



Universidad Nacional de Rosario

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Trabajo Final

**Carrera de Especialización en Bioquímica Clínica:
Endocrinología**

**“Estudio de la respuesta endocrina e
inmunológica en el Síndrome de
Reconstitución Inmune”**

Presentado por: Bioq. Liliana Beatriz Rateni

Director: Dr. Sergio Ghersevich

Rosario, Argentina

2014

Título: “Estudio de la respuesta endocrina e inmunológica en el Síndrome de Reconstitución Inmune”

Autor: Liliana Beatriz Rateni

Título de grado: Bioquímica, otorgado por la Universidad Nacional de Rosario.

Este Trabajo Final es presentado como parte de los requisitos para optar al grado académico de Especialista en Bioquímica Clínica: Endocrinología, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentado previamente para la obtención de otro título en ésta u otra Universidad. El mismo consistió en una revisión monográfica y en un trabajo experimental realizado bajo la dirección del Dr. Sergio Ghersevich.

Agradecimientos.

Al Dr. Sergio Lupo, la Dra. Adriana Giri y el Dr. Jorge Palazzi,
por haberme brindado la oportunidad de realizar este trabajo, abriéndome las puertas necesarias
y las asesoría a lo largo de este tiempo.

Al Dr. Sergio Ghersevich,
por ser mi maestro, transmitirme conocimientos, formarme y aconsejarme dentro de la
disciplina.

Al Dr. Gustavo Dip, la Dra. Liliana Racca y a la Lic. Alicia Pellizari
por haberme facilitado algunas herramientas para llevar a cabo parte de esta tarea.

A mis compañeros de Cátedra, **Mónica, Marcela, Adriana B., Diana, Adriana P.**
por compartir cada instante como familia en los roles institucionales donde pertenecemos.

Agradezco profundamente al **Dr. Oscar Botasso,**
por sus claras indicaciones en perspectiva a nuevas experiencias en el mundo de la ciencia.

Al Centro Internacional **Fogarty**
por el financiamiento sin el cual este trabajo no hubiese sido realizado.

Dedicatorias.

A DIOS,
la luz, que me da amor, fe y esperanza.

Por ser parte de la magnífica creación, llena de misterios fascinantes.

A MIS PADRES,
Juan Rateni y Manuela Elvira Taribó.

Por la oportunidad de obtener una profesión, por el ejemplo que me dieron y porque nunca escatimaron en esfuerzos. Gracias por darme la libertad de tomar mis propias decisiones.

A MIS HIJOS,
Julián y María Victoria.

Por acompañar siempre con paciencia y alegría al crecimiento apasionado de mi profesión.

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	V
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS.....	3
3. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL.....	4
3.1. Hipotálamo–Hipófisis.....	4
3.2. Glándula Suprarrenal.....	8
3.2.1. <i>Corteza Adrenal</i>	8
3.2.2. <i>Médula Adrenal</i>	13
3.2.3. <i>Insuficiencia Adrenal</i>	13
4. RESPUESTA FISIOLÓGICA AL ESTRÉS.....	14
4.1. Estrés y eje HHA.....	16
4.2. Estrés y eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.....	19
5. ALTERACIONES INMUNO-NEURO-ENDOCRINAS EN PROCESOS INFLAMATORIOS.....	20
6. INFECCIÓN POR EL VIRUS VIH - GENERALIDADES.....	23
6.1. Ciclo de la replicación viral.....	23
6.2. Mecanismo de transmisión VIH.....	25
6.3. Terapia antirretroviral (TAR).....	25
6.3.1. <i>Inhibidores nucleósidos/nucleótido de la transcriptasa reversa</i>	26
6.3.2. <i>Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa</i>	26
6-3-3. <i>Inhibidores de proteasa</i>	26
6-3-4. <i>Inhibidores de la fusión</i>	26
6. Esquema del TAR.....	26
7. SIDA.....	27
7.1. Directrices anunciadas por la Sociedad Internacional de SIDA (IAS) 2013 y la OMS	28
8. TRANSTORNOS INMUNO-NEURO-ENDOCRINO RELACIONADOS A LA INFECCIÓN POR VIH	29
8.1. SIDA y respuesta Inmunoendocrina.....	31

8.1.1. Síndrome inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI).....	32
9. PARTE EXPERIMENTAL.....	35
9.1. Objetivos.....	35
9.1.1. Objetivos específicos.....	35
9.2. Materiales y Métodos.....	35
9.2.1. Pacientes y controles	35
9.2.2. Recuento de cél TCD4+	36
9.2.3. Ensayo de IL-6 e IL-18	36
9.2.4. Ensayo Hormonales.....	36
9.2.5. Análisis Estadísticos.....	36
9.3. Resultados.....	37
9.3.1. Recuento de linfocitos TCD4+.....	37
9.3.2. Determinación de IL-6.....	38
9.3.3. Determinación de IL-18.....	39
9.3.4. Determinación de Cortisol.....	40
9.3.5. Determinación de DHEA-S.....	41
9.3.6. Determinación de la relación DHEA-S/Cortisol.....	42
9.3.7. Determinación T4.....	43
10. CONCLUSIONES.....	44
11. REFERENCIAS.....	48

ABREVIATURAS

AL: Lóbulo anterior	GILZ: Proteína inductora de glucocorticoides “leucine zipper”
CBG: Globulina de unión de glucocorticoides	GN-CSF: Factor estimulante de colonia granulocítica y neutrófilos
ACTH: Adrenocorticotrofina	GR: Receptor de glucocorticoides
ARC: Núcleo arqueado	HA: Hipotálamo anterior
AVP: Arginina Vasopresina	HHA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
AZT: Zidovudina	HP: Hipotálamo posterior
CMV: Citomegalovirus	HSP: Proteína del estrés térmico
CRH: Factor liberador de Corticotrofina	IKB: Inhibidor de las caspasas
DA: Dopamina	INF-α: Interferon alfa
ddT Didanosido	INF-γ: Interferon gamma
DHEA: Dehidroepiandrosterona	IAS: Sociedad Internacional de SIDA
DHEA-S: Dehidroepiandrosterona-Sulfato	INF- α Interferon alfa
d4T: Estavidina	INF-γ Interferon gamma
EGF: Factor de crecimiento epidérmico	IL-1: Interleuquina 1
EM: Eminencia media	IL-2: Interleuquina 2
FoxP3: Factor regulador de transcripción	IL-4: Interleuquina 4
FYN: Quinasa relacionada con el oncogen FYN	IL-6: Interleuquina 6
GABA: Ácido gamma-amino butírico	IL-8: Interleuquina 8
GALT: Galactosa 1-fosfato uridil Transferasa	IL-10: Interleuquina 10
GC: Glucocorticoides	IL-13 Interleuquina 13
GH: Hormona de crecimiento	IL-17 Interleuquina 17
	IL-18: Interleuquina 18

IP-10: Proteína 10 inducible por INF- γ	SIRI: Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
LCK: Tirosinquinasa específica de los linfocitos	SLPI: Inhibidor de secreción de proteasa leucocitaria
MAPK: Proteinquinasa activada por mitógenos	SNA: Sistema Nervioso Autónomo
MKP-1: Fosfatasa MAPK-1	SNC: Sistema Nervioso Central
NA: Noradrenalina	SNV: Sistema Nervioso Vegetativo
NF-κB: factor nuclear potencial de cadena kappa	TAR: Terapia antirretroviral
NPV: Núcleo paraventricular	TB: Tuberculosis Pulmonar
NSO: Núcleo supraóptico	TCR: Receptor células T
NVM: Núcleo ventro medio	TGF-β: Factor de crecimiento transformante-beta
OC: Quiasma óptico	Th1: Linfocitos T helper 1
OMS: Organización Mundial de la Salud	Th2: Linfocitos T helper 2
ON: Óxido Nítrico	Thr: Linfocitos T helper regulador
PAF: Factor activador de plaquetas	Th17: Linfocitos Therlper 17
PCR: Proteína C reactiva	TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa
PI3K: Fosfatidil inositol 3 quinasa	TNF-β: Factor de necrosis tumoral beta
PL: Lóbulo posterior	TRH: Hormona liberadora de tirotrófina
PP: Pituitaria posterior	TSH: Tirotrófina
PVN: Núcleo paraventricular	T4: Tiroxina
P50: Factor transcripcional 50	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida
P65: Factor transcripcional 65	Vpr: Proteína viral R
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida	3TC: Lamivudina
SH: Parte superior Hipófisis	

RESUMEN

La infección con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) cursa con una disminución de las células TCD4+, y alteraciones fenotípicas de la familia de células T, que a su vez produce una alteración progresiva del sistema Inmune. Se han hecho grandes avances en el tratamiento de la infección por el VIH, que ha transformado a la enfermedad de ser mortal en una enfermedad crónica. Esto, finalmente, evita el desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o incluso puede convertir la infección crónica por el VIH en una enfermedad crónica asintomática.

Existen cambios hormonales producidos durante la enfermedad que influyen el curso de la infección. Se ha demostrado que las interacciones de las citoquinas con el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal son esenciales para regular la respuesta glucocorticoidea. Esto permite el mantenimiento del equilibrio entre los efectos beneficiosos y dañinos de las citoquinas proinflamatorias y la regulación de la respuesta inmune.

Algunos pacientes infectados con el VIH cuando comienzan la terapia antirretroviral (TAR), presentan un fenómeno paradójico, ya que sus sistemas inmunes comienzan a reconstituirse y existe un incremento en el recuento de los linfocitos T CD4+ y una disminución en la carga viral en plasma, pero presentan un deterioro clínico como resultado de una respuesta inflamatoria o una “desregulación” inmuno-endocrina. Dicho cuadro es conocido como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). La patogénesis de SIRI es todavía debatida, y los factores de riesgo que conducen a su presentación no están claros. Entre estos factores la insuficiencia suprarrenal se considera una de las complicaciones endocrinas comunes en los pacientes con enfermedades crónicas.

En base a lo mencionado anteriormente, se realizó un trabajo experimental para estudiar el curso de la infección viral, y parámetros del sistema endocrino e inmune, en un grupo de pacientes infectados con el VIH que han desarrollado el SIRI y en un grupo de pacientes que no han desarrollado este síndrome. Se evaluaron el recuento de células TCD4+, los niveles séricos de cortisol, DHEA-S, T4, IL-6 e IL-18.

Hemos encontrado un incremento significativo en los niveles de linfocitos TCD4+ en ambos grupos estudiados. Los valores de IL-6 disminuyeron significativamente después del TAR en los pacientes que desarrollaron el SIRI ($p < 0,01$), mientras que los niveles de IL-18 disminuyeron significativamente luego del TAR en ambos grupos. Se encontró

una correlación positiva ($r=0,59$ y $p=0,014$) entre los valores de recuento de linfocitos TCD4+ y los niveles de cortisol antes del TAR en los pacientes que no desarrollaron el SIRS. Se detectó una disminución significativa de los valores de DHEA-S después del TAR ($p=0,013$) en los pacientes que desarrollaron el SIRS. Como es un andrógeno producido por la glándula suprarrenal, podemos pensar que dicha glándula estaría perdiendo su capacidad de secreción en estos últimos pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

Algunos pacientes infectados con el virus humano de la inmunodeficiencia (VIH) cuando inician una terapia antiretroviral (TAR) presentan un fenómeno paradójal: sus sistemas inmunes comienzan a reconstituirse y existe un incremento en el recuento de los linfocitos T CD4+ y una disminución en la carga viral en plasma, pero presentan un deterioro clínico como resultado de una respuesta inflamatoria o una “desregulación” inmuno-endocrina. Dicho cuadro es conocido como Síndrome inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) (French y col., 2000; Behrens y col., 2000; Gobo y col., 2005; Bonham y col., 2008; Sereti y col., 2010; Achenbach, 2011; Lawn, 2011).

Dada la importancia de las interacciones inmuno-endocrinas en la preservación de un adecuado balance entre protección y daño tisular, hay razones para suponer que existe alguna alteración a este nivel durante la infección con el VIH, más aún durante el desarrollo del SIRI (Stone y col., 2002; Shelburne y col., 2002; Bell y col., 2002.; Breton y col., 2004).

2. OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo es realizar una actualización bibliográfica acerca del Síndrome inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI).

Además en el presente estudio se plantea analizar parámetros del perfil inmuno-endocrino en pacientes infectados con el VIH que comiencen con el tratamiento antirretroviral.

En cuanto a los objetivos específicos, se evaluarán niveles de citoquinas proinflamatorias, antes y después del TAR en pacientes infectados con el VIH. También se medirán los niveles séricos de cortisol, DHEA-S y tiroxina en los mismos tiempos.

Para determinar si alguno de estos parámetros puede tener un significado en la evolución del proceso, se compararán los resultados obtenidos en los pacientes que presentaron el SIRI respecto de aquellos que no experimentaron tal síndrome.

3. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL

3.1. Hipotálamo-Hipófisis

El mantenimiento de la homeostasis es fundamental para la vida del individuo y propagación de la especie. Los mamíferos han desarrollado sistemas para mantener la homeostasis tanto en situaciones basales como de estrés que involucran componentes del Sistema Nervioso Central (SNC), tal como el Núcleo Paraventricular del Hipotálamo (NPV), distintos núcleos noradrenérgicos del tallo cerebral, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso autónomo (SNA) (figura 1).

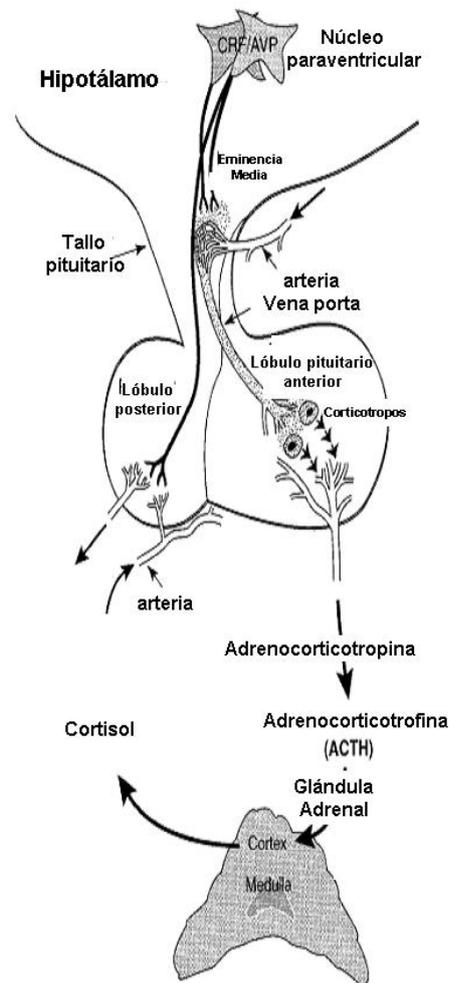


Figura 1: Función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

AVP: arginina vasopresina, CRF: factor liberador de corticotropina. Adaptada de Turnbull y Rivier, 1999.

El objetivo de estos sistemas es regular las funciones corporales fundamentales, tales como el tono cardiovascular, la respiración y el metabolismo. La activación de estos sistemas inhibe algunas funciones ejercidas por el SNC, por ejemplo el comportamiento

sexual y la conducta alimenticia, y en cambio estimula otras, tales como las emociones. Por otra parte, la activación de estos sistemas también altera funciones reguladas por el sistema nervioso autónomo periférico, tales como la funcionalidad gastrointestinal y la respuesta inflamatoria e inmune (Zapanti y col., 2008; Javorsky y col., 2011; Martín-Cordero y col., 2011).

