $\geq$ 200 céls/ $\mu$ L\***

Variables	N=124**		N=109***	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Género	1.58 (0.50-5.03)	0.43	1.48 (0.44-5.01)	0.52
Edad	<b>0.95 (0.90-0.99)</b>	<b>0.02</b>	<b>0.94 (0.90-0.98)</b>	<b>0.01</b>
LT CD4+ basal	1.07 (0.96-1.19)	0.21	1.0 (0.97-1.23)	0.13
Carga viral	1.18 (0.93-1.61)	0.50	1.19 (0.90-1.58)	0.21
SIDA <sup>&amp;</sup>	<b>2.56 (0.67-0.93)</b>	<b>0.06</b>	2.56 (0.67-0.93)	0.06
IFN $\gamma$	1.21 (0.83-1.75)	0.31	<b>1.77 (1.10-2.83)</b>	<b>0.02</b>
IL-10	0.92 (0.60-1.43)	0.73	0.958(0.62-1.43)	0.84
IL-12p70	0.98 (0.79-1.21)	0.85	0.92 (0.74-1.15)	0.50
IL-1 $\beta$	0.79 (0.53- 1.81)	0.25	1.00 (0.63- 1.56)	0.99
IL-6	0.88 (0.54-1.45)	0.64	1.33( 0.71-2.48)	0.37
IL-8	0.72 (0.39- 1.31)	0.28	0.87 (0.45-1.71)	0.70
TNF $\alpha$	0.64 (0.27-1.49)	0.31	0.82 (0.33.2.01)	0.68
IL-17	0.75(0.53-11.09)	0.14	0.83 (0.57-1.21)	0.34
IP-10	<b>1.99 (1.05-3.77)</b>	<b>0.03</b>	<b>2.53 (1.24-5.17)</b>	<b>0.01</b>
sCD14	0.97 (0.74-1.25)	0.82	1.04 (0.90-1.35)	0.76
sCD40L	0.93 (0.69-1.26)	0.67	0.84 (0.60-1.19)	0.33
AH	0.93 (0.61-1.42)	0.77	1.09 (0.68-1.76)	0.70
sCD163	0.92 (0.64-1.33)	0.68	0.72 (0.40-1.30)	0.28
LTB4	1.09 (0.80-1.49)	0.55	1.02 (0.72-1.45)	0.87
Fibrinógeno	0.73 (0.47-1.13)	0.17	0.75 (0.48-1.18)	0.22
vWF	2.10 (0.74-5.97)	0.17	2.04 (0.67-6.20)	0.21
Dímero D	1.25 (0.79-1.96)	0.33	1.56 (0.93-2.61)	0.09
PCR	0.85 (0.65-1.10)	0.22	0.98 (0.73-1.31)	0.91
SAA	0.93 (0.78-1.11)	0.43	0.99 (0.81-1.21)	0.96
P-selectina	0.98 (0.39-2.41)	0.96	0.77 (0.29-2.03)	0.61

\*El grupo de referencia es el de LT CD4+  $>$ 200 céls/ $\mu$ L

\*\*Imputando el último valor registrado para los pacientes que no completaron el seguimiento.

\*\*\*Incluyendo sólo a los pacientes que completaron 48 semanas de seguimiento

&Presencia de  $\geq$ 1 enfermedad definitoria de SIDA previo al inicio de TARAA

Abreviaturas: SIDA=Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, IFN $\gamma$ =interferón gamma, IL=interleucina, TNF $\alpha$ =factor de necrosis tumoral alfa, IP-10= proteína 10 inducida por IFN $\gamma$ , sCD14= CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, sCD40L= ligando soluble de CD40, AH= ácido hialurónico, LTB4=Leucotrieno B4, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A.

**TABLA 4. Análisis multivariado. Factores asociados con la recuperación de LT CD4+ ≥200 céls/μL**

Variables	N=124**		N=109***	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Género</b>	<b>2.16 (0.54-8.62)</b>	<b>0.27</b>	2.58 (0.61-10.78)	0.19
<b>Edad</b>	<b>0.94 (0.90-0.99)</b>	<b>0.03</b>	<b>0.93 (0.88-0.98)</b>	<b>0.01</b>
LT CD4+ basal	1.06 (0.94-1.19)	0.31	1.06 (0.92-1.23)	0.35
Carga viral	1.12 (0.83-1.50)	0.43	1.25 (0.67-2.34)	0.46
SIDA <sup>&amp;</sup>	2.86 (0.95-8.60)	0.06	2.69 (0.82-8.81)	0.10
Dímero D	--	--	1.00 (0.51-1.94)	0.99
IP-10	1.89 (0.91-3.90)	0.08	1.80 (0.74-4.37)	0.19
IL-17	<b>0.58 (0.37-0.90)</b>	<b>0.01</b>	--	--
IFN $\gamma$	--	--	1.80 (0.74-4.37)	0.19

\*El grupo de referencia es el de LT CD4+ >200 céls/μL

\*\*Imputando el último valor registrado para los pacientes que no completaron el seguimiento.

\*\*\*Incluyendo sólo a los pacientes que completaron 48 semanas de seguimiento

<sup>&</sup>Presencia de ≥1 enfermedad definitoria de SIDA previo al inicio de TARAA

Abreviaturas: SIDA=Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, IP-10= proteína 10 inducida por IFN $\gamma$ , IL=interleucina, IFN $\gamma$ =interferón gamma,