Se detallan a continuación funciones atribuidas al hipotálamo:

- a) Regula el sistema nervioso y el cuerpo calloso autónomo simpático y parasimpático que controla las funciones viscerales.
- b) Interviene en la regulación de la temperatura corporal del organismo.
- c) Contiene el “reloj biológico” que regula los ritmos biológicos del organismo.
- d) Regula el balance electrolítico.
- e) Controla el comportamiento emocional (enfado, miedo, euforia, ansiedad) y otros tipos de comportamiento como hambre, sed, agresión y comportamiento sexual (Schatzberg y col., 1985; Rodríguez- Fernández y col., 2012).

Cuando se estimula una región específica del hipotálamo (figura 2), hormonas conocidas como factores liberadores se secretan a partir de una terminación nerviosa neuronal, con frecuencia en el área del sistema portal hipotálamo-hipofisario.

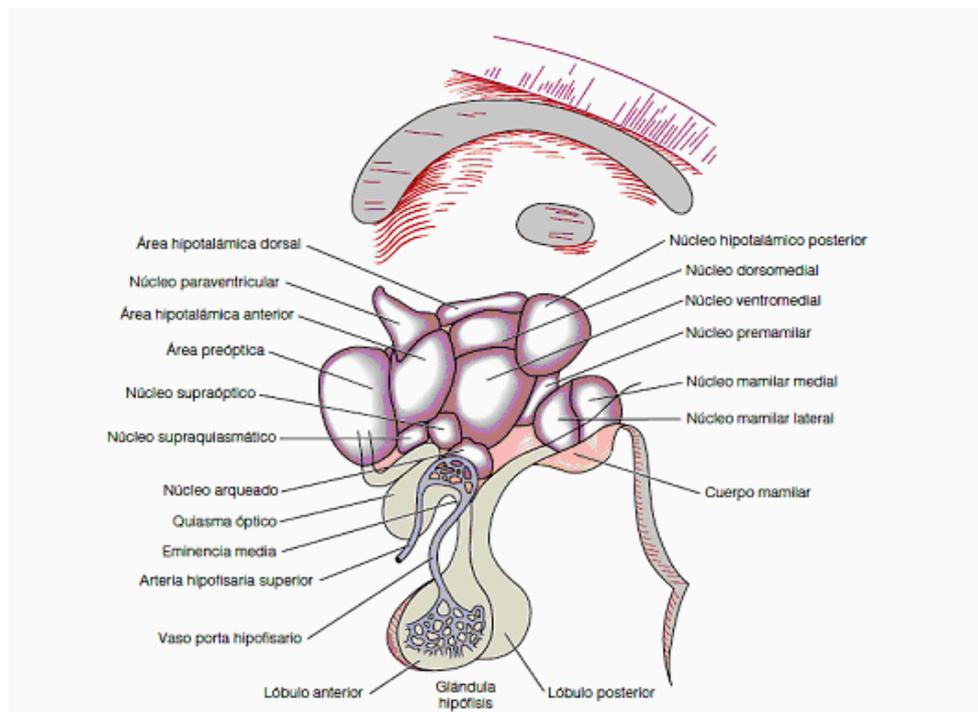


Figura 2: Regiones en el hipotálamo del ser humano. Adaptado de Ganong, 1993.

La activación del eje HHA se inicia por señales internas y externas que están mediadas por el sistema nervioso central, tales como la liberación del factor liberador de corticotrofina (CRH) a la circulación portal hipofisaria, que ayudan al organismo a adaptarse al cambio que se produjo. En la hipófisis anterior, la CRH actúa sobre sus receptores situados a este nivel para estimular así la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez actúa sobre las glándulas adrenales para inducir la síntesis y liberación principalmente de glucocorticoides. Los glucocorticoides que se producen en la glándula suprarrenal ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de CRH y ACTH, lo que provoca una caída drástica de éstas en la circulación (Norman y Litwack, 1997; Low y col, 2009; Sereti y col., 2010; Martín-Cordero y col., 2011) (figura 1).

Por lo tanto, la función hipotalámica está regulada por señales mediadas por hormonas (por ej. retroalimentación negativa) y por aferencias neurales que provienen de una amplia variedad de fuentes. Estas señales nerviosas están mediadas por neurotransmisores, entre ellos acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, ácido gamma-amino butírico (GABA) y opioides. El hipotálamo puede considerarse una vía común final mediante la cual señales provenientes de múltiples sistemas llegan a la parte anterior de la hipófisis. Por ejemplo, las citoquinas (que participan en la respuesta a la infección) y las interleuquinas también están involucradas en la regulación del eje HHA. Este sistema de interacciones inmunoendocrinas es importante en la respuesta del organismo a diversos tipos de estrés (Djuric y col., 2008; Sherin y Nemeroff, 2011).

Existen dos grupos de células neurosecretoras hipotalámicas agrupadas en dos sistemas: el sistema magnocelular y el sistema parvocelular (figura 3):

a) **Sistema magnocelular:** Las células magnocelulares están localizadas en el NPV y en el núcleo supraóptico (NSO). El NPV contiene dos tipos de células, un grupo que sintetiza oxitocina y otro grupo que sintetiza arginina-vasopresina (AVP). En forma similar, el NSO también produce oxitocina y vasopresina. Estas células se proyectan hasta el lóbulo neural de la hipófisis, donde las hormonas mencionadas se liberan a partir de las terminaciones nerviosas (Sawchenko y Swanson, 1983; Ben-Zvi, 2009).

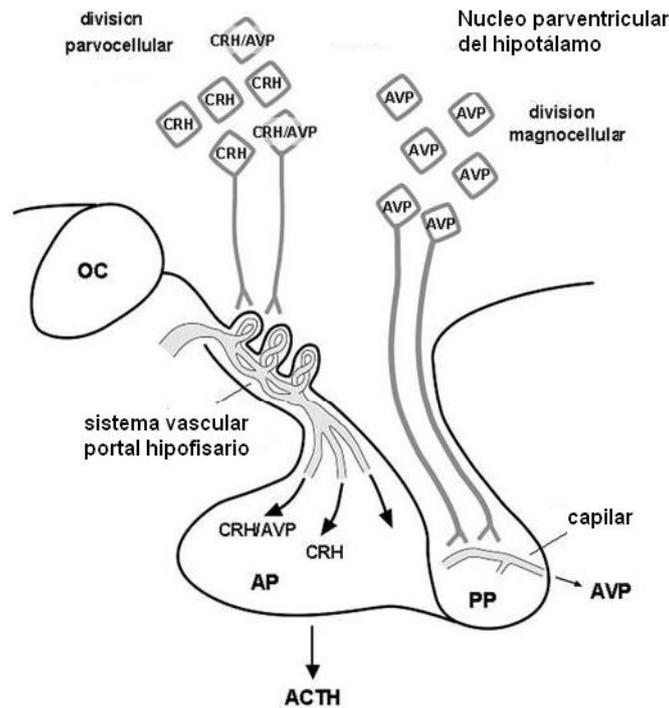


Figura 3: El CRH (factor liberador de corticotropina) y la AVP (arginina vasopresina) son liberados en la circulación portal hipofisaria, y actúan sobre los corticotrofos en la adenohipófisis anterior (AP) para liberar ACTH en la circulación general. PP: pituitaria posterior. Adaptada de Silverman y Sternberg, 2012.

b) **Sistema parvocelular:** Las células parvocelulares se encuentran en el área preóptica, en el núcleo ventromedial (NVM), en el núcleo arqueado (ARC), en el NPV y el NSO, y se proyectan hasta la eminencia media (EM) del hipotálamo (figura 2). Esta última región contiene venas portales hipofisarias que desembocan en la adenohipófisis. De esta forma, las hormonas hipotalámicas (llamadas hormonas hipofisiotrópicas) se liberan en la EM, desde donde se incorporan a la circulación portal hipofisaria, alcanzando la adenohipófisis, donde a su vez regulan la liberación de distintas hormonas (figura 4).

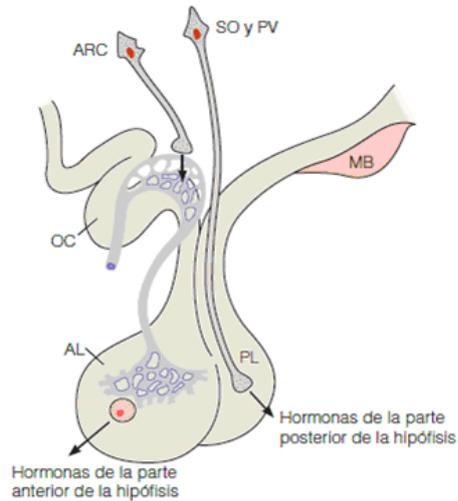


Figura 4: Secreción de hormonas hipotalámicas. Lóbulo posterior de la hipófisis (PL), lóbulo anterior de la hipófisis (AL), núcleo arqueado y otros núcleos (ARC), cuerpos manilares (MB), quiasma óptico (OC), núcleo paraventricular (PV), núcleo supraóptico (SO). Adaptada de Ganong, 1993.

3.2. Glándula suprarrenal

3.2.1. Corteza adrenal

La corteza suprarrenal del adulto se diferencia en tres zonas: glomerulosa, fasciculada y reticular (figura 5).

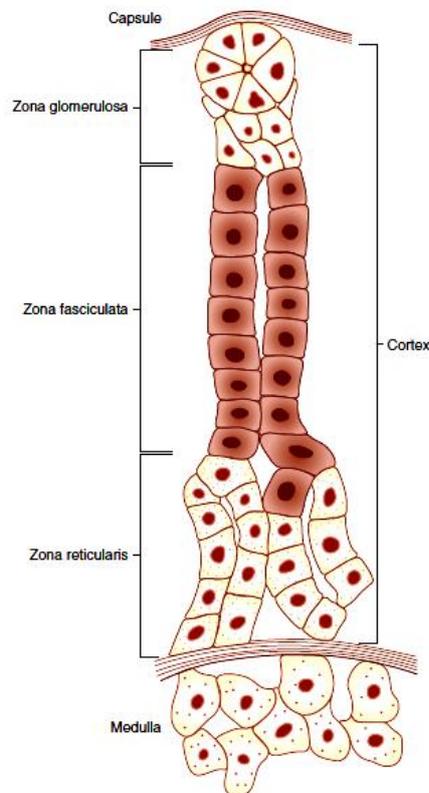


Figura 5: Esquema de las distintas zonas de La glándula suprarrenal. Adaptada de Stewart y Krone, 2011.

El peso de la glándula suprarrenal humana es de 8 a 10 g. Sintetiza y libera tres tipos de hormonas esteroideas: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos (figura 6).

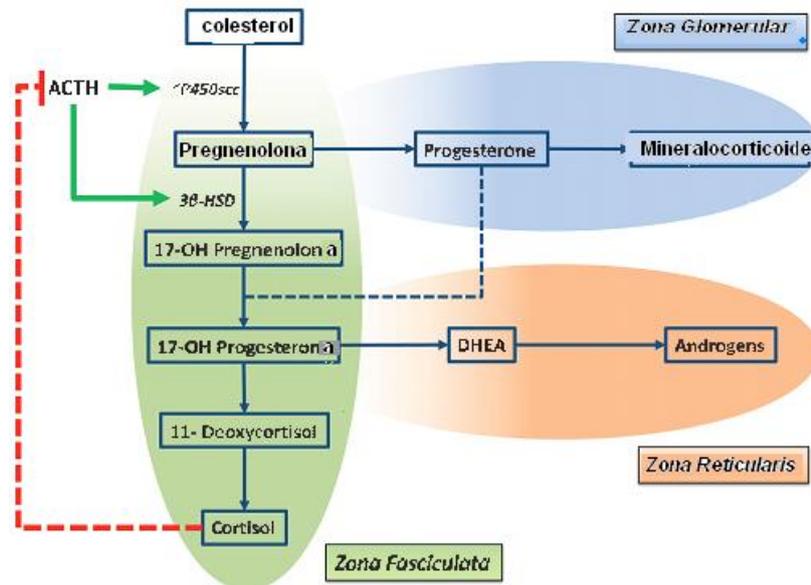


Figura 6: Vía de síntesis del cortisol. Señales inhibitorias: flechas rojas discontinuas. Señales activadoras: flechas verdes. Adaptado de Panagiotakopoulos y Neigh, 2014.

En la zona glomerular de la corteza (figura 6) se produce la aldosterona que es un mineralocorticoide que interviene en el metabolismo de sales minerales. Su secreción se estimula al disminuir los niveles de sodio, y al liberarse incrementa la reabsorción de iones sodio en el riñón y las glándulas salivales, principalmente.

La zona reticular de la corteza adrenal libera pequeñas cantidades de andrógenos (dehidroepiandrosterona y androstenodiona), que debido a su baja potencia respecto a la testosterona, no poseen una función fisiológica relevante en el hombre, aunque sí la tienen en la mujer (Stewart y Krone, 2011).

La síntesis del cortisol se produce principalmente en la zona fascicular (figura 6). Todos los esteroides adrenales se generan a partir del colesterol (figura 7).

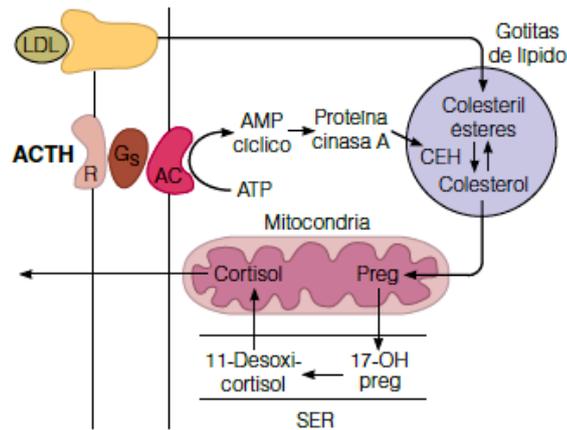


Figura 7: Síntesis de Cortisol. Adaptada de Ganong 1993.

Principalmente las zonas fasciculada y reticular están reguladas por la ACTH, por lo que el exceso o la deficiencia de esta hormona alteran su estructura y función. Así, ambas zonas se atrofian cuando hay deficiencia de ACTH, y en presencia de su exceso estas zonas muestran hiperplasia o hipertrofia. Además, la estimulación crónica con ACTH lleva a disminución gradual de lípidos de las células, las cuales adquieren un aspecto característico de células compactas (FitzGerald y col., 2009).

La producción de ACTH es pulsátil y su concentración plasmática se modifica durante el día manifestándose un ritmo circadiano (FitzGerald y col., 2009) (figura 8).

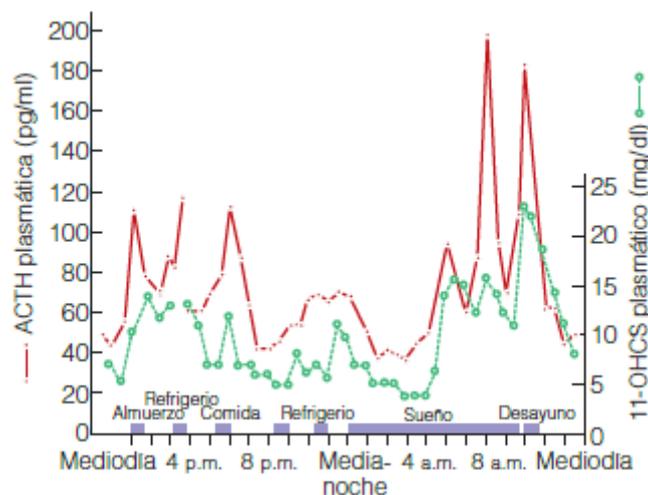


Figura 8: Fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol. Adaptada de Krieger, 1971.

Acompañando la secreción de ACTH, la secreción de cortisol declina gradualmente en el transcurso del día. Hay aumento de la secreción de cortisol en respuesta al consumo

de alimentos y al ejercicio. A pesar de que este patrón es bastante constante hay considerable variabilidad intraindividuos e interindividuos y el ritmo circadiano puede alterarse por cambios del patrón de sueño, exposición a luz/oscuridad y horas de alimentación. El ritmo de secreción diaria del cortisol también puede cambiar por:

1. Estrés físico, tal como el causado por enfermedades, intervención quirúrgica, traumatismo o inanición importante.
2. Estrés psicológico, incluso ansiedad intensa, depresión endógena y la fase maniaca de psicosis maniaco-depresiva.
3. Trastornos del sistema nervioso central y de la hipófisis.
4. Síndrome de Cushing.
5. Enfermedad hepática y otros padecimientos que afectan el metabolismo del cortisol.
6. Insuficiencia renal crónica.
7. Alcoholismo.

Como se mencionó previamente, un mecanismo regulador importante de la secreción de ACTH y por ende del cortisol es la retroinhibición de los glucocorticoides sobre la secreción de CRH y ACTH (figura 9).

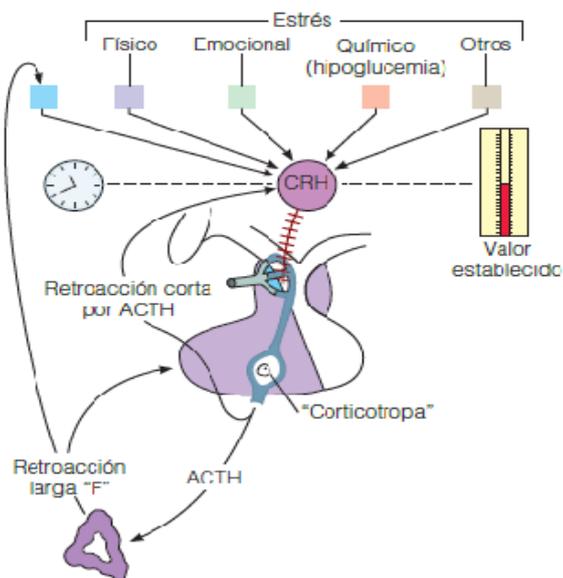


Figura 9: Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. F: cortisol. Adaptado de Gwinup y Johnson, 1975.

Esta inhibición ocurre tanto en la hipófisis como en el hipotálamo, y comprende dos mecanismos

- Inhibición rápida: la disminución de la secreción de ACTH es dependiente del aumento de glucocorticoides. Esta fase es rápida y transitoria, lo que sugiere un mecanismo de **receptor de glucocorticoide no citosólico**.
- Inhibición tardía: depende tanto de la dosis de glucocorticoides como del tiempo. En presencia de una producción continua de glucocorticoides, la concentración de ACTH sigue disminuyendo y pierde la capacidad de respuesta a la estimulación, resultando en la supresión de la liberación de CRH y ACTH. El eje HHA suprimido no muestra respuesta al estrés ni a la estimulación. Este mecanismo parece actuar por medio del **receptor de glucocorticoides clásico** (Stewart y Krone, 2011).

En situaciones de **estrés crónico**, los niveles de cortisol y norepinefrina (NE) estimularían en la amígdala la secreción de CRH que tiene la capacidad de inducir la secreción de cortisol (Panagiotakopoulos y Neigh, 2014) (figura 10).

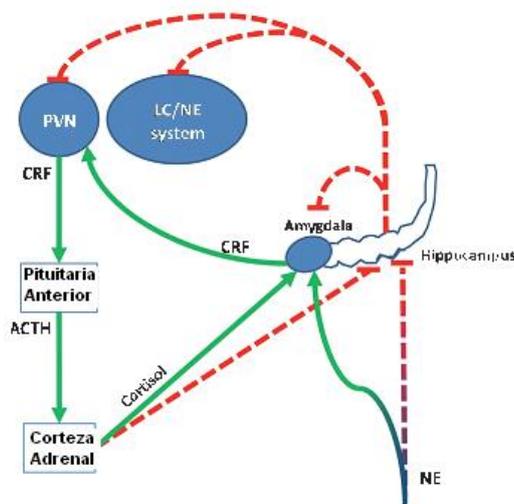


Figura 10: Vías de regulación del eje HHA, el sistema nervioso, amígdala e hipocampo. Flechas verdes indican estimulación, rojas punteadas: señales inhibitorias. ACTH: adrenocorticotrofina. CRF: corticotrofina. NE: norepinefrina. Adaptado de Panagiotakopoulos y Neigh, 2014.

Una de las principales acciones de los glucocorticoides es su función anti-inflamatoria e inmunosupresora, inhibiendo la respuesta inflamatoria y alérgica y la movilización de linfocitos por el sistema inmune (Stewart y Krone, 2011). Las vías involucradas en estas acciones se muestran en la figura 11.

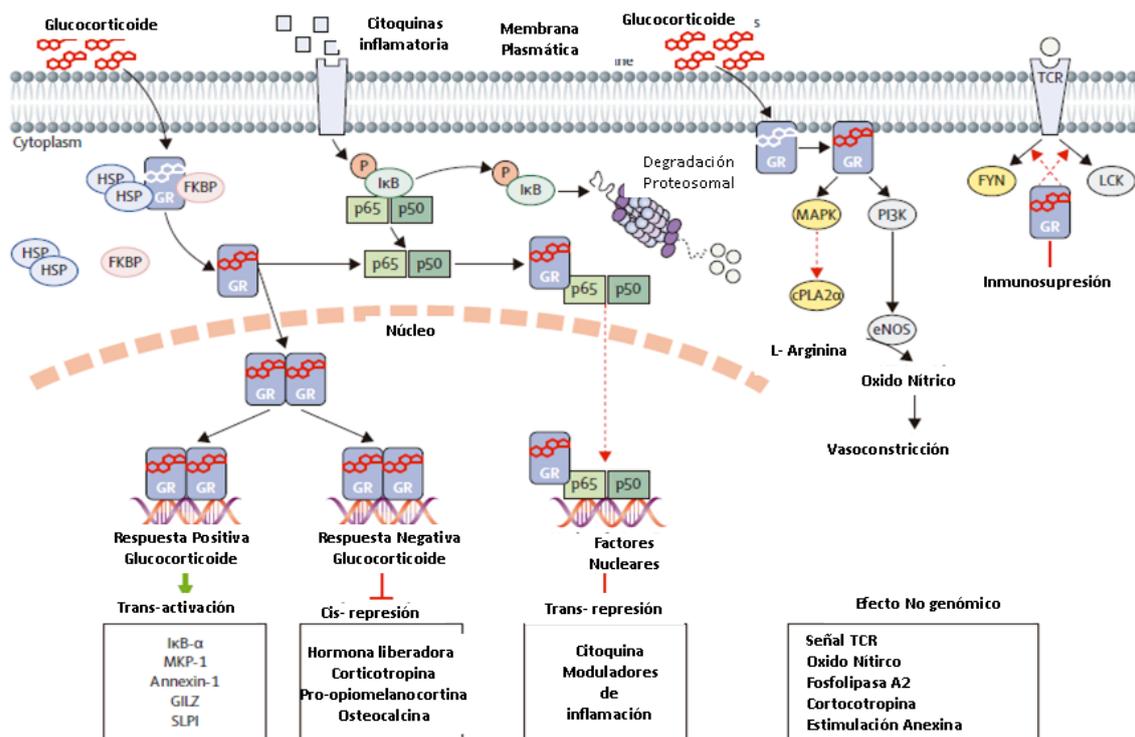


Figura 11: Mecanismo molecular de la acción de los glucocorticoides en la inflamación.

GR: receptor de los glucocorticoides. HSP: proteína del estrés térmico. IκB: inhibidor de la caspasa. p65: factor transcripcional 65. p50: factor transcripcional p50. MAPK: proteinquinasa activada por mitógeno. PI3K: fosfatidil inositol 3 quinasa. TCR: receptor células T. FYN: quinasa relacionada al oncogen FYN. LCK: tirosinquinasa específica de los linfocitos. MKP-1: fosfatasa MAPK 1. GILZ: proteína inductora de glucocorticoide “leucine zipper”. SLPI: inhibidor secretorio de proteasas leucocitaria. Adaptada de Charmandari y col., 2014.

3.2.2. Médula adrenal

La médula adrenal es una glándula endocrina cuya secreción está controlada por el sistema nervioso simpático. A partir de esta glándula se liberan a la sangre adrenalina, y noradrenalina (NA). La adrenalina se libera tras una situación de estrés debido a condiciones ambientales extremas, como el frío, o en situaciones de peligro, y actúa elevando la frecuencia cardíaca y los niveles plasmáticos de glucosa, lo que contribuye a aumentar la capacidad de trabajo que el músculo puede realizar. La NA eleva la presión arterial y produce la contracción de los vasos sanguíneos. Además, la médula adrenal libera pequeñas cantidades de dopamina (DA) y otras sustancias no catecolaminérgicas (Duval y col., 2010).

3.2.3. Insuficiencia adrenal

La insuficiencia adrenal es una manifestación clínica de una producción o acción deficiente de los glucocorticoides, con o sin deficiencia de los mineralocorticoides y

andrógenos adrenales. Dentro de las causas podemos describir alteraciones suprarrenales primarias o secundarias. Una de las causas más comunes de la insuficiencia suprarrenal primaria es la autoinmune (figura 12) (Charmandari y col., 2014).

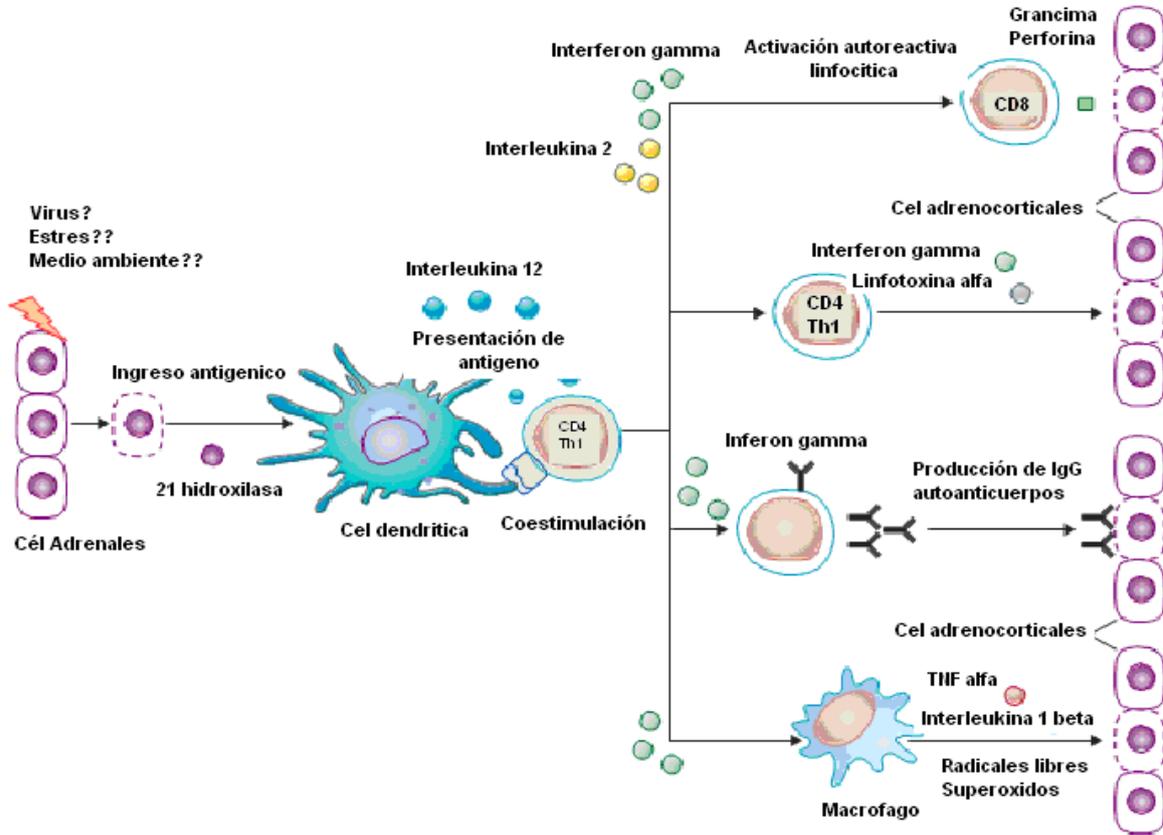


Figura 12: Patogénesis en la insuficiencia adrenal primaria autoinmune. Adaptada de Charmandari y col., 2014.

Este proceso puede también asociarse con un daño estructural de la glándula suprarrenal, de la pituitaria o del hipotálamo.

Algunos pacientes con enfermedades críticas pueden desarrollar una falla reversible en el eje HHA (Fleseriu y Loriaux., 2009; Charmandari y col., 2014). La insuficiencia suprarrenal es común en los pacientes con enfermedades tales como la sepsis, el síndrome de estrés respiratorio, traumatismos graves e infecciones por VIH (Albert y col., 2011). En los pacientes con sepsis la acumulación de óxido nítrico, superóxido de hidrógeno, neuropéptidos y prostaglandinas puede contribuir a este deterioro.

4. RESPUESTA FISIOLÓGICA AL ESTRÉS:

La respuesta fisiológica al estrés activa en el organismo el denominado Sistema de Estrés, compuesto por el eje HHA, el sistema nervioso vegetativo (SNV) y el sistema nervioso colinérgico (Gilad, 1987; Felker y Hubbard, 1998; Zunszain y col., 2011; Rodríguez-Fernández y col., 2012).

El estrés puede definirse como las reacciones del organismo frente a injurias, como las infecciones y a diversas situaciones que tienden a alterar la homeostasis (Djuric y col., 2008, Straub y col., 2010), o a situaciones que se perciban como amenazas para el individuo (Calhoun y col., 2014). El estrés puede resultar de estímulos físicos, químicos, infecciosos, psicológicos, etc. (figura 13).

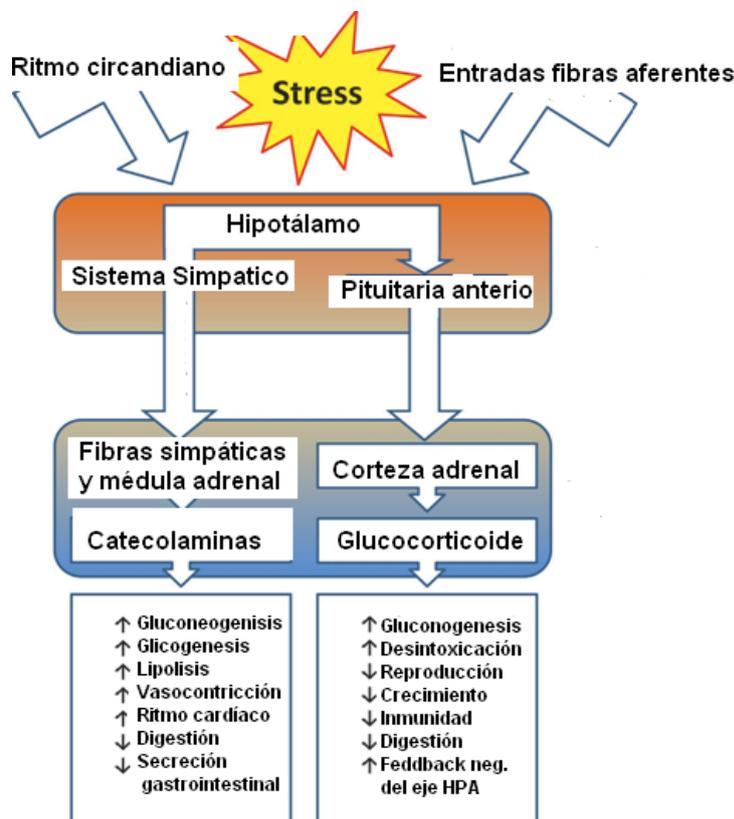


Figura 13: Visión general de la respuesta al estrés. La integración de las señales de las fibras aferentes sensoriales, ritmos circadianos innatos y los estímulos estresantes se produce a nivel del hipotálamo. Los efectos en parte están mediados a través de la estimulación de la pituitaria anterior. Adaptado de Panagiotakopoulos y Neigh, 2014.