**TABLA 5. Análisis univariado de factores asociados con recuperación de LT CD4+ delta  $\geq 100$  céls/ $\mu$ L\***

	N=124**		N=109***	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Género</b>	2.43 (0.51-11.55)	0.19	2.85 (0.34-23.45)	0.32
<b>Edad</b>	0.96 (0.92-1.00)	0.26	<b>0.99 (0.89-0.98)</b>	<b>0.02</b>
<b>LT CD4+ basal</b>	0.98 (0.88-1.10)	0.81	1.0 (0.9- 0.87)	0.10
<b>CV basal</b>	1.20 (0.87-1.10)	0.87	1.29 (0.90-1.84)	0.15
<b>SIDA</b>	1.08 (0.40-2.91)	0.10	1.8 (0.60-5.35)	0.29
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	0.85 (0.57-1.26)	0.42	1.61 (0.87-2.94)	0.12
<b>IL-10</b>	1.00 (0.62-1.60)	0.99	1.09 (0.61-1.94)	0.75
<b>IL-12p70</b>	1.12 (0.86-1.45)	0.39	1.01 (0.75-1.36)	0.94
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>0.53 (0.34-0.83)</b>	<b>&lt;0.01</b>	0.73 (0.43-1.25)	0.26
<b>IL-6</b>	<b>0.55 (0.32-0.95)</b>	<b>0.03</b>	0.88 (0.40-1.92)	0.75
<b>IL-8</b>	0.68 (0.36-1.28)	0.23	1.06 (0.45-2.48)	0.88
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	0.59 (0.24-1.45)	0.25	0.99 (0.32-3.05)	0.98
<b>IL-17</b>	0.90 (0.61-1.34)	0.64	1.15 (0.71-1.86)	0.55
<b>IP-10</b>	1.01 (0.52-1.96)	0.97	1.35 (0.59-3.10)	0.47
<b>sCD14</b>	0.80 (0.54-1.18)	0.25	0.94 (0.66-1.35)	0.77
<b>sCD40L</b>	1.11 (0.80-1.54)	0.52	0.96 (0.62-1.48)	0.86
<b>AH</b>	0.70(0.44-1.10)	0.12	0.83 (0.45-1.51)	0.55
<b>sCD163</b>	1.03 (0.70-1.51)	0.87	0.78 (0.35-1.70)	0.53
<b>LTB4</b>	1.08 (0.78-1.50)	0.63	0.90 (0.57-1.41)	0.66
<b>Fibrinógeno</b>	0.94 (0.59-1.48)	0.79	1.05 (0.60-1.85)	0.84
<b>vWF</b>	2.79 (0.89-8.72)	0.08	3.38 (0.84-13.6)	0.09
<b>Dímero D</b>	0.73 (0.44-1.19)	0.21	0.92 (0.46-1.72)	0.80
<b>PCR</b>	<b>0.66 (0.49-0.89)</b>	<b>&lt;0.01</b>	0.82 (0.57-1.19)	0.30
<b>SAA</b>	0.83 (0.67-1.02)	0.09	0.93 (0.72-1.21)	0.61
<b>P-selectina</b>	1.76 (0.64-4.83)	0.26	1.29 (0.38-4.42)	0.67

\*El grupo de referencia es el de LT CD4+ delta  $>100$  céls/ $\mu$ L

\*\*Imputando el último valor registrado para los pacientes que no completaron el seguimiento.

\*\*\*Incluyendo sólo a los pacientes que completaron 48 semanas de seguimiento

Abreviaturas: CV=carga viral VIH, SIDA=Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, IFN $\gamma$ =interferón gamma, IL=interleucina, TNF $\alpha$ =factor de necrosis tumoral alfa, IP-10= proteína 10 inducida por IFN $\gamma$ , sCD14= CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, sCD40L= ligando soluble de CD40, AH= ácido hialurónico, LTB4=Leucotrieno B4, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A.

**TABLA 6. Análisis multivariado de factores asociados con recuperación de LT CD4+ delta  $\geq 100$  céls/ $\mu$ L**

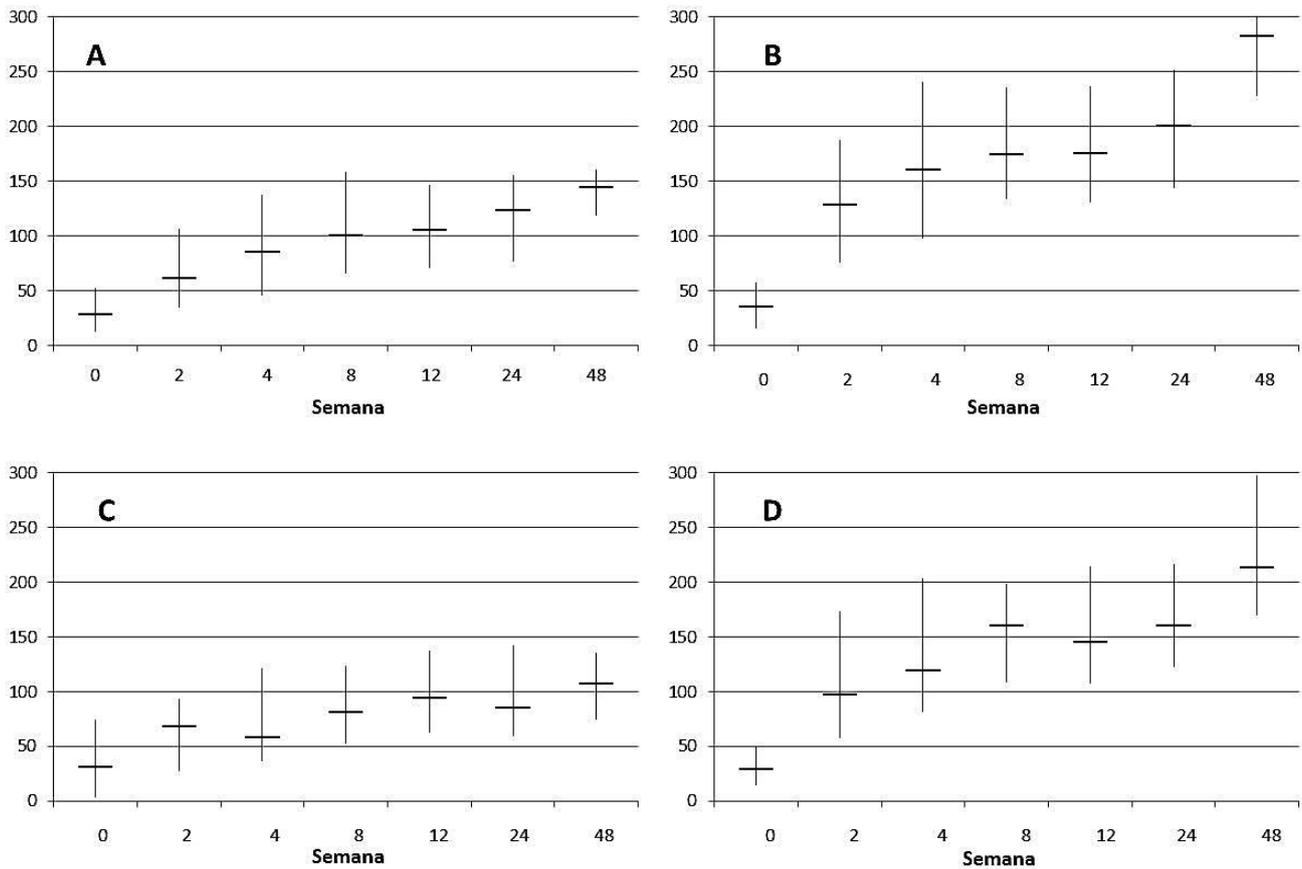
	N=124**		N=109***	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Género</b>	1.02 (0.16-6.37)	0.97	2.98 (0.31-27.75)	0.34
<b>Edad</b>	<b>0.92 (0.85-1.00)</b>	<b>0.05</b>	<b>0.90 (0.85-0.96)</b>	<b>0.004</b>
<b>LT CD4+ basal</b>	0.96 (0.79-1.17)	0.70	0.89 (0.75- 1.07)	0.23
<b>CV basal</b>	1.27 (0.81-1.99)	0.29	1.30 (0.86-1.95)	0.20
<b>SIDA</b>	0.64 (0.11-3.52)	0.61	0.99 (0.25-3.91)	1.0
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>0.55 (0.32-0.97)</b>	<b>0.04</b>	--	--
<b>IL-6</b>	0.69(0.17-2.76)	0.60	--	--
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	--		1.46 (0.67-3.18)	0.33
<b>AH</b>	0.82(0.36-1.87)	0.64	--	--
<b>vWF</b>	4.31(0.68-27.41)	0.12	3.20 (0.54-18.73)	0.19
<b>PCR</b>	0.71(0.38-1.32)	0.28	--	--
<b>SAA</b>	0.89(0.60-1.34)	0.60	--	--