El estrés conduce a una cascada de eventos fisiológicos incluyendo la activación del sistema nervioso simpático y el eje HHA, los cuales operan en coordinación cuando se encuentran en dichas situaciones. El locus coeruleus es uno de varios núcleos en el tronco cerebral que sirven como centros de la actividad simpática en tales situaciones. La activación de estos centros conducen a la estimulación de muchos órganos a través

de la inervación simpática, así como a través de las catecolaminas circulantes (adrenalina y NA) liberadas por la médula adrenal.

El locus coeruleus es estimulado por el estrés y participa en la activación del HHA, ya que la NA estimulará la secreción del CRH desde las neuronas del NPV (figura 3), el cual llega a la hipófisis anterior a través de la circulación portal hipofisaria (Andrew y col., 2009; Silverman y Sternberg, 2012).

Por lo tanto, la activación del eje HHA es crucial para la adaptación del organismo al estrés (McEwen, 2002; Panagiotakopoulos y Neigh, 2014) (figura 13). Por ejemplo, en animales adrenalectomizados se ha visto una rápida aparición de shock séptico y hemorrágico y el tratamiento con glucocorticoides tuvo un efecto protector frente a esas injurias (Butler y col. 1989, Silverstein y col. 1993, Webster y Sternberg, 2004).

Una de las causas de estrés que resulta de particular interés es la sepsis, la cual provoca una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada, de origen infeccioso. Se caracteriza por múltiples manifestaciones que pueden llevar a disfunción o falla de uno o más órganos, shock e incluso a la muerte y puede ocurrir como respuesta a cualquier microorganismo y/o sus productos (lipopolisacáridos o toxinas) (Carvalho y Trotta, 2003; Ironson y col, 2005).

4.1. Estrés y eje HHA

Las catecolaminas estimulan el sistema inmune innato, células endoteliales y otras células, produciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6)], endorfinas, óxido nítrico, radicales libres del oxígeno, y quimioquinas, con profundos efectos en el sistema cardiovascular, riñones, pulmones, hígado, sistema nervioso central (SNC) y sobre la cascada de la coagulación, pudiendo llegar a producirse fallas multiorgánicas (McEwen, 1998; Riedeman y col., 2003; Martín-Cordero y col., 2011). Se ha observado que la activación de receptores β -adrenérgicos media estos efectos de las catecolaminas a través de la señal AMPc/proteína quinasa A (Cole y col., 1998; Collado-Hidalgo y col., 2006; Sloan y col., 2007).

La sepsis activa el sistema de estrés mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias que actúan directamente sobre el hipotálamo, induciendo la síntesis de CRH que actúa sobre las células hipofisarias, estimulando la secreción de ACTH. Esta última actúa sobre la glándula suprarrenal liberándose finalmente cortisol, el cual

disminuye la respuesta inflamatoria (Chrousos y Gold 1992; McEwen, 2002; Ortega y col., 2010).

Kageyama y col. reportaron que la IL-6 aumentó la expresión génica y la secreción de CRH en el NPV (Kageyama y col., 2011). Otros mediadores de la inflamación, como el INF- α , el INF- γ , la IL-2, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y el factor activador de plaquetas (PAF), pueden también participar en la regulación del eje HHA. Entre las citoquinas proinflamatorias, el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 activarían el eje HHA de forma independiente (Imura y col., 1991). Además de sus efectos sobre el hipotálamo estas citoquinas estimularían la liberación de ACTH y cortisol actuando directamente sobre la pituitaria y las glándulas suprarrenales, respectivamente (Mastorakos y col., 1993; Mastorakos y col., 1994, Besedovsky y col., 2007; Martín-Cordero y col., 2011; Maniam, y col., 2014).

Los glucocorticoides influyen en la respuesta inmune actuando en la selección y supervivencia celular, siendo el blanco los timocitos inmaduros (CD4/CD8 doble positivo) (Chiappelli 1992; Herold y col., 2006; Cohen y col., 2012). Se ha demostrado que los glucocorticoides modulan la respuesta inmune mediante una supresión de los linfocitos Th1 y favoreciendo la aparición de los Th2 (Elenkov y Chrousos, 1999).

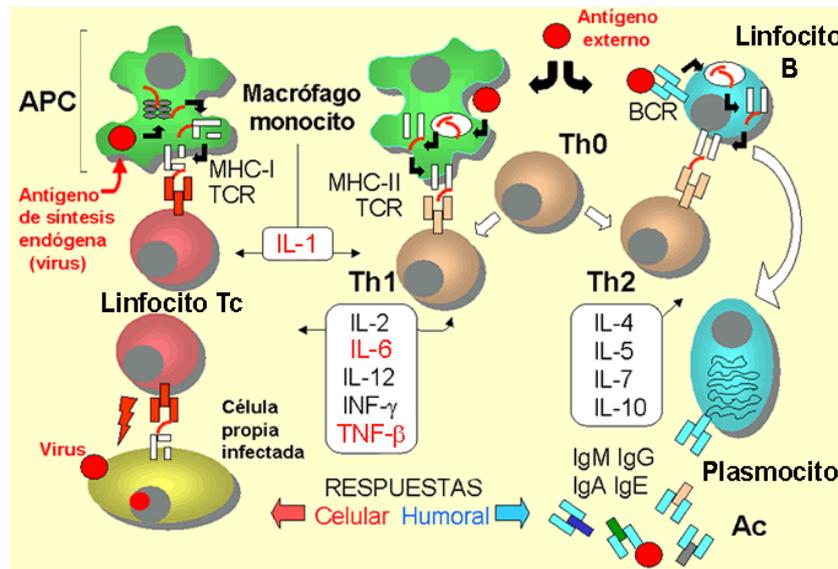


Figura 14: Respuesta Inmune celular y humoral.

APC: célula presentadora de antígeno, Ac: anticuerpo, linfocito Tc: linfocito T citotóxico, MHC: moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, TCR: receptor linfocito T, BCR: receptor de linfocito B. Adaptada de <http://www.montpellier.com.ar/sistemainmune.asp>

Los linfocitos Th1 se relacionan con una actividad microbicida y tumoricida, y la activación y diferenciación de células Th0 por las células presentadoras, resultando en

inflamatoria, además de IL-10. Estas últimas mediarán un efecto inhibitorio sobre la activación de las diferentes poblaciones de linfocitos T y sobre los linfocitos B, a fin de controlar el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa, evitando que dañe los tejidos propios. Cuando los macrófagos producen IL-23 promueven un perfil de linfocitos CD4+ Th17, los cuales secretan IL-17, IL-21 e IL-22, importantes en la prevención antibacteriana, antimicótica y autoinmune (figura 15). El conjunto de las células mencionadas y las citoquinas secretadas constituyen un importante sistema inmunorregulatorio, asociándose sus alteraciones con los trastornos autoinmunes (Liu y col, 2009; Trevani y Zwirner, 2011).

Los múltiples caminos donde pueden actuar los glucocorticoides para modificar la respuesta inmune han permitido su utilización para tratar distintos desórdenes inmunológicos (Ej: enfermedades autoinmunes) (Panagiotakopoulos y Neigh 2014).

4.2. Estrés y eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

El estrés es también un factor determinante de la secreción de tirotrófina (TSH) (Castañeda Cortés y col., 2014). En el ser humano, el estrés prolongado inhibe la liberación de TSH. Este efecto se comprobó al observar que en el llamado “síndrome del enfermo eutiroideo” la existencia de unas concentraciones disminuidas de triyodotironina y tiroxina (T4) no causaban la aparición de aumentos compensadores en la secreción de TSH, como se observa en las personas sanas (Castañeda Cortés y col., 2014).

Desde el punto de vista fisiológico, numerosas evidencias sugieren que tanto en el ser humano como en los roedores, los glucocorticoides actúan amortiguando el eje tiroideo a través de acciones en el SNC. Algunas de estas acciones pueden ser directas, puesto que el gen del TRH contiene la secuencia del elemento de respuesta a los glucocorticoides y además porque las neuronas secretoras de TRH hipofisotrópicas contendrían receptores para glucocorticoides (Zapanti y col., 2008).

La inhibición de TSH también podría deberse a alteraciones de la función hipotálamo-hipofisaria inducida por las citoquinas (Ahima y col., 1996). El TNF- α induce en la rata la aparición de una alteración funcional característica del síndrome del “enfermo eutiroideo”. En este síndrome la IL-6, la IL-1 y el TNF- α contribuyen a la supresión de la TSH (Légrádi y col., 1997). Actualmente se conocen parcialmente las bases

moleculares de la supresión de TSH inducida por la infección o la inflamación. La administración de IL-1 β (pirógeno endógeno, péptido secretado por linfocitos activados) o de TNF- α inhibe la secreción de TSH (Busillo y col., 2011). Además la IL-1 β estimula la secreción de somatostatina (inhibidor de la secreción del factor liberador de TSH).

5. ALTERACIONES INMUNO-NEURO-ENDOCRINAS EN PROCESOS INFLAMATORIOS

En los procesos inflamatorios ocurren cambios hormonales dado que algunas de las citoquinas producidas afectan mecanismos endocrinos que a su vez influyen en el curso de la infección. La relevancia de los efectos de las citoquinas en las funciones neuroendocrinas fue demostrada en modelos animales con varias enfermedades inflamatorias, autoinmunes e infecciosas (Mackiewicz y col., 1992; Jehle y col., 2004; Shelburne y col., 2005; Ratnam y col., 2006; Bourgarit y col., 2006; Raison y col., 2010). La evidencia experimental indicó que además de los efectos inmunológicos, las citoquinas proinflamatorias que se producen durante distintas enfermedades tienen un efecto en el funcionamiento de los mecanismos endocrinos que afectan la respuesta inmune. Dichos mecanismos incluyen los efectos sobre el eje HHA (figura 16), el eje gonadal y el tiroideo (Breton y col., 2004; Shelburne y col., 2002; Del Rey y col., 2007; Patterson, 2013).

El sistema inmune, a través de las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18), los interferones, y las citoquinas de células T (IL-2, interferón gamma, IL-4, IL-10, IL-13), estimula la liberación de glucocorticoides actuando en los tres niveles del eje HHA (Kim y col., 2000; Conesa-Botella y col. 2012). A su vez los glucocorticoides retroalimentan negativamente sobre el sistema inmune para suprimir la síntesis y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (figura 16), flecha roja punteada). Las citoquinas interactúan en una compleja red, induciéndose unas a otras, mediante sinergismo, antagonismo y diferentes funciones biológicas (Kim y col., 2000).

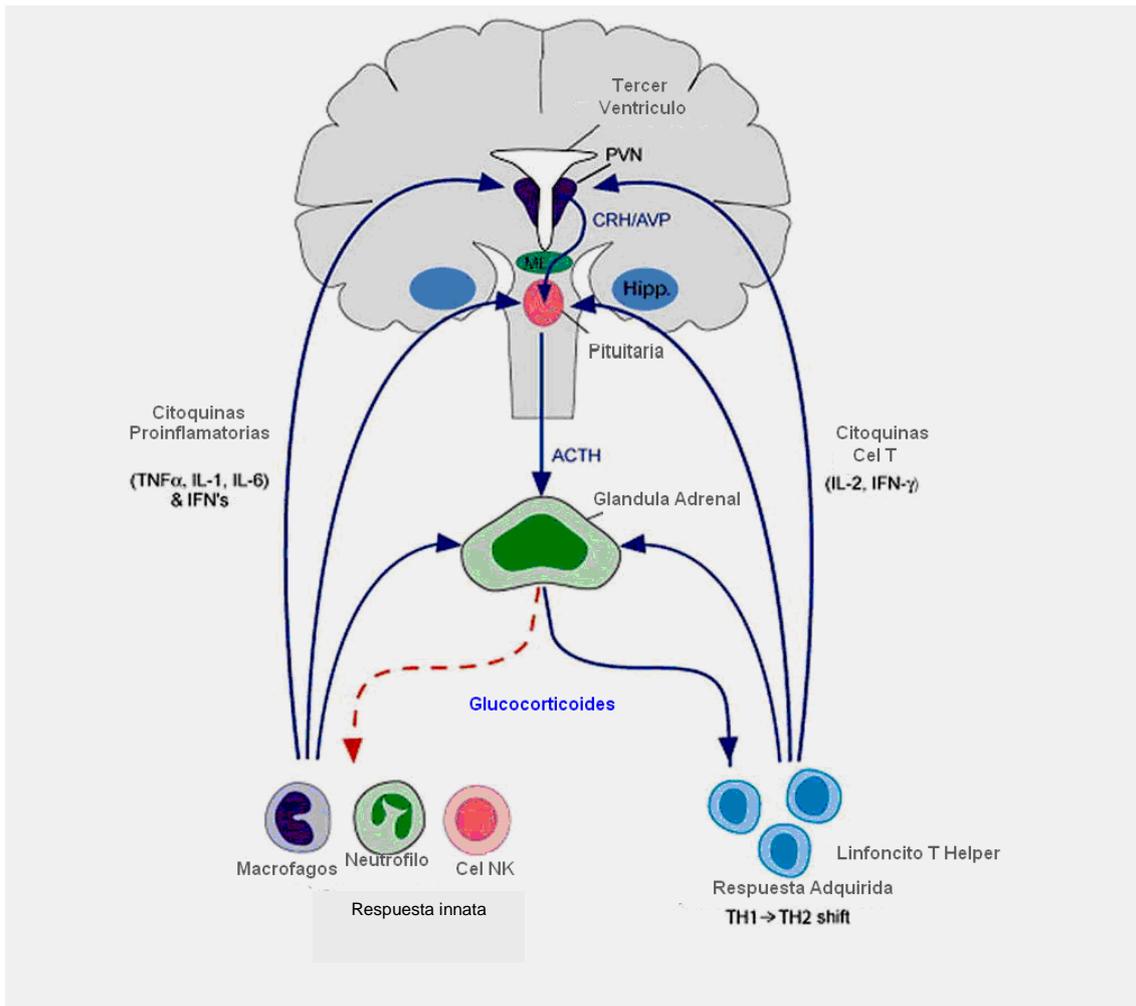


Figura 16: Comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el eje HHA.

El sistema inmune a través de las citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 e IL-6) y citoquinas liberadas por las células T (IL-2 e INF γ) estimula la liberación de glucocorticoides. Estos últimos ejercen una retroalimentación negativa sobre el sistema inmune para suprimir la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias (línea roja punteada). Además, los glucocorticoides ejercen un importante cambio en la respuesta inmune transformando la respuesta celular (TH1/inflamación) en una respuesta de predominio humoral (TH2/anti-inflamatoria). Protegiendo de este modo al organismo de las consecuencias perjudiciales de la hiperreactividad de la respuesta inflamatoria. ACTH: hormona adrenocorticotrofina, AVP: arginina vasopresina, CRH: Factor liberador de corticotrofina, hipp: hipocampo, INF: interferón, IL: interleuquina, ME: eminencia media, PVN: núcleo paraventricular del hipotálamo, TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptada de Silverman y col., 2005.