\*El grupo de referencia es el de LT CD4+ delta  $> 100$  céls/ $\mu$ L

\*\*Imputando el último valor registrado para los pacientes que no completaron el seguimiento.

\*\*\*Incluyendo sólo a los pacientes que completaron 48 semanas de seguimiento

Abreviaturas: CV=carga viral VIH,SIDA=Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, IFN $\gamma$ =interferón gamma, IL=interleucina, AH= ácido hialurónico, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A.



**Figura 1.** Tendencia de recuperación de LT CD4+ a lo largo del tiempo (mediana, RIQ). A) LT CD4+ <200 céls/μL y B) LT CD4+ >200 céls/μL. A partir de la semana 2 se presentó diferencia entre grupos ( $p < 0.0001$ ) que se mantuvo hasta el final del seguimiento; al comparar los grupos C) Delta LT CD4+ <100 céls/μL y D) Delta LT CD4+ >100 céls/μL, la diferencia se hizo evidente a partir de la semana 4, manteniéndose hasta la semana 48 ( $p < 0.005$ ).

**TABLA 8. Características basales comparativas de los pacientes que sobrevivieron vs los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento.**

	Sobrevivida n=116	Defunción n=8	p
Género (masculino)	104 (88.80)	8 (100)	0.351
Edad (años)	35.5 ± 9.1	38.5 ± 6.9	0.21
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.67 ± 3.09	21.92 ± 3.57	0.18
SIDA**	94 (80.34)	8 (100)	0.194
LT CD4 basal (cél/s/μL)	35 ± 25	29 ± 22	0.36
CV basal (log10)	5.83 ± 6.08	5.35 ± 4.94	0.56
Hemoglobina (mg/dL)	<b>12.5 ± 1.9</b>	<b>10.5 ± 1.8</b>	<b>0.01</b>
IFNγ (pg/mL)	<b>6.71 ± 11.12</b>	<b>26.67 ± 30.89</b>	<b>0.05</b>
IL-10 (pg/mL)	23.73 ± 49.91	17.02 ± 7.62	0.17
IL12p70 (pg/mL)	22.51 ± 116.46	1.34 ± 2.01	0.17
IL-1 (pg/mL)	<b>0.56 ± 0.92</b>	<b>3.74 ± 3.95</b>	<b>&lt;0.01</b>
IL-6 (pg/mL)	<b>2.79 ± 2.03</b>	<b>20.71 ± 31.70</b>	<b>&lt;0.01</b>
IL-8 (pg/mL)	13.9 ± 9.16	28.89 ± 37.15	0.20
TNFα (pg/mL)	19.83 ± 9.60	25.99 ± 12.42	0.16
IL-17 (pg/mL)	0.50 ± 0.78	0.70 ± 0.66	0.11
IP-10 (pg/mL)	3258 ± 2051	2846 ± 1570	0.72
sCD14 x10 <sup>6</sup> (pg/mL)	<b>2.18 ± 0.96</b>	<b>3.12 ± 1.26</b>	<b>0.06</b>
sCD40L (pg/mL)	<b>91.26 ± 106.87</b>	<b>234 ± 350.24</b>	<b>0.01</b>
AH (ng/mL)	732.9 ± 405.4	1034.5 ± 609.5	0.11
sCD163 (ng/mL)	27.15 ± 34.60	32.20 ± 26.32	0.26
LTB4 (pg/mL)	<b>11.31 ± 13.65</b>	<b>15.85 ± 12.34</b>	<b>0.04</b>
Fib x10 <sup>6</sup> (ng/mL)	9522.54 ± 3303.83	8799.36 ± 3911.80	0.37
vWF (%)	<b>1198.4 ± 1143.93</b>	<b>2906.1 ± 2351.3</b>	<b>&lt;0.01</b>
Dímero D (ng/mL)	<b>8445.7 ± 16119.1</b>	<b>58778.3 ± 56905.4</b>	<b>&lt;0.001</b>
PCR x 10 <sup>3</sup> (ng/mL)	<b>19.15 ± 55.43</b>	<b>73.07 ± 79.74</b>	<b>0.02</b>
SAA x 10 <sup>3</sup> (ng/mL)	53.10 ± 23.0	58 ± 22.79	0.39

\*\*Presencia de ≥1 enfermedad definitiva de SIDA previo al inicio de TARAA

Abreviaturas: CV=carga viral VIH, SIDA=Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, IFNγ=interferón gamma, IL=interleucina, TNFα=factor de necrosis tumoral alfa, IP-10= proteína 10 inducida por IFNγ, sCD14= CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, sCD40L= ligando soluble de CD40, AH= ácido hialurónico, LTB4=Leucotrieno B4, vWF= factor de von Willebrand, PCR= proteína C reactiva, SAA= amiloide sérico A.

## 8. DISCUSIÓN.

A pesar de que la supervivencia de los pacientes con infección por VIH ha mejorado, no se equipara a la de los pacientes no infectados; a pesar del tratamiento anti-retroviral persisten con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular, neoplasia y enfermedades hepáticas, especialmente aquellos con cuentas bajas de células T CD4+ (82,83).