A continuación se describirán con mayor detalle las características de dos de las citoquinas pro-inflamatorias que se investigaron en la parte experimental del presente trabajo:

- **IL-6:** es una citoquina multifuncional que regula varios aspectos de la respuesta inmune, las reacciones de la fase aguda, y la hematopoyesis. En modelos de roedores se ha sugerido que la IL-6 es uno de los mediadores esenciales para la respuesta óptima de la fase aguda a la infección y el daño tisular (Mackiewicz y col., 1992; Prince y col.,

2001; Stone y col., 2002; Shive y col., 2012). Posiblemente juegue un rol en el desarrollo de la respuesta inflamatoria persistente. En estudios realizados por Conradie y col. en 2011, en pacientes con tuberculosis activa se observó niveles aumentados de linfocitos T (CD3+/HLADR+), y se encontraron niveles bajos de IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ y TNF- α y aumentados de IL-6 y de la proteína 10 inducible por IFN- γ (IP-10).

- **IL-18**: es una citoquina pleiotrópica encargada de regular tanto la respuesta inmune innata, estimulando los macrófagos en la producción de TNF α y óxido nítrico, como la respuesta adquirida, con un efecto sinérgico con la IL-12, estimulando a los linfocitos Th1 en la producción de INF- γ (Neighbors y col., 2001, Maxwell y col., 2006) (Figura 15). Jugaría un papel fundamental en desórdenes autoinmunes, inflamatorios e infecciosos.

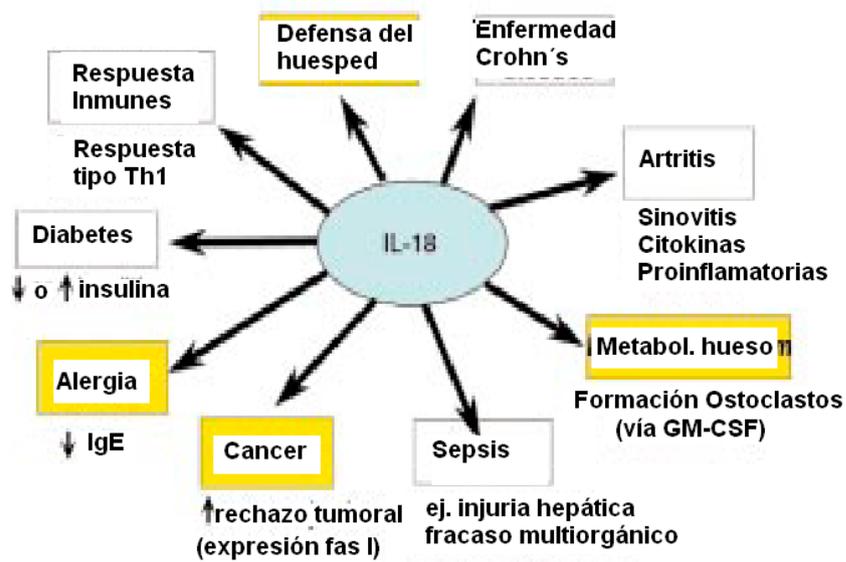


Figura 17: Roles de la IL-18. Adaptado de Dayer, 1999.

Varios autores han constatado que la IL-18 induce la producción de IL-4 e IL-13 en las células T, en los macrófagos, en los mastocitos y en los basófilos (Hoshino y col., 1999). Se ha encontrado en estudios que la IL-18 sería intermediaria en el desarrollo del hipotiroidismo autoinmune en la Tiroiditis de Hashimoto, y actuaría como mediadora de la enfermedad de las células nerviosas en la enfermedad de Alzheimer. Por sus características fue admitida como miembro de la familia de las IL-1 (Pomerantz, 2003).

6. INFECCIÓN POR VIH: GENERALIDADES

En el año 1981 apareció una nueva enfermedad que afectaba a un tipo de población muy característica y considerada marginal desde un punto de vista social, se trataba de los heroinómanos y de los homosexuales. Todos ellos tenían en común la aparición de un cuadro clínico caracterizado por la presencia de una inmunosupresión de tipo celular, acompañada de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis carinii*, así como algunas neoplasias poco frecuentes, como el sarcoma de Kaposi. La mencionada patología fue denominada síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y es una de las más importantes del siglo XXI alcanzando niveles de pandemia.

En 1983 se identificó el VIH como un lentivirus de la familia Retroviridae causante del SIDA. Fue descubierto y considerado como el agente de la epidemia de SIDA por el equipo de Luc Montagnier en Francia (Murray y col., 2006). El virión es esférico, dotado de una envoltura y una cápside proteica (figura 18). Su genoma está formado por dos cadenas de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula infectada. Las proteínas de la envoltura exterior se acoplan con las proteínas de la membrana de las células del huésped, especialmente los linfocitos T CD4 (Pakler y col., 1998; Murray y col., 2006).

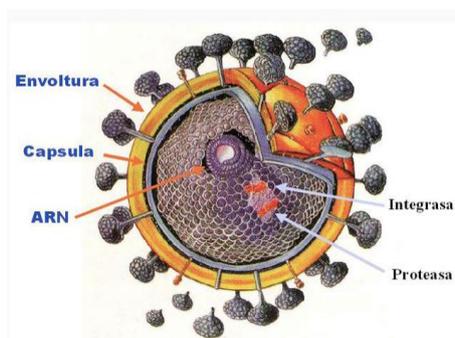


Figura 18: Estructura general del Virus de Inmunodeficiencia Humana. Adaptado de Jarpa, 2011.

6.1. Ciclo de replicación Viral

El ciclo de replicación del VIH-1 incluye las siguientes etapas, descritas posteriormente en más detalle (figura 19):

- 1.- Entrada del virus.
- 2.- Transcripción reversa.
- 3.- Integración del ADN viral en el ADN genómico celular.
- 4.- Transcripción.

- 5.- Expresión de las proteínas virales.
- 6.- Ensamblaje del virus.
- 7.- Salida del virión y maduración de las proteínas de la envoltura viral.

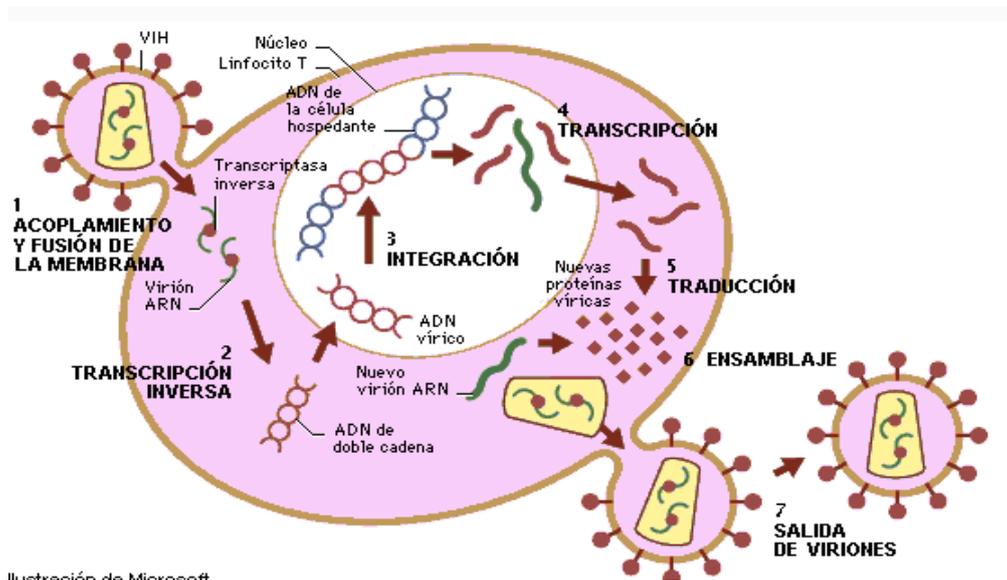


Figura 19: Ciclo de replicación viral. Adaptada de Chun, 1998.

La glicoproteína gp 120 de la membrana viral interacciona con los receptores celulares como el CD4. Los dos correceptores celulares mejor estudiados, el CXCR4 y el CCR5, miembros de las subfamilias de receptores de quimioquinas CXC y CC respectivamente, son la clave para la entrada del virus a la célula. La resistencia casi total a la infección de individuos portadores de una delección de 32 pares de bases en los dos alelos del gen CCR5, confirma la importancia de ésta molécula en la transmisión del VIH-1 *in vivo* (Samson y col., 1996).

La unión del dominio externo de la proteína gp120 viral con el receptor CD4 celular, lleva a un cambio conformacional en la gp120 y así se expone el sitio de unión a un correceptor de quimioquinas. Esta unión provoca otro cambio conformacional de modo que las regiones de la proteína gp41 del VIH interactúan para formar un dominio de fusión, lo que permite que las membranas viral y celular se unan. Luego el material genético contenido en un núcleo proteico se libera dentro de la célula huésped (Tang y col., 1999). Como resultado el núcleo viral entra al citoplasma, y una vez allí comienza la actividad de la transcriptasa reversa y la conversión del ARN viral a ADN. La transcriptasa reversa sintetiza una doble cadena de ADN copia de una cadena sencilla de ARN viral para la generación del provirus.

El ADN viral migra y entra al núcleo de la célula huésped (proceso facilitado por la proteína vpr) y se integra al genoma celular con la ayuda de la enzima integrasa. El provirus permanece latente o inactivo, y posteriormente se sintetizan los productos para las nuevas generaciones de viriones. Dentro del núcleo, la ARN polimerasa II transcribe el ADN viral a ARNm. La transcripción del ARNm resulta en la síntesis de los polipéptidos env y gag. Las proteínas de la envoltura (gp160) pasan a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para generar las proteínas gp120 y gp41. Durante el movimiento a través del aparato de Golgi, ocurre la glicosilación de la gp120. El virus sale de la célula, por gemación, adquiriendo una capa lipídica celular que lleva la gp120 y gp41. Finalmente las células infectadas se destruyen como consecuencia de la acción patógena del VIH (Vincent y col., 1997; Krut y col., 2014).

6.2. Mecanismos de Transmisión del VIH.

El VIH se encuentra en sangre, semen, saliva, lágrimas, tejido del sistema nervioso, leche materna y secreciones del tracto genital femenino; sin embargo sólo la sangre, semen, secreciones del tracto genital femenino, y leche materna transmiten la infección. El patrón global de transmisión de VIH varía por región y país, y es influenciado por culturas, valores, condiciones sociales, dinámica sexual, y situación socioeconómica. En la mayoría de los países desarrollados la principal vía de transmisión del VIH es la sexual y sólo secundariamente a través de transfusiones.

Otras formas de contagio son la inoculación accidental, la transfusión de sangre, agujas contaminadas o hemoderivados, el trasplante de órganos infectados, el parto y la lactancia (Censida México, 2010; WHO, 2012).

6.3. Terapia antirretroviral (TAR)

Dados los enormes avances alcanzados en los últimos años en esta sección se mencionarán las distintas TAR utilizadas para el tratamiento de la infección por el VIH. La TAR tiene como objetivos disminuir la cantidad de virus en la sangre del paciente (carga viral), aumentar el recuento de linfocitos CD4, y de esta manera prolongar la vida y mejorar la calidad de vida del paciente con SIDA (Phillips y col., 1999; Foudraine y col., 1999; Abramowicz, 2000). A continuación se indican los tratamientos más utilizados (Race y col., 1998; Iglesias-Ussel y Romerio, 2011; Wainberg y col., 2013).

6.3.1. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa:

La transcriptasa reversa es una enzima del VIH que al ser inhibida por esta droga no cumple su función y esto hace más lenta o impide la replicación del virus dentro de las células infectadas.

En este grupo se incluyen: **zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosido (ddI)**, entre otros.

6.3.2. Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa:

También inhiben a la transcriptasa reversa, pero con un mecanismo diferente. Pertenecen a esta clase: **nevirapina, efavirenz y delavirdina.**

6.3.3. Inhibidores de proteasa:

Inhiben la enzima proteasa del virus impidiendo la producción de proteínas necesarias para la maduración y replicación del VIH.

En esta clase se encuentran: **indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir (Kaletra).**

6.3.4. Inhibidores de la fusión:

Esta es la clase más nueva de antirretrovirales.

La única droga disponible actualmente se llama **enfuvirtide.**

6.4. Esquemas del TAR

Como se había mencionado anteriormente, los esquemas antirretrovirales altamente efectivos deben incluir por lo menos 3 drogas las que deben pertenecer por lo menos a 2 clases diferentes. A continuación se mencionan 2 protocolos posibles:

<p>AZT + 3TC + Nevirapina</p> <p>ó</p> <p>AZT + 3TC + Efavirenz</p>
--

7. SIDA

El SIDA constituye la etapa crítica de la infección por el VIH (figura 20).

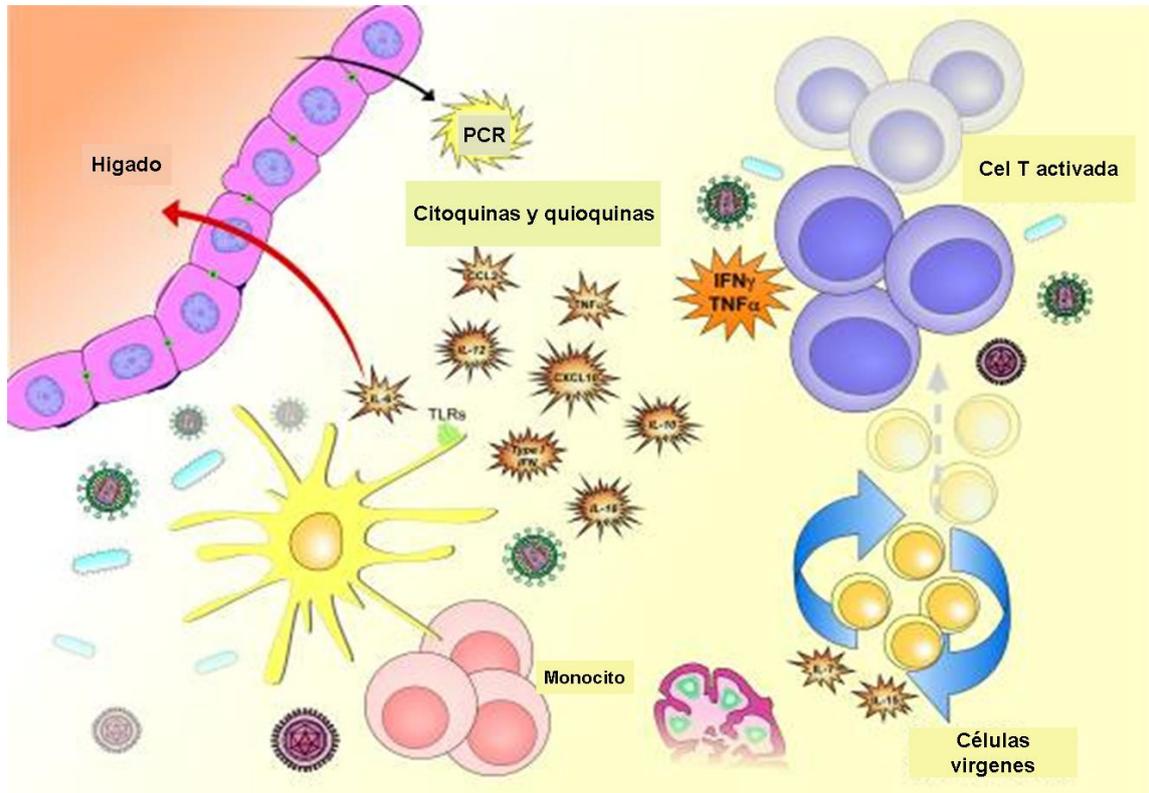


Figura 20: La infección por VIH genera inmunosupresión. Se caracteriza por la liberación de citoquinas y quimiocinas que producen una respuesta Th1 (IL-18, INF γ), reduciendo las células T y NK del sitio de la inflamación (CXCL-10) y estimulando la producción de moléculas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR). Adaptada de Sereti y col., 2010.