Uno de los factores clínicos bien reconocidos como pronóstico para recuperación inmune es la edad. Nuestros resultados mostraron, aunque de manera limítrofe, que tener menor edad es un factor pronóstico asociado con mejor recuperación inmune (OR 0.94, IC95% 0.90-0.99,  $p=0.03$  [LTCD4+ >200 céls/ $\mu$ L vs LT CD4+ <200céls/ $\mu$ L]; OR 0.92, IC95% 0.85-1.00,  $p=0.05$  [ $\Delta$  LT CD4+ >100 céls/ $\mu$ L vs  $\Delta$  LT CD4+ >100 céls/ $\mu$ L]). Esta respuesta podría reflejar alteración en la producción tímica que se observa con el envejecimiento y en la infección por VIH. En esta nuestra cohorte en particular, la mayoría de los pacientes son menores de 50 años, por lo que este resultado probablemente refleje un mayor tiempo de infección con VIH, mayor daño a la reserva de células naïve o una combinación de ambas, factores que también se han descrito en la literatura. (2,8,70,84-86).

Por otra parte, el no haber encontrado otros factores clínicos asociados con recuperación inmune en nuestra cohorte, podría deberse a que todos los pacientes se encontraban en una etapa muy avanzada de la enfermedad, como se observa por la alta prevalencia de enfermedades definitorias de SIDA, la carga viral basal y la cuenta basal de LT CD4+ en los grupos analizados.

Se ha postulado que la asociación entre diversos biomarcadores (como IL-6, Dímero D, selectina-P, PCR, etc.) y los desenlaces clínicos (mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, trombosis, etc.) reflejan un estado inflamatorio, activación de la cascada de coagulación y activación endotelial persistentes (87,88)

Considerando el total de pacientes, se presentaron diferencias basales en los biomarcadores: tanto el grupo LT CD4+ >200 céls/ $\mu$ L como  $\Delta$  LT CD4+ tuvieron mayores niveles de IFN $\gamma$  e IP-10 [también conocido como CXCL-10]. Para el grupo LT CD4+ >200 céls/ $\mu$ L, en el análisis univariado, IP-10 y la edad estuvieron asociados con la recuperación inmune, mientras que los niveles de IFN $\gamma$  no mantuvieron la asociación y considerando sólo los pacientes que completaron el estudio, la edad, IFN $\gamma$  e IP-10 se asociaron con recuperación de LT CD4+. La asociación de IFN $\gamma$  e IP-10 no se observó al realizar el análisis multivariado, probablemente aumentando el tamaño de muestra se haga evidente la asociación. IP-10 es una quimiocina inducida por IFN $\gamma$ , se ha reportado que los niveles altos de IP-10 durante estadios III, IV y V de Fiebig se asocian fuertemente con cuentas bajas de LT CD4+ 2 años después de la infección inicial por lo que se ha identificado como un marcador de progresión (89,90); nuestros resultados están en sentido contrario a dicho reporte, probablemente IFN $\gamma$  e IP-10 reflejan fenómenos diferentes que actúan en la infección crónica. Por otra parte, Kamat y cols, describieron recientemente que CXCL9, CXCL10, sIL-12R y sCD14 son marcadores subrogados de activación inmune en pacientes con y sin TARAA, de manera interesante, sólo CXCL10 se relacionó de manera inversa con la cuenta de LT CD4+ (73), sin embargo este estudio correlaciono con al cuenta actual de LT CD4+, no con la probabilidad de recuperación de dicha cifra.

También se presentaron diferencias basales en el grupo  $\Delta$  LT CD4+, pues los pacientes con  $\Delta$  LT CD4+ >100 céls/ $\mu$ L tuvieron menores niveles de IL-1 $\beta$ , tendencia a tener menores niveles de TNF $\alpha$  y mayores niveles de vWF; para el análisis univariado IL-1 $\beta$ , IL-6 y PCR se asociaron de manera inversa con la recuperación de LT CD4+, y hubo una tendencia a la asociación entre los niveles de vWF y SAA con recuperación inmune. Excluyendo a los pacientes que no completaron el tratamiento, sólo la edad se asoció con recuperación, mientras que los niveles de vWF tuvieron tendencia a la asociación, es destacable que los pacientes excluidos tenían niveles muy altos de estos marcadores y probablemente eso eso cambió es resultado de asociación. Si bien no hay estudios que reporten la asociación de éstos marcadores con recuperación inmune, el estudio SMART mostró que Dímero D (como producto de degradación de fibrina) IL-6 y PCR se asocian con mayor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares. En

la cohorte FIRST se reportó la asociación de éstos marcadores con SIDA y muerte, así como la asociación de ácido hialurónico. (91-93). Por otra parte vWF se ha descrito como marcador de progresión a SIDA, mortalidad y niveles altos de carga viral (94,111), y a pesar de no ser el propósito del estudio, sólo uno de ellos encontró asociación entre los niveles de vWF y  $CD4 < 50$  céls/ $\mu$ L.

Para el análisis multivariado, sólo IL-1 $\beta$  se asoció de manera directa con la recuperación de LT CD4+, esta citocina es miembro de la familia I de citocinas y es producida por los macrófagos, es un mediador importante de la respuesta inflamatoria y participa en diversos tipos de actividad celular, tales como proliferación, diferenciación y apoptosis. En el contexto de la infección por VIH los niveles de IL-1 $\beta$  se incrementan durante la infección primaria, seguido de una disminución hasta niveles indetectables en la fase crónica de la enfermedad (95). En modelos in vitro se ha mostrado que gp120 induce la liberación de IL-1 $\beta$  a partir de macrófagos (96). Por otra parte se ha mostrado que IL-1 $\beta$  se produce eficientemente por los macrófagos posterior a la estimulación de TLR4 mediada por LPS (97). No existen reportes en la literatura que de manera directa a IL-1 $\beta$  con la recuperación inmune, sin embargo, recientemente se describió que IL-1 $\beta$  conduce a la baja la expresión de mRNA IL-7, en el modelo que los autores proponen, la translocación bacteriana que ocurre a través del epitelio intestinal en la infección por VIH activa a los macrófagos (mediado por reconocimiento de LPS por TLRs) con aumento de la producción de IL-1 $\beta$  e IFN $\gamma$ . IL-1 $\beta$  induce regulación a la baja de IL-7 en las células epiteliales, contribuyendo a una menor supervivencia de las células T CD4+ (98).

IL-17 correlacionó de manera inversa con mejor recuperación de LT CD4+. La asociación entre IL-17 y la recuperación de LT CD4+ se perdió al realizar el análisis excluyendo a los pacientes que fallecieron. Uno de los factores que pudo haber contribuido a este fenómeno es que aunque eran pocos pacientes (n=8) y que la mediana de IL-17 en ese grupo fue 2 veces mayor que la mediana de los pacientes por grupo de LT CD4+  $> 200$  céls/ $\mu$ L y LT CD4+  $< 200$  céls/ $\mu$ L. El sistema Th-17/Tregs ha cobrado importancia creciente en el campo de la infección por VIH (58, 99) y participa en mantener la integridad del sistema linfático intestinal y en la activación inmune relacionada con exposición a elementos microbianos (que han mostrado también la

capacidad de distinguir a los pacientes con éxito inmunológico de aquellos con respuesta incompleta o falla inmunológica en la infección por VIH). IL-17 es secretada principalmente por células Th17 (100) que tienen un papel esencial en la regulación de la respuesta inmune en GALT, es una citocina relacionada con la defensa del huésped contra agentes microbianos (101), tales como *Salmonella sp* (102). Brenchley y cols (103) describieron que la depleción de linfocitos Th17 en el tejido linfoide intestinal ocurre en la infección patogénica del virus de la inmunodeficiencia de simios y que se asocia con la presencia de traslocación bacteriana anormal y activación imune. Por otra parte, Favre y cols publicaron que un microambiente inflamatorio resultado de la pérdida de LTh17 promueve la generación de células Treg, lo que resulta en un círculo vicioso de traslocación bacteriana y depleción de LTh17 (104). Establecer una explicación fidedigna que describa la relación que tienen los niveles mayores de IL-17 con la recuperación de LT CD4+ en nuestros resultados no es posible, sin embargo, podría ser un reflejo indirecto de mayor destrucción de LT CD4+ o de mayor activación inmune que conduzca a la pérdida de LT CD4+.

De manera preliminar, la tendencia de recuperación de LT CD4+ señala que los pacientes que lograrán mejor recuperación de LT CD4+ se distinguen de manera temprana de aquellos que no, con una mediana de LT CD4 de 62 y 64 cél/ $\mu$ L (LT CD4+ >200 céls/ $\mu$ L y  $\Delta$  LT CD4+ >100 céls/ $\mu$ L respectivamente, cifras que comparadas de manera indirecta reflejan una mejor respuesta que lo descrito en la literatura (105). Es necesario delinear mejor este fenómeno de manera posterior.

Respecto a análisis de las características basales de los pacientes que fallecieron vs los pacientes que sobrevivieron es muy notable la diferencia en la concentración plasmática de biomarcadores, con mayores niveles de IL-1, IL6, sCD14, LTB4, Fibrinógeno, vWF, DD y PCR, dichas cifras representan un incremento que va de 1.5 a 10 veces más (dependiendo del biomarcador) respecto a los pacientes que sobrevivieron. Si bien el número de defunciones limita mayor análisis, estos resultados podían reflejar que dentro de este grupo de pacientes con VIH avanzado, la mortalidad podrían asociarse con grados de activación inmune extremadamente altos y que a su vez estarían relacionados con mayor depleción linfocitaria, particularmente intestinal, mayor grado de traslocación bacteriana, activación de macrófagos y

activación endotelial, tal como se ha descrito en otros estudios (78,101-112). El grado de inflamación que mostraron estos pacientes podría reflejar un daño particularmente grave al sistema inmune, por lo que es importante complementar esta información en estudios posteriores.

La relevancia principal de este estudio es que incluye únicamente pacientes con VIH avanzado, quienes son justamente el grupo con mayor probabilidad de tener pobre recuperación del sistema inmunológico. Hasta el momento, existen pocos estudios en la literatura que traten de correlacionar la presencia de un biomarcador con desenlaces clínicos o restauración inmunológica en este grupo de pacientes (71-72,112). Por otra parte la mayoría de nuestros pacientes recibieron el mismo esquema TARA y tanto la proporción de pacientes con falla virológica como la pérdida de seguimiento fue muy baja, lo que disminuye sesgos en el análisis.

Dentro de las limitaciones de este estudio, es que por su característica retrospectiva, no es posible evaluar la fuente celular de los biomarcadores involucrados pues se conoce que las citocinas y quimiocinas no tienen fuentes únicas de producción y por otra parte el número de pacientes incluidos probablemente no le otorgue el poder suficiente para detectar diferencias en otros que marcadores también podrían estar participando en la recuperación de LT CD4+.

Se reconoce, cada vez con mayor frecuencia, que considerar únicamente la cuenta de LT CD4+ nos da un panorama incompleto de lo que está sucediendo con el sistema inmunológico de las personas que viven con VIH. Es en este escenario donde los biomarcadores cobran relevancia. Realizar ensayos de función inmunológica y cuantificar el grado de inflamación y activación de la coagulación podrían proporcionar lecturas de lo que está sucediendo en nuestros pacientes de manera que permitan predecir mejor la restauración del sistema inmune e identificar blancos terapéuticos que aunados al tratamiento anti-retroviral impacten en la morbilidad y mortalidad a largo plazo (79,103).

## **9. PERSPECTIVAS A FUTURO.**

Este trabajo es un reporte preliminar del análisis de la información generada en el estudio CADIRIS. Aún quedan varios aspectos a evaluar respecto a los factores que influyen en la recuperación de LT CD4+, entre ellos:

- Evaluar diferencias en biomarcadores entre el grupo de pacientes que recibió MVC vs placebo
- Definir claramente la cinética de recuperación de LT CD4+ posterior al inicio de tratamiento ARV
- Correlacionar los niveles de biomarcadores inflamatorios con las medidas de recuperación de LT CD4+: velocidad de recuperación, tiempo en alcanzar  $\geq 200$  céls/mL, delta de CD4 (100 céls/mL)
- Describir la evolución de la cuenta de LT CD8+ así como la relación CD4:CD8 y evaluar su asociación con la recuperación de la cuenta LT CD4+
- Definir grupos de pacientes con valores extremos de biomarcadores y analizar su correlación con la recuperación de LT CD4+.

## **10. CONCLUSIONES.**

- En esta cohorte de pacientes con infección crónica por VIH y en un estado avanzado de la enfermedad, la edad y los niveles de IL-17 correlacionaron con la probabilidad de recuperación de LT CD4+  $>200$  céls/uL durante el primer año de seguimiento.
- IFN e IP-10 podrían ser marcadores candidatos asociados con la recuperación de LT CD4+.
- La mortalidad en este grupo de pacientes podría estar determinada por una magnitud mucho mayor de inflamación, activación de la cascada de coagulación y activación endotelial.
- La identificación de biomarcadores asociados con desenlaces clínicos en la infección por VIH es una necesidad primordial, pues agrega información respecto al estado funcional del sistema inmunológico y permite identificar mejor grupos de riesgo susceptibles de intervención (clínica o farmacológica).