En esta etapa de la infección, el portador del VIH posee un sistema inmunológico que probablemente sea incapaz de responder, ya que los linfocitos T CD4⁺ que se pierden por el ataque del virus también reducen su capacidad citotóxica (Murdoch y col., 2008; Sereti y col., 2010). Este fenómeno coincide con el aumento en las tasas de replicación del virus, que disminuye la capacidad de respuesta del anfitrión ante otros agentes causantes de enfermedades. De esta manera, el portador del virus es blanco potencial de numerosas infecciones oportunistas, que le pueden conducir a la muerte. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis, la candidiasis, y la infección por citomegalovirus, son algunas de las infecciones más frecuentes que atacan a los seropositivos que han desarrollado SIDA (Brenchley y col., 2004; Steele y col., 2014).

La mayoría de los pacientes que desarrollan la enfermedad no sobreviven más de tres años sin recibir tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en esta fase crítica la terapia

puede controlar el SIDA y el virus. Los antirretrovirales pueden brindar una mejor calidad de vida al portador del VIH y aumentarle sus posibilidades de supervivencia. Dado que el VIH tiene una gran capacidad de mutación, con el tiempo los antirretrovirales pierden su efectividad porque los virus desarrollan resistencia a ellos (Quashie y col., 2012; Wainberg y col., 2013). Una vez que esto ocurre, el paciente queda expuesto nuevamente a las infecciones oportunistas, y eventualmente, a la muerte.

La epidemia del VIH y el SIDA ha causado la muerte a 25 millones de personas en los 30 años desde que se descubrió el virus.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA informó que las muertes por la enfermedad cayeron a 1,7 millones en 2011, frente a un máximo de 2,3 millones en 2005 y de 1,8 millones en 2010. Además el acceso al tratamiento es mucho más amplio. Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostraron que 9,7 millones de personas con VIH tomaban medicamentos antirretrovirales en 2012 en comparación con sólo 300.000 personas de una década antes (Datos estadísticos, OMS, 2013).

7.1. Directrices anunciadas por la Sociedad Internacional de SIDA (IAS) 2013 y la OMS:

El número de personas que accedan al TAR se incrementará aún más después de la liberación de la nueva disposición de la OMS que permitirá acceder al tratamiento con una carga viral mayor.

La IAS propuso alentar a las autoridades de salud en todo el mundo para iniciar el tratamiento en adultos con VIH cuando el recuento de células CD4+ en sangre sea de 500 células/mm³ o menor. En cambio, la OMS dispuso el comienzo del tratamiento con un recuento de CD4+ de 350 células/mm³ o menos, de manera efectiva, cuando el virus ya ha comenzado a dañar el sistema inmune del paciente. Distintos estudios encontraron que el tratamiento de los pacientes con VIH puede mantenerlos sanos durante muchos años (Datos estadístico OMS, 2013).

8. TRASTORNOS INMUNO-NEURO-ENDOCRINOS RELACIONADOS A LA INFECCIÓN POR VIH

En la infección y la enfermedad causadas por el VIH las citoquinas también tienen un papel central en la activación del eje HHA y por lo tanto en la regulación de la respuesta inmune (figura 21).

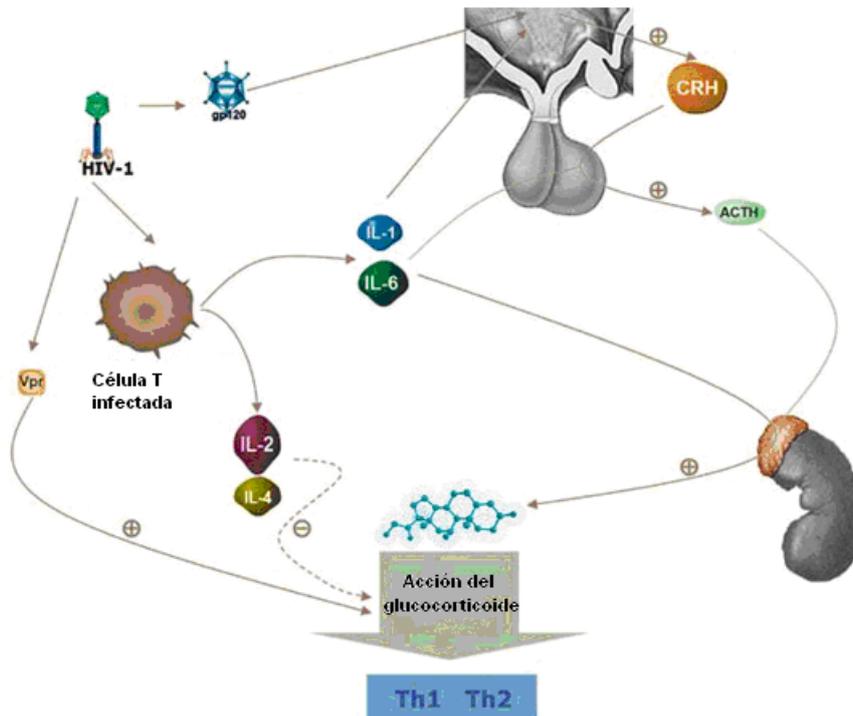


Figura 21: Esquema del efecto estimulador del VIH (HIV-1) sobre el eje HHA. El VIH estimula la acción de los glucocorticoides aumentando su sensibilidad en forma directa en los tejidos blancos por medio de la proteína Vpr. La proteína gp120 induce la secreción de glucocorticoide estimulando al eje HHA. La IL-1 y la IL-6 estimulan directamente la corteza adrenal e indirectamente al eje por activación del CRH y ACTH. Un subtipo de pacientes presentarían una resistencia a los glucocorticoides, probablemente por secretar IL-2 y IL-4. Adaptado de Zapanti y col., 2008.

Estudios realizados en modelos de animales infectados con VIH y expuestos a factores estresantes observaron un incremento de la replicación viral (Sloan y col., 2007). Este efecto sería provocado por el aumento de los niveles de cortisol (solo se observó *in vivo*; no se ha detectado el mismo efecto en estudios realizados *in vitro*). Se han identificados algunos mecanismos moleculares donde actuarían los glucocorticoides: favorecerían la replicación viral y aumentarían la expresión de receptores moleculares CXCR4 logrando una mayor vulnerabilidad celular a las infecciones virales (Wang y col., 1998), detendrían el ciclo celular en la fase G2 favoreciendo la expresión de genes virales

(Ayyavoo y col., 1997), e impedirían la activación del interferón- γ (INF- γ), que es una citoquina que actúa en la inmunidad innata, cuya función es inhibir la replicación viral (figura 22). También inhibe la señal de activación de leucocitos (por la vía de NF- κ B) (Cole, 2008).

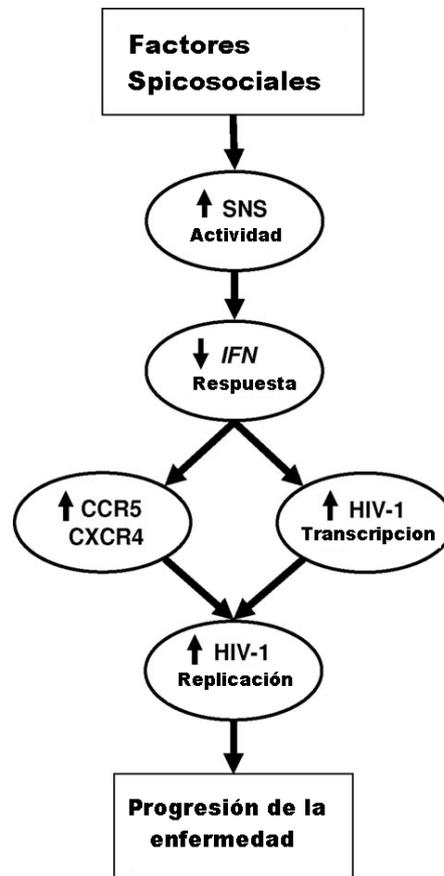


Figura 22: Evolución de la enfermedad en situaciones de estrés. Adaptado de Cole, 2008.

En general, el estrés ha sido considerado como inmunosupresor. El estrés puede suprimir la inmunidad celular, y aumentar la inmunidad humoral. Como se mencionó en el punto 4.1 esto sería mediado por el aumento de las hormonas del estrés, los glucocorticoides y las catecolaminas (Bellavance y Rivest, 2014). El estrés agudo de la infección puede inducir a citoquinas pro-inflamatorias, que activan el eje HHA y se libera ACTH. Por lo tanto el estrés puede influir en la aparición y/o el curso de enfermedades infecciosas, autoinmunes/inflamatorias, alérgicas y neoplásicas (Elenkov y Chrousos, 1999).

En la progresión de la infección por VIH se ha observado que existe un cambio en el perfil de citoquinas Th1 al Th2 en forma similar a lo mencionado en el punto 4.1 del

presente trabajo. Los glucocorticoides suprimen la activación inmune de las células inflamatorias, inhiben la producción de citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6) y de otros mediadores inflamatorios, suprimiendo ciertos subgrupos de linfocitos, tales como los linfocitos Th1. El aumento de cortisol se asociaría a la menor producción de INF- γ , IL-2 e IL-12 (Th1) y a una producción incrementada de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (Th2). Este desbalance observado podría contribuir a entender la evolución de la enfermedad causada por el VIH (Elenkov y Chrousos, 1999; Cole, 2008).

Por lo tanto, la activación del eje HHA y la liberación de los glucocorticoides tienen un papel fundamental en la adaptación durante el estrés de la infección por VIH mediante la modulación de la respuesta inflamatoria inmune.

8.1. SIDA y respuesta inmuno-endocrina

Elevados niveles basales de cortisol se han reportado en pacientes con SIDA (Membreno y col., 1987; Zapanti y col., 2008). Como se mencionó previamente, esto podría deberse a un aumento crónico de la producción suprarrenal de cortisol, relacionado con el estrés de la infección.

Otra posible contribución al aumento de cortisol reportado podrían ser las crecientes concentraciones plasmáticas de la globulina de unión del cortisol (CBG) observada con la progresión de la enfermedad, que aumentarían los niveles circulantes del glucocorticoide (Schurmeyer y col., 1997).

Otros autores han publicado que la proteína gp-120 del HIV podría actuar sobre el eje HHA induciendo la producción de ACTH y luego de cortisol (Zapanti y col., 2008).

En la infección por VIH también se han encontrado niveles altos de cortisol asociados con niveles bajos de ACTH, lo que podría indicar que las citoquinas, tales como IL-1 β e IL-6, estimularían directamente la suprarrenal para la síntesis de glucocorticoides (Biglino y col., 1995). Ciertas citoquinas, tales como IL-2 e IL-4, pueden inducir resistencia a los glucocorticoides por la disminución de la afinidad del receptor de los mismos a su ligando, contribuyendo a elevar sus niveles (Ledergerber y col., 1999).

Respecto de los TAR, en el año 2010 Charmandari y Chrousos publicaron que las drogas antirretrovirales como el ritonavir inhibirían la actividad de enzimas citocromo P450 disminuyendo el metabolismo de los glucocorticoides, por lo cual estos incrementarían sus niveles en plasma (Charmandari y Chrousos, 2010).

Se ha reportado que la infección por VIH se acompañaría de alteraciones en la producción de los esteroides suprarrenales (Clerici y col. 1997; Maniam y col., 2014). Los niveles de séricos de cortisol aumentarían en la infección prolongada, mientras que los de dehidroepiandroterona (DHEA) disminuirían.

En pacientes con el VIH existiría una correlación positiva entre el recuento de linfocitos T CD4+ y la concentración sérica de DHEA, y se sugirió que la disminución de este andrógeno estaría relacionada a una peor evolución de la infección (Christeff y col., 1997; Zapanti y col., 2008). De hecho, una relación de los niveles plasmáticos de DHEA-Sulfato/cortisol reducida se asoció con el deterioro del estado inmunológico de los pacientes infectados por el VIH (Clerici y col., 1997; Bozza y col., 2007; Zapanti y col., 2008). Se ha sugerido que el trastorno se asocia al desarrollo de un cuadro de insuficiencia adrenal, por lo cual ésta debe ser estudiada ya que los pacientes infectados por el VIH pueden presentar manifestaciones no específicas como fatiga, pérdida de peso y náuseas que pueden estar relacionadas con este deterioro (Zapanti y col., 2008).

En pacientes con VIH y tuberculosis se encontró que la DHEA inhibiría la expresión del factor regulador de la transcripción y función de los linfocitos T (FoxP3+) en linfocitos Th reguladores. Este hallazgo contribuiría a explicar el mecanismo por el que la DHEA modularía la respuesta inmune (Elenkov y Anni, 2004; Maniam y col., 2014).

8.1.1. Síndrome inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)

En pacientes con infección por VIH que desarrollan el SIRI, cuando el sistema inmune es reconstituido por el TAR, las células CD4+ cambian tanto cuantitativa como cualitativamente permitiendo que se desate una respuesta inmune hacia microorganismos virulentos que pudieron haber estado en el organismo sin producir enfermedad clínica. La respuesta generada y el efecto inflamatorio resultante reflejan al sistema inmune atacando a los agentes infecciosos, produciendo daño a las células y tejidos circundantes.

Por lo tanto, el SIRI es una reacción inflamatoria no controlada contra patógenos oportunistas y/o antígenos tumorales (figura 23). Ocurre luego de iniciar el TAR, el cual se asocia con el incremento del recuento de linfocitos CD4+ (Carr y Cooper, 1997; Ledergerber y col., 1999; Goldsack y col., 2003; Pomerantz, 2003; Sereti y col., 2010; Barber y col., 2012). El SIRI puede afectar también la autoinmunidad a los antígenos propios, provocando por ejemplo la exacerbación de la artritis reumatoide y otras

enfermedades autoinmunes (Autran y col., 1997; Narita y col.; 1998; Bucy y col., 1999; Orlovic y Smego, 2001; Navas y col., 2002; Puthanakit y col., 2006; Barber y col., 2012).