## REFERENCIAS.

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60.
2. Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fatkenheuer G, Egger ME; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
3. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Røge B, Panos G, Vetter N, Bruun JN, Johnson M, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001 Apr 15;183(8):1290-4.
4. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):359-67.
5. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, Cavassini M, Bernasconi E, Rickenbach M, Hirschel B, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to  $\geq 500$  cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(3):361-72.
6. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A. 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 Nov 25;356(9244):1800-5. Erratum in: *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1536.
7. Renaud M, Katlama C, Mallet A, Calvez V, Carcelain G, Tubiana R, Jouan M, Caumes E, Agut H, Bricaire F, Debré P, Autran B. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS*. 1999 Apr 16;13(6):669-76.
8. Castagna A, Galli L, Torti C, D'Arminio Monforte A, Mussini C, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Ladisa N, De Luca A, Seminari E, Gianotti N, Lazzarin A. Predicting the magnitude of short-term CD4+ T-cell recovery in HIV-infected patients during first-line highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2010;15(2):165-75.
9. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, Foudraine NA, Kauffmann RH, Meenhorst PL, Goudsmit J, Roos MT, Schellekens PT, Miedema F, Danner SA. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *J Infect Dis*. 1999 Oct;180(4):1050-6.
10. Staszewski S, Miller V, Sabin C, Schlecht C, Gute P, Stamm S, Leder T, Berger A, Weidemann E, Hill A, Phillips A. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 May 28;13(8):951-6.
11. D'Amico R, Yang Y, Mildvan D, Evans SR, Schnizlein-Bick CT, Hafner R, Webb N, Basar M, Zackin R, Jacobson MA. Lower CD4+ T lymphocyte nadirs may indicate limited immune reconstitution in HIV-1 infected individuals on potent antiretroviral

- therapy: analysis of immunophenotypic marker results of AACTG 5067. *J Clin Immunol*. 2005 Mar;25(2):106-15.
12. Autran B, Carcelain G, Li TS, Gorochov G, Blanc C, Renaud M, Durali M, Mathez D, Calvez V, Leibowitch J, Katlama C, Debré P. Restoration of the immune system with anti-retroviral therapy. *Immunol Lett*. 1999 Mar;66(1-3):207-11.
  13. Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Si Mohamed A, Gilquin J, Gonzalez-Canali G, Jayle D, Karmochkine M, Weiss L, Aboulker JP, Kazatchkine MD. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS*. 1998 May 7;12(7):745-50.
  14. Erikstrup C, Kronborg G, Lohse N, Ostrowski SR, Gerstoft J, Ullum H. T-cell dysfunction in HIV-1-infected patients with impaired recovery of CD4 cells despite suppression of viral replication. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Mar;53(3):303-10.
  15. Li T, Wu N, Dai Y, Qiu Z, Han Y, Xie J, Zhu T, Li Y. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(9):944-51.
  16. Gaardbo JC, Nielsen SD, Vedel SJ, Ersbøll AK, Harrithshøj L, Ryder LP, Nielsen JO, Kolte L. Regulatory T cells in human immunodeficiency virus-infected patients are elevated and independent of immunological and virological status, as well as initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2008 Oct;154(1):80-6.
  17. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, Leonard JM, Danner SA, Miedema F, Schellekens PT. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*. 1998 Feb;4(2):208-14.
  18. Kolte L, Dreves AM, Ersbøll AK, Strandberg C, Jeppesen DL, Nielsen JO, Ryder LP, Nielsen SD. Association between larger thymic size and higher thymic output in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2002 Jun 1;185(11):1578-85.
  19. Jamieson BD, Douek DC, Killian S, Hultin LE, Scripture-Adams DD, Giorgi JV, Marelli D, Koup RA, Zack JA. Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity*. 1999 May;10(5):569-75.
  20. Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA, Laurisch K, Mätzkes B, Radbruch A, Thiel A. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J Exp Med*. 2002 Mar 18;195(6):789-94.
  21. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, Hamann D, Prins M, Miedema F. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1881-8.
  22. Vrisekoop N, van Gent R, de Boer AB, Otto SA, Borleffs JC, Steingrover R, Prins JM, Kuijpers TW, Wolfs TF, Geelen SP, Vulto I, Lansdorp P, Tesselaar K, Borghans JA, Miedema F. Restoration of the CD4 T cell compartment after long-term highly active antiretroviral therapy without phenotypical signs of accelerated immunological aging. *J Immunol*. 2008 Jul 15;181(2):1573-81.
  23. Tanaskovic S, Fernandez S, French MA, Price RI, Song S, Robins PD, Price P. Thymic tissue is not evident on high-resolution computed tomography and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxy-glucose positron emission tomography scans of aviraemic HIV patients with poor recovery of CD4<sup>+</sup> T cells. *AIDS*. 2011 Jun 1;25(9):1235-7.

24. Delobel P, Nugeyre MT, Cazabat M, Sandres-Saunier K, Pasquier C, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Cheynier R, Barré-Sinoussi F, Izopet J, Israël N. Naive T-cell depletion related to infection by X4 human immunodeficiency virus type 1 in poor immunological responders to highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2006 Oct;80(20):10229-36.
25. Alexaki A, Wigdahl B. HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *PLoS Pathog*. 2008 Dec;4(12):e1000215.
26. Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA, Riddell J 4th, Bixby D, Savona MR, Collins KL. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):446-51.
27. Isgrò A, Leti W, De Santis W, Marziali M, Esposito A, Fimiani C, Luzi G, Pinti M, Cossarizza A, Aiuti F, Mezzaroma I. Altered clonogenic capability and stromal cell function characterize bone marrow of HIV-infected subjects with low CD4+ T cell counts despite viral suppression during HAART. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1902-10.
28. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Pauchard M, Ait-Mohand H, Schneider L, Guihot A, Boufassa F, Zaunders J, Iguertsira M, Bailey M, Gorochov G, Duvivier C, Carcelain G, Kelleher AD, Simon A, Meyer L, Costagliola D, Deeks SG, Lambotte O, Autran B, Hunt PW, Katlama C, Appay V. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5142-51.
29. Park LS, Friend DJ, Schmierer AE, Dower SK, Namen AE. Murine interleukin 7 (IL-7) receptor. Characterization on an IL-7-dependent cell line. *J Exp Med*. 1990 Apr 1;171(4):1073-89.
30. Schluns KS, Kieper WC, Jameson SC, Lefrançois L. Interleukin-7 mediates the homeostasis of naïve and memory CD8 T cells in vivo. *Nat Immunol*. 2000 Nov;1(5):426-32.
31. Rethi B, Fluor C, Atlas A, Krzyzowska M, Mowafi F, Grützmeier S, De Milito A, Bellocco R, Falk KI, Rajnavölgyi E, Chiodi F. Loss of IL-7R $\alpha$  is associated with CD4 T-cell depletion, high interleukin-7 levels and CD28 down-regulation in HIV infected patients. *AIDS*. 2005 Dec 2;19(18):2077-86.
32. Marziali M, De Santis W, Carello R, Leti W, Esposito A, Isgrò A, Fimiani C, Sirianni MC, Mezzaroma I, Aiuti F. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2033-41.
33. Bellistri GM, Casabianca A, Merlini E, Orlandi C, Ferrario G, Meroni L, Galli M, Magnani M, Monforte Ad, Marchetti G. Increased bone marrow interleukin-7 (IL-7)/IL-7R levels but reduced IL-7 responsiveness in HIV-positive patients lacking CD4+ gain on antiviral therapy. *PLoS One*. 2010 Dec 31;5(12):e15663.
34. Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, Toma E, Morisset R, Sindhu ST. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. *Curr HIV Res*. 2005 Jul;3(3):261-70.
35. Sirskyj D, Thèze J, Kumar A, Kryworuchko M. Disruption of the gamma c cytokine network in T cells during HIV infection. *Cytokine*. 2008 Jul;43(1):1-14.

36. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, Hamann D, Prins M, Miedema F. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1881-8.
37. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Kaplan AH, Detels R, Giorgi JV. CD8+ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 Aug 1;18(4):332-40.
38. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, Shih R, Lewis J, Wiley DJ, Phair JP, Wolinsky SM, Detels R. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999 Apr;179(4):859-70.
39. Weiss L, Haeffner-Cavaillon N, Laude M, Gilquin J, Kazatchkine MD. HIV infection is associated with the spontaneous production of interleukin-1 (IL-1) in vivo and with an abnormal release of IL-1 alpha in vitro. *AIDS*. 1989 Nov;3(11):695-9.
40. Birx DL, Redfield RR, Tencer K, Fowler A, Burke DS, Tosato G. Induction of interleukin-6 during human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1990 Dec 1;76(11):2303-10.
41. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, Shih R, Lewis J, Wiley DJ, Phair JP, Wolinsky SM, Detels R. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999 Apr;179(4):859-70.
42. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol*. 2002 Sep 15;169(6):3400-6.
43. Owen RE, Heitman JW, Hirschkorn DF, Lanteri MC, Biswas HH, Martin JN, Krone MR, Deeks SG, Norris PJ; NIAID Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology. HIV+ elite controllers have low HIV-specific T-cell activation yet maintain strong, polyfunctional T-cell responses. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1095-105.
44. Broussard SR, Staprans SI, White R, Whitehead EM, Feinberg MB, Allan JS. Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in naturally infected African green monkeys without inducing immunologic or neurologic disease. *J Virol*. 2001 Mar;75(5):2262-75.
45. Delobel P, Nugeyre MT, Cazabat M, Sandres-Sauné K, Pasquier C, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Cheynier R, Barré-Sinoussi F, Izopet J, Israël N. Naive T-cell depletion related to infection by X4 human immunodeficiency virus type 1 in poor immunological responders to highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2006 Oct;80(20):10229-36.
46. Nakanjako D, Ssewanyana I, Mayanja-Kizza H, Kiragga A, Colebunders R, Manabe YC, Nabatanzi R, Kanya MR, Cao H. High T-cell immune activation and immune exhaustion among individuals with suboptimal CD4 recovery after 4 years of antiretroviral therapy in an African cohort. *BMC Infect Dis*. 2011 Feb 8;11:43.
47. Gascon RL, Narváez AB, Zhang R, Kahn JO, Hecht FM, Herndier BG, McGrath MS. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jun 1;30(2):146-53.

48. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science*. 1992 Jul 10;257(5067):217-9.
49. Gougeon ML, Lecoœur H, Dulioust A, Enouf MG, Crouvoiser M, Goujard C, Debord T, Montagnier L. 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 May 1;156(9):3509-20.
50. Piconi S, Trabattoni D, Gori A, Parisotto S, Magni C, Meraviglia P, Bandera A, Capetti A, Rizzardini G, Clerici M. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Aug 24;24(13):1991-2000.
51. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006 Feb 9;439(7077):682-7.
52. Grabmeier-Pfistershammer K, Steinberger P, Rieger A, Leitner J, Kohrgruber N. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Feb 1;56(2):118-24.
53. Steininger C, Puchhammer-Stöckl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol*. 2006 Sep;37(1):1-9.
54. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005 Apr;6(4):345-52.
55. Tsunemi S, Iwasaki T, Imado T, Higasa S, Kakishita E, Shirasaka T, Sano H. Relationship of CD4+CD25+ regulatory T cells to immune status in HIV-infected patients. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):879-86.
56. Gaardbo JC, Nielsen SD, Vedel SJ, Ersbøll AK, Harrithøj L, Ryder LP, Nielsen JO, Kolte L. Regulatory T cells in human immunodeficiency virus-infected patients are elevated and independent of immunological and virological status, as well as initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2008 Oct;154(1):80-6.
57. Deeks SG, McCune JM. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010 May 19;2(32):32ra36
58. Hunt PW. Th17, gut, and HIV: therapeutic implications. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Mar;5(2):189-93.
59. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1093-7.
60. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003 Nov;77(21):11708-17.
61. Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, Wolinsky S, Larson M, Reilly C, Haase AT. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(8):1133-9.