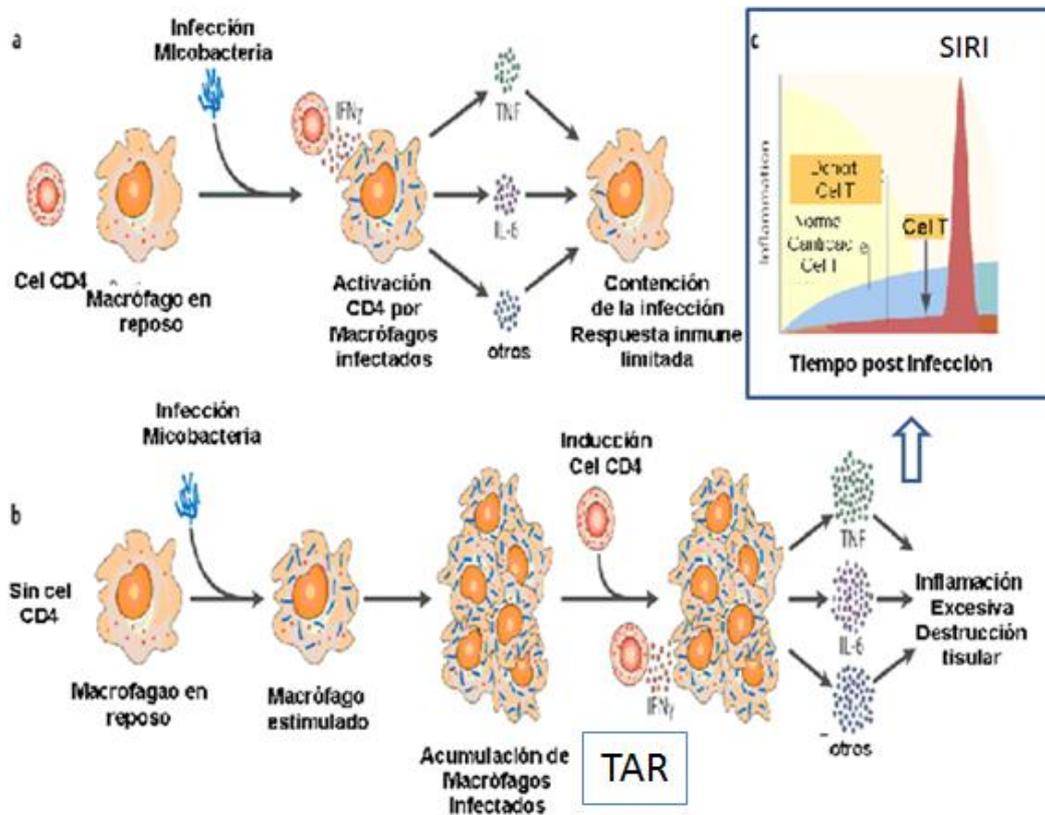


Figura 23: Respuesta inmune en ausencia (a) o presencia (b) de infección por VIH.
a- Las células mieloides, tales como los macrófagos, requieren dos señales de activación. Primero involucra el reconocimiento del patógeno. Segundo interacción con $INF\gamma$ producida por las células TCD4+, después los macrófagos comienzan una completa activación con la producción de citoquinas proinflamatorias como $TNF\alpha$ e IL-6. Así se controla la infección.
b.- En la infección en el huésped con déficit de células TCD4+, las células mieloides infectadas nunca pueden activarse totalmente. Sigue aumentando la replicación viral dentro de estas células. Cuando los pacientes reciben la terapia antirretroviral (TAR) la inmunosupresión se resuelve, pero en algunos puede existir una respuesta inflamatoria exacerbada, derivando en la generación del SIRS.
c.- La respuesta inflamatoria que causa el SIRS es de una cinética rápida de activación en respuesta al tratamiento antiviral.
Adaptada de Barber y col., 2012.

En general las infecciones virales son fisiológicamente estresantes como lo indica la activación concomitante del eje HHA (Besedovsky y col., 1979; Dunn y col., 1989; Bellavance y Rivest, 2014; Maniam y col., 2014). Dado el rol central del eje HHA y de la respuesta glucocorticoidea en el mantenimiento del equilibrio entre los efectos beneficiosos y dañinos de las citoquinas proinflamatorias y en la regulación de la respuesta inmune, cada vez se vuelve más evidente que las interacciones de las citoquinas con el eje HHA son fundamentales durante la infección viral. Se ha reportado

que los pacientes de SIDA con niveles de DHEA-S disminuidos mostrarían una excesiva producción de citoquinas por las células Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) y una supresión de otras citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-12). Esto afectaría negativamente a la evolución del paciente y se asociaría al desarrollo del SIRS (Singh, 2008; Maniam y col., 2014). Se produciría un agravamiento de infecciones que ya se encontraban latentes en el huésped y que se ven exacerbadas por la desregulación del sistema inmune frente a una deficiente respuesta del eje HHA.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1. Objetivo

El objetivo de este trabajo experimental fue investigar la respuesta endocrina e inmune en los pacientes con VIH con un recuento de linfocitos CD4+ menor a 350 células/ml que recibían TAR y desarrollaron el SIRI y comparar con los resultados del grupo control de pacientes que no desarrollaron el síndrome.

9.1.1. *Objetivos específicos:*

- Determinar los niveles séricos de hormonas adrenales y de T4 en los pacientes enrolados en el estudio.
- Determinar los niveles séricos de las citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-18 en los pacientes enrolados en el estudio.

9.2. Materiales y Métodos

9.2.1. *Pacientes y controles*

Los pacientes con infección con el VIH que participaron en este estudio fueron atendidos por el Dr. Sergio Lupo, en el Instituto Centralizado de Atención Clínica e Investigación Integral (CAICI) Rosario, Argentina.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de dicha Institución y todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Se evaluaron 50 pacientes con infección por VIH y un recuento de células T CD4+ menor a 350 células/ml que iniciaron el tratamiento con antirretrovirales. Los parámetros estudiados de los pacientes que desarrollaron el SIRI se compararon con los resultados de un grupo control formado por pacientes que recibieron la TAR y no desarrollaron el SIRI. Luego de excluir algunos de los pacientes por distintas causas (criterios de exclusión), la población en estudio se dividió en dos grupos: un grupo control sin SIRI (16 pacientes) y un grupo de estudio con SIRI (15 pacientes).

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años de edad.
- Pacientes con enfermedades endocrinas.
- Pacientes que hayan recibido TAR previo.

Es importante hacer notar que en este estudio se contó con la colaboración integral de un grupo de profesionales (médicos, bioquímicos, inmunólogos y endocrinólogos).

9.2.2. Recuento de Células T CD4+

El recuento del número de células T CD4/CD8 se efectuó en el Instituto Internacional Clínico Integral (IICI), Rosario.

Los subclases de linfocitos T (CD4, CD8) se determinaron por técnicas de citometría de flujo (Citómetro de Flujo - Facs Scan - Becton Dickinson).

9.2.3. Ensayo de IL-6 e IL-18

Los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-18 se determinaron por técnicas de ELISA (kits R&D Systems, Estados Unidos). Se efectuó en el Instituto Internacional Clínico Integral (IICI), Rosario.

9.2.4. Ensayos hormonales

Se dosaron cortisol, DHEA-S, y tiroxina en suero de los pacientes antes y después del tratamiento en un autoanalizador Inmulite 2000 (SIEMENS). Se efectuaron en el Laboratorio Turner.

9.2.5. Análisis estadístico

Para analizar la correlación entre distintos parámetros estudiados se utilizó el coeficiente de correlación r de Pearson. Para comparar los valores de las variables estudiadas en los pacientes con y sin el SIRI, se utilizó el test t de Student para dos muestras independientes o la correspondiente alternativa no paramétrica: test de Mann-Whitney según se verificara o no el supuesto de normalidad exigido. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

9.3. Resultados

9.3.1. Recuento de linfocitos T CD4:

Los valores de linfocitos T CD4+ aumentaron significativamente luego del TAR tanto en los pacientes que desarrollaron el SIRI ($p=0,002$) como en los que no desarrollaron el síndrome ($p=0,001$) (Tabla 1, figuras 24 y25).

Los estudios estadísticos no demostraron diferencias significativas del recuento de linfocitos entre ambos grupos comparándolos entre sí antes y después del tratamiento.

Tabla 1: Valores de linfocitos T CD4 en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRI y el grupo de pacientes que no lo desarrollaron, antes y después del TAR. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	LTCD4 AT con SIRI	LT CD4 AT sin SIRI	LTCD4 DT con SIRI	LTCD4 DT sin SIRI
Media +/- EE	221,4 +/- 40,2 cél/ml	262,3 +/- 43,7 cél/ml	447,5 +/- 67,8 cél/ml	429,8 +/- 41,7 cél/ml
DE	155,9	174,9	262,4	166,8

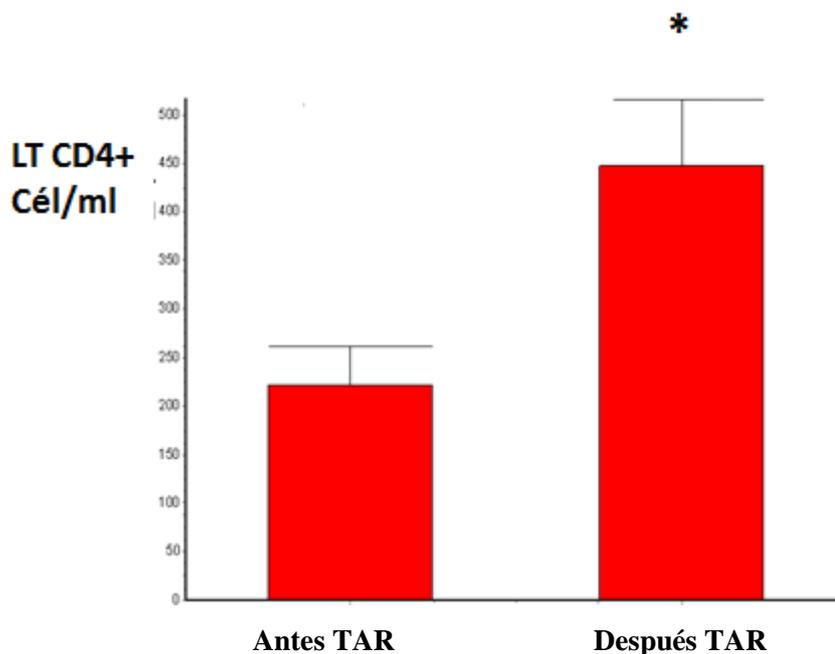


Figura 24: Valores de recuento de células T CD4+ (LT CD4+) en pacientes con SIRI antes y después del TAR.

* $p<0,01$.

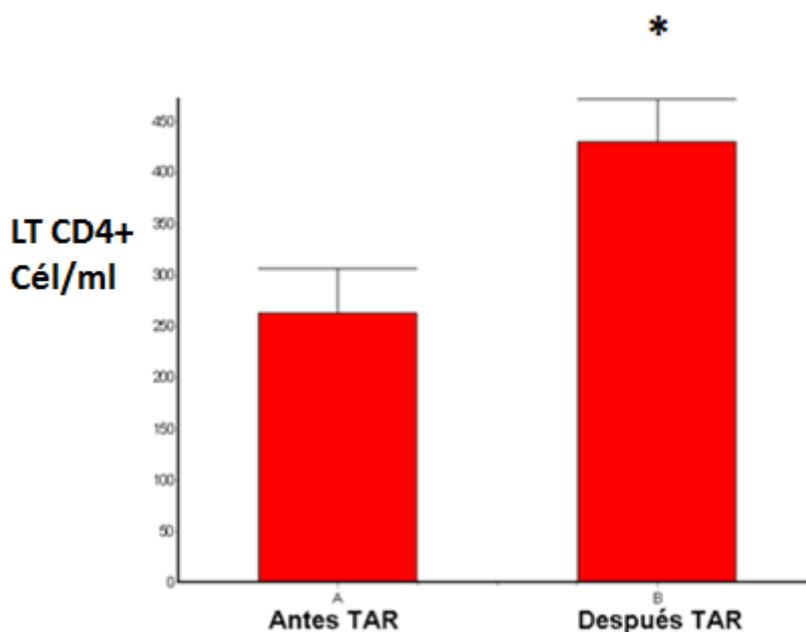


Figura 25: valores de recuentos de células T CD4+ en pacientes sin SIRI antes (A) y después (B) del TAR. * $p < 0,01$.

9.3.2. Determinación de IL-6

El análisis estadístico indicó que no hubo diferencia significativa entre los valores plasmáticos de IL-6 entre ambos grupos, tanto antes como después de recibir la TAR (Tabla 2).

Sin embargo, en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRI los valores de IL-6 se redujeron significativamente después del TAR ($p < 0,01$) con respecto a los valores antes del tratamiento (figura 26). En los pacientes sin SIRI si bien se observó una disminución de la IL-6 luego del TAR, la diferencia no llegó a ser significativa.

Tabla 2: Valores de IL-6 antes y después del TAR en pacientes que desarrollaron el SIRI y en aquellos que no lo desarrollaron. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	IL-6 AT con SIRI	IL-6 AT sin SIRI	IL-6 DT con SIRI	IL-6 DT sin SIRI
Media +/- EE	8,7 +/- 2,0 pg/ml	7,1 +/- 2,7 pg/ml	4,2 +/- 1,2 pg/ml	3,8 +/- 1,3 pg/ml
DE	7,9	10,8	4,8	5,3

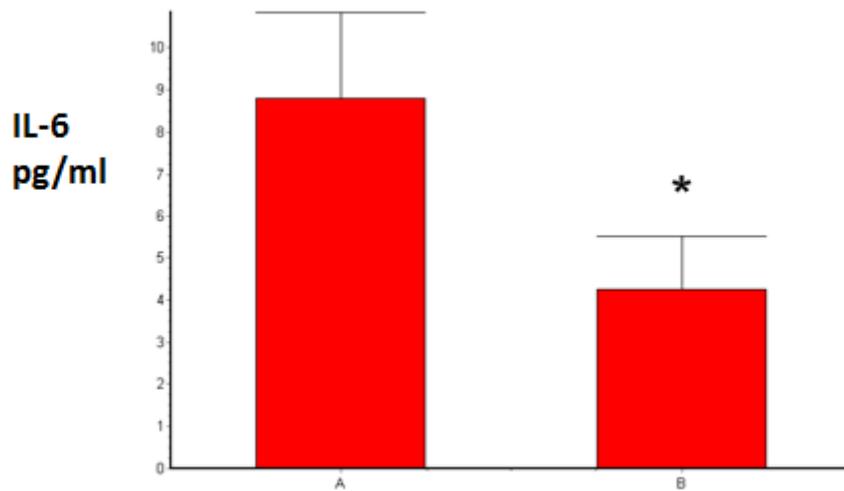


Figura 26: Valores de promedio IL-6 en sangre de pacientes con SIRS antes (A) y después (B) del TAR. * $p < 0,01$.

9.3.3. Determinación de IL-18

Los valores de IL-18 en los pacientes que luego desarrollaron el SIRS mostraron una tendencia a ser más altos que los correspondientes a los pacientes que no desarrollaron el SIRS, tanto antes del TAR ($p=0,09$) como después del mismo ($p= 0,11$), aunque las diferencias no llegaron a ser significativas (tabla 3).

Tabla 3: Valores promedio de IL-18 antes y después del TAR en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRS y en el grupo de pacientes que no lo desarrollaron. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	IL-18 AT con SIRS	IL-18 AT sin SIRS	IL-18 DT con SIRS	IL-18 DT sin SIRS
Media +/- EE	1097,5 +/- 705,6 pg/ml	601,50 +/- 129,8 pg/ml	353,6 +/- 186,7 pg/ml	167,7 +/- 47,2 pg/ml
DE	261,5	519,1	107,3	188,9

Tanto en los pacientes sin SIRS como en los controles los valores de IL-18 antes del TAR fueron significativamente más altos que los valores después del tratamiento ($p = 0,011$ y $p=0,006$, respectivamente) (figura 27 y 28)

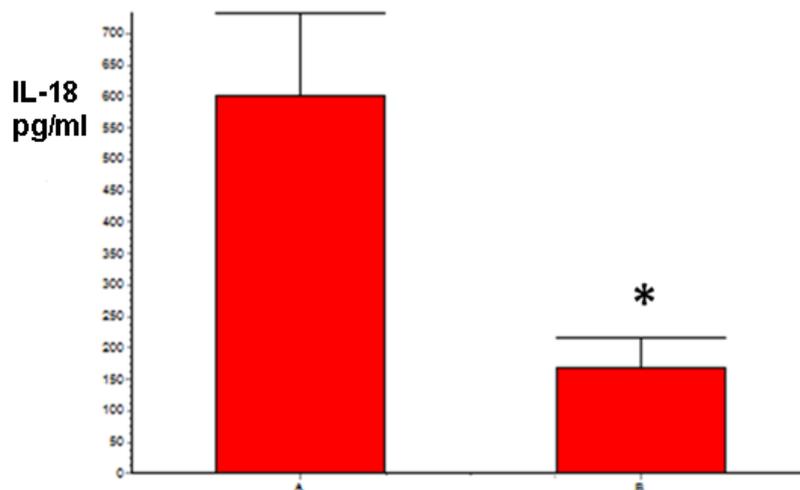


Figura 27: Valores plasmáticos promedio de IL-18 en pacientes sin SIRS antes (A) y después (B) del TAR.

* $p < 0,05$.