62. Schacker TW, Reilly C, Beilman GJ, Taylor J, Skarda D, Krason D, Larson M, Haase AT. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS*. 2005 Dec 2;19(18):2169-71.
63. Cloyd MW, Chen JJ, Adegboyega P, Wang L. How does HIV cause depletion of CD4 lymphocytes? A mechanism involving virus signaling through its cellular receptors. *Curr Mol Med*. 2001 Nov;1(5):545-50.
64. Epple HJ, Loddenkemper C, Kunkel D, Tröger H, Maul J, Moos V, Berg E, Ullrich R, Schulzke JD, Stein H, Duchmann R, Zeitz M, Schneider T. Mucosal but not peripheral FOXP3+ regulatory T cells are highly increased in untreated HIV infection and normalize after suppressive HAART. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3072-8.
65. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B, Valdez H, Shade SB, Abrams DI, Kitahata MM, Krone M, Neilands TB, Brand RJ, Lederman MM, Martin JN. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1907-15.
66. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, Montaner JS. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):288-93.
67. Bosch RJ, Wang R, Vaida F, Lederman MM, Albrecht MA. Changes in the slope of the CD4 cell count increase after initiation of potent antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43(4):433-5.
68. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, Kirk O, Hirschel B, Viard JP, Reiss P, Francioli P, Lazzarin A, Machala L, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group and the Swiss HIV Cohort Study. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS*. 2007 Sep 12;21(14):1867-75.
69. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, Kempf MC. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Apr 15;47(5):553-8.
70. Gilson RJ, Man SL, Copas A, Rider A, Forsyth S, Hill T, Bansi L, Porter K, Gazzard B, Orkin C, Pillay D, Schwenk A, Johnson M, Easterbook P, Walsh J, Fisher M, Leen C, Anderson J, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort Study Group. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):152-60.
71. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, Young M, Villacres MC, Tien PC, Golub ET, Cohen MH, Adeyemi OM. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women's Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART. *AIDS*. 2013 Feb 20;27(4):573-8.
72. Nozza S, Pogliaghi M, Chiappetta S, Spagnuolo V, Fontana G, Razzari C, Tambussi G, Faioni EM. Levels of soluble endothelial protein C receptor are associated with CD4+ changes in Maraviroc-treated HIV-infected patients. *PLoS One*. 2012;7(6):e37032.
73. Kamat A, Misra V, Cassol E, Ancuta P, Yan Z, Li C, Morgello S, Gabuzda D. A plasma biomarker signature of immune activation in HIV patients on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(2):e30881.

74. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008 Oct 21;5(10):e203.
75. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006 Dec;12(12):1365-71.
76. Marchetti G, Bellistri GM, Borghi E, Tincati C, Ferramosca S, La Francesca M, Morace G, Gori A, Monforte AD. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Oct 1;22(15):2035-8.
77. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, Landay A, Martin J, Sinclair E, Asher AI, Deeks SG, Douek DC, Brenchley JM. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009 Apr 15;199(8):1177-85.
78. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, Luciano AA, Stevens W, Rodriguez B, Brenchley JM, Douek DC, Lederman MM. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):161-7.
79. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:670957.
80. Rajasuriar R, Khoury G, Kamarulzaman A, French MA, Cameron PU, Lewin SR. Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work? *AIDS.* 2013 Jan 16.
81. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio F, Sierra-Madero J. High prevalence of late diagnosis of HIV in Mexico during the HAART era. *Salud Publica Mex.* 2012 Oct;54(5):506-14.
82. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD41 count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841–8.
83. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:72–7.
84. Benveniste O, Flahault A, Rollot F, et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD41 cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *J Infect Dis* 2005; 191:1670–9.
85. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001; 15:1749–56.
86. Schacker TW, Brenchley JM, Beilman GJ, et al. Lymphatic tissue fibrosis is associated with reduced numbers of naive CD41 T cells in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:556–60.

87. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):498-503.
88. Jong E, Louw S, van Gorp EC, Meijers JC, ten Cate H, Jacobson BF. The effect of initiating combined antiretroviral therapy on endothelial cell activation and coagulation markers in South African HIV-infected individuals. *Thromb Haemost* 2010; 104:1228-34.
89. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009; 83:3719–3733.
90. Gay C, Dibben O, Anderson JA, et al. Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011; 6:e19617.
91. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.
92. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2012; 7:e44454.
93. Boulware DR, Hullsiek KH, Puronen CE, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis* 2011; 203:1637–1646.
94. Schved JF, Gris JC, Arnaud A, Martinez P, Sanchez N, Wautier JL, et al. von Willebrand factor antigen, tissue-type plasminogen activator antigen, and risk of death in human immunodeficiency virus 1-related clinical disease: independent prognostic relevance of tissue-type plasminogen activator. *J Lab Clin Med* 1992; 120:411-9.
95. Sinicco A, Biglino A, Sciandra M et al. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *AIDS* 1993; 7:1167–72.
96. Cheung R, Ravyn V, Wang L, Ptasznik A, Collman RG. Signaling mechanism of HIV-1 gp120 and virion-induced IL-1 $\beta$  release in primary human macrophages. *J Immunol* 2008; 180: 6675–84.
97. Peyssonnaud C, Cejudo-Martin P, Doedens A, Zinkernagel AS, Johnson RS, Nizet V. Cutting edge: essential role of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in development of lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Immunol* 2007; 178:7516–9.
98. Thang PH, Ruffin N, Brodin D, Rethi B, Cam PD, Hien NT, Lopalco L, Vivar N, Chiodi F. The role of IL-1 $\beta$  in reduced IL-7 production by stromal and epithelial cells: a model for impaired T-cell numbers in the gut during HIV-1 infection. *J Intern Med*. 2010 Aug;268(2):181-93
99. Deeks SG, McCune JM. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010 May 19;2(32):32ra36
100. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21:467–76.
101. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y (2008) The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 28: 454–467.

102. Raffatellu M, Santos RL, Verhoeven DE, et al. Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes Salmonella dissemination from the gut. *Nat Med* 2008;14:421–8.
103. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008
104. Favre D, Lederer S, Kanwar B, et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000295.
105. Corbeau P and Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV infection. *Blood* 2011; 117: 5582-5590.
106. Pandrea I, Cornell E, Wilson C, Ribeiro RM, Ma D, Kristoff J, Xu C, Haret-Richter GS, Trichel A, Apetrei C, Landay A, Tracy R. Coagulation biomarkers predict disease progression in SIV-infected nonhuman primates. *Blood*. 2012 Aug 16;120(7):1357-66
107. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, Skoutelis A, Goetz MB, Phillips AN; INSIGHT Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*. 2009;200(6):973-83.
108. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD41 T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 187:1534–43.
109. Rajasuriar R, Booth D, Solomon A, et al. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: the role of interleukin 7 and interleukin 7 receptor alpha and microbial translocation. *J Infect Dis* 2010; 202:1254–64.
110. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* 2011; 203:780–90.
111. Aukrust P, Bjørnsen S, Lunden B, Otterdal K, Ng EC, Ameln W, et al. Persistently elevated levels of von Willebrand factor antigen in HIV infection. Downregulation during highly active antiretroviral therapy. *Thromb Haemost* 2000; 84:183-7;
112. Byrnes M, Travers K, Burns M, Sapa S. A systematic literature review examining soluble and cellular biomarkers in HIV patients receiving antiretroviral therapy. *Journal of the International AIDS Society* 2012; 15(Suppl 4):18172.
113. De Maria A, Cossarizza A. CD4saurus Rex & HIVelociraptor vs. development of clinically useful immunological markers: a Jurassic tale of frozen evolution. *J Transl Med*. 2011 Jun 16;9:93.