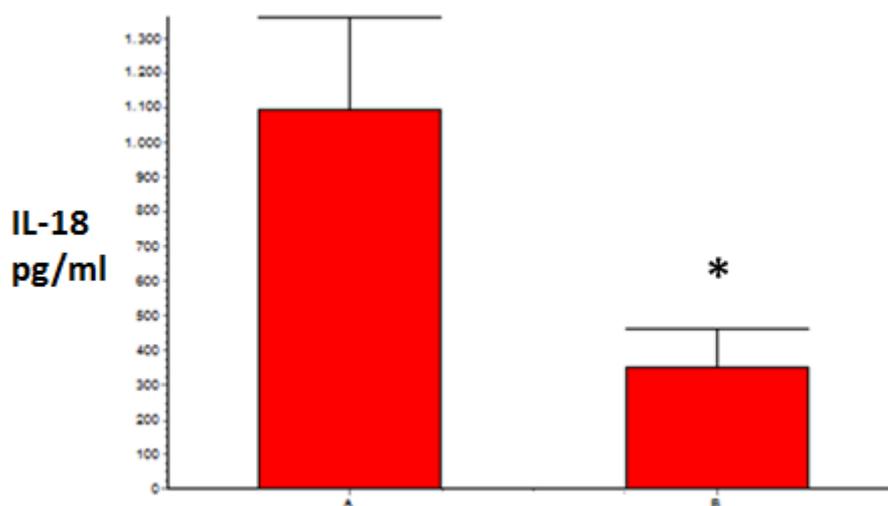


Figura 28: Valores plasmáticos promedio de IL-18 en pacientes con SIRS antes (A) y después (B) del TAR.

* $p < 0,01$.

9.3.4. Determinación de cortisol

La tabla 4 indica los valores medios de cortisol hallados en los 2 grupos de pacientes antes y después del TAR.

Tabla 4: Valores promedio de cortisol en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRS y el grupo que no lo desarrollaron, antes y después del TAR. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	Cortisol AT con SIRS	Cortisol AT sin SIRS	Cortisol DT con SIRS	Cortisol DT sin SIRS
Media+/- EE	20,1 +/- 1,5 µg/dl	20,3 +/- 18,5 µg/dl	17,2 +/- 2,7 µg/dl	21,0 +/- 2,3 µg/dl
DE	5,7	9,3	10,3	9,5

Tanto antes como después del TAR los valores de cortisol de ambos grupos fueron similares. Tampoco se encontraron cambios significativos entre los valores de cortisol antes y después del TAR dentro de cada grupo.

En los pacientes que no desarrollaron el SIRI antes del TAR se analizó la correlación entre los valores de recuento de linfocitos CD4 y los niveles plasmáticos de cortisol, y se encontró una correlación positiva significativa, con una $r = 0,59$ y una $p=0,014$. En tanto que en los pacientes que desarrollaron el SIRI no se encontró una correlación positiva antes del tratamiento entre recuento de linfocitos CD4 y el nivel de cortisol.

No se encontró una correlación significativa entre los valores de recuento de linfocitos CD4 y los niveles de cortisol después del TAR en ninguno de los 2 grupos.

9.3.5. Determinación de DHEA-S

El análisis estadístico indicó que no hubo diferencia significativa entre los valores de DHEA-S entre ambos grupos, tanto antes como después de recibir la TAR (tabla 5).

Sin embargo, en los pacientes con SIRI los valores de DHEA-S después del TAR fueron significativamente menores ($p=0,013$) que los valores antes del mismo (figura 29). Esto no se observó en los pacientes sin SIRI.

Tabla 5: Valores promedio de DHEA-S en pacientes que desarrollaron el SIRI y en el grupo de pacientes que no lo desarrollaron, antes y después del TAR. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	DHEA-S AT con SIRI	DHEA-S AT sin SIRI	DHEA-S DT con SIRI	DHEA-S DT sin SIRI
Media+/- EE	1192 +/- 160,4 ng/ml	1158 +/- 118,4 ng/ml	823,1 +/- 127,3 ng/ml	1181 +/- 177,2 ng/ml
DE	621,4	473,6	492,7	708,9

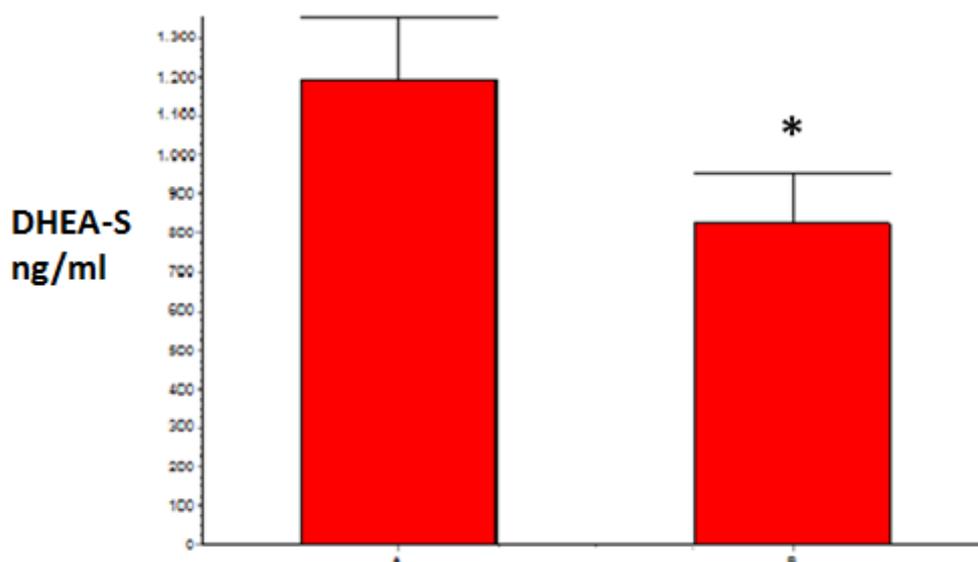


Figura 29: Valores séricos promedio de DHEA-S en pacientes con SIRS antes (A) y después (B) del TAR.

* $p < 0,05$.

Por otra parte, no se encontró correlación significativa entre los valores de recuento de linfocitos CD4 y los niveles séricos de DHEA-S entre los pacientes con o sin SIRS, tanto antes o después del TAR.

9.3.6. Determinación de la relación DHEA-S/cortisol

Los valores de la relación DHEA-S/Cortisol tendieron a ser menores después del TAR dentro del grupo con SIRS aunque la disminución no llegó a ser significativa ($p=0,108$) (tabla 6). En tanto que dentro del grupo sin SIRS los valores de la relación DHEA-S/Cortisol fueron similares antes y después del TAR.

Tabla 6: Valores promedio de la relación DHEA/cortisol en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRS y en el grupo de pacientes que no lo desarrollaron, antes y después del TAR. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	DHEA/Cortisol AT con SRI	DHEA/Cortisol AT sin SRI	DHEA/Cortisol DT con SRI	DHEA/Cortisol DT sin SRI
Media +/- EE	65,6 +/- 9,9	65,7 +/- 8,3	47,7 +/- 11,6	67,0 +/- 11,4
DE	38,67	33,2	45,1	45,7

Comparando los valores de la relación DHEA-S/Cortisol entre ambos grupos antes del TAR no se observaron diferencias significativas. Si bien se encontraron valores promedios menores en el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRS con respecto a los que no lo padecieron, la diferencia de la relación no llegó a ser significativa ($p=0,24$).

9.3.7. Determinación de T4

La tabla 7 muestra los promedios de la determinación de T4 sérica en los pacientes de cada grupo estudiado.

En el grupo de pacientes que desarrollaron el SIRI se encontró una disminución significativa ($p= 0,011$) de T4 después del tratamiento (figura 30).

Tabla 7: Valores promedio de T4 sérica en el grupo de pacientes desarrollaron el SIRI y el grupo que no lo desarrolló, antes y después del TAR. AT: antes del TAR. DT: después del TAR. EE: error estándar. DE: desviación estándar.

	T4 AT con SRI	T4AT sin SRI	T4 DT con SRI	T4 DT sin SRI
Media +/- EE	8,9 +/- 0,4 $\mu\text{g/dl}$	7,8 +/- 0,5 $\mu\text{g/dl}$	7,6 +/- 0,4 $\mu\text{g/dl}$	6,9 +/- 0,2 $\mu\text{g/dl}$
DE	1,6	1,9	1,7	1,0

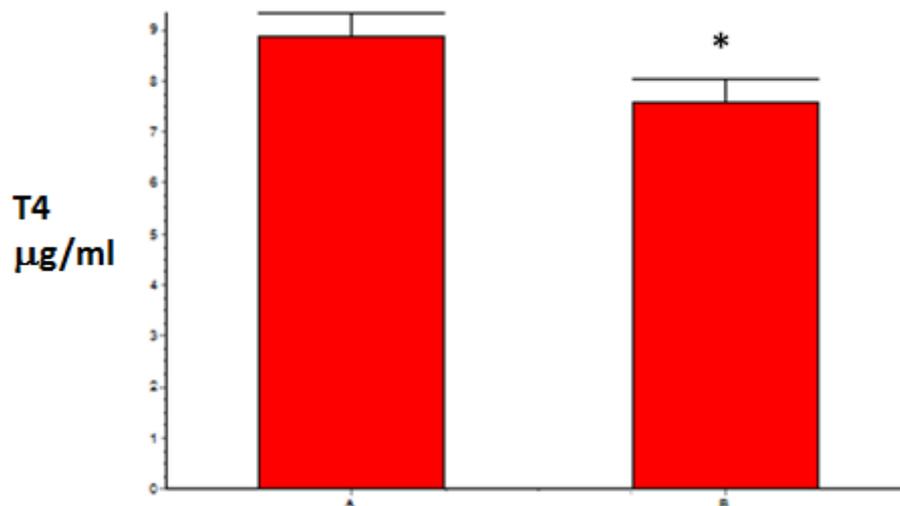


Figura 30: valores promedio de T4 en pacientes con SIRI antes (A) y después (B) del TAR. * $p<0,05$.

Comparando los valores entre ambos grupos tanto antes ($p= 0,11$) como después ($p=0,24$) del tratamiento no se observaron diferencias significativas entre los valores medios de T4.

10. CONCLUSIONES

La administración del TAR en ciertos pacientes con la infección por el VIH desataría el SIRI, que conduce a un agravamiento de infecciones que ya se encontraban presentes en el huésped y que se ven exacerbadas por la restauración del sistema inmune pero en forma de una respuesta no regulada. La respuesta inmune generada y el efecto inflamatorio resultante reflejan al sistema inmune atacando a los agentes infecciosos, produciendo daño a las células y tejidos circundantes (Carr y Cooper, 1997; Ledergerber y col., 1999; Sereti y col., 2010; Barber y col., 2012).

En general las infecciones virales son fisiológicamente estresantes como lo indica la activación concomitante del eje HHA (Bersedovsky y col., 1979; Dunn y col., 1989; Bellavance y Rivest, 2014; Maniam y col., 2014). Dado el rol central del eje HHA y de la respuesta glucocorticoidea en el mantenimiento del equilibrio entre los efectos beneficiosos y dañinos de las citoquinas proinflamatorias y en la regulación de la respuesta inmune, es evidente que las interacciones de las citoquinas con dicho eje son fundamentales para la regulación inmune durante la infección viral.

Se ha planteado que los pacientes que experimentan el SIRI presentarían una respuesta deficitaria del eje HHA.

En este estudio se realizó un seguimiento de pacientes infectados con el VIH, antes y después de iniciar el TAR, mediante parámetros inmunológicos y endocrinos. En base a los resultados obtenidos se hicieron las siguientes observaciones:

- Todos los pacientes sometidos a TAR incrementaron significativamente el recuento de células CD4 respondiendo positivamente al tratamiento, **tanto en los pacientes que desarrollaran el SIRI, como en los pacientes que no lo desarrollaron**. Estos resultados son coincidentes con los de otros investigadores (Abramowicz., 2000 y Zehnacker y col., 2014). Este resultado pone en evidencia que el TAR resulta en una mejora en el sistema inmune y en la integridad de la salud del paciente, ya que recupera en número sus células TCD4+.
- Los niveles plasmáticos de la citoquina proinflamatoria IL-6 en los pacientes que desarrollaron el SIRI, disminuyeron significativamente después del TAR. Aunque los niveles de IL-6 también disminuyeron en el grupo control esta

reducción no llegó a ser significativa. Otros autores también han reportado que el tratamiento provoca la reducción de los niveles de IL-6 (Bettelli y col., 2006; Bonham y col., 2008; Conradie y col., 2011). Esta disminución sería beneficiosa ya que permitiría mantener la respuesta inmune en el organismo favoreciendo la expresión de los linfocitos Treg (Kestens y col., 2008)

- Los niveles séricos de la IL-18 tendieron a ser más altos en los pacientes que luego desarrollaron el SIRI comparándolos con los pacientes que no desarrollaron el síndrome, aunque esta diferencia no llegó a ser significativa. El TAR produjo la disminución significativa de los niveles séricos de IL-18 en ambos grupos. Otros estudios también reportaron la disminución de esta interleuquina en respuesta al TAR (Bazan y Timans, 2001; Oliver y col., 2010). Este mecanismo contribuiría a regular la respuesta inmune, ya que esta citoquina proinflamatoria potencia la producción de INF- γ y orienta la respuesta a Th1.
- No se encontraron valores plasmáticos aumentados de cortisol en ninguno de los pacientes estudiados ni antes ni después del TAR. Se podría pensar que debido a la evolución crónica de esta enfermedad los niveles de cortisol pueden no encontrarse elevados, ya que ha sido reportado que se podría producir una deficiencia del eje HHA, detectándose niveles inapropiadamente bajos de cortisol. Además se planteó la posibilidad de que algunos de los pacientes desarrollen una insuficiencia suprarrenal resultando en una regulación alterada de la acción del sistema inmune, lo cual ha sido asociado al SIRI (Robinson y col., 2003; Fleseriu y Loriaux, 2009; Charmandari y col., 2014).
- En los pacientes que no desarrollaron el SIRI se encontró una correlación positiva entre el recuento de linfocitos CD4 y los niveles de cortisol antes del TAR. Esto coincidió con resultados de trabajos anteriormente publicados (Christeff y col., 1997; Zapanti y col., 2008; Patterson y col., 2013). Esta correlación positiva indicaría una respuesta clínica más controlada (a mayor cantidad de cortisol, menor activación de cél TCD4/CD8 (CD38+) (Djuric y col., 2008; Patterson y col., 2013; Bellavance y Rivest, 2014).
- Se encontró una disminución significativa en los valores séricos de DHEA-S en los pacientes que desarrollaron el SIRI. Estos resultados coinciden con otros

estudios, donde se planteó que este es un parámetro que indicaría una mala evolución de la enfermedad y una asociación negativa entre los niveles de DHEA-S y la expresión de linfocitos Treg (Scand y col., 1988; Christeff y col., 1997; Ferrando y col., 1999; Maniam y col., 2014). Se ha planteado que la DHEA inhibiría la expresión de FoxP3 que se asocia a la liberación de citoquinas inhibitoras de la inflamación (ej: IL-10), por lo cual el déficit del esteroide podría agravar dicho proceso. Como el DHEA-S es principalmente de origen suprarrenal, la disminución de sus niveles podría asociarse con cierto déficit de la función suprarrenal que, como se mencionó previamente, podría estar relacionado al desarrollo del SIRI.

Ciertos trabajos indicaron que los pacientes de SIDA con niveles de DHEA-S disminuidos muestran una excesiva producción de citoquinas por las células Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) y una supresión de otras citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-12). Esto afectaría negativamente a la evolución de dichos pacientes (Scand y col., 1988; Maniam y col., 2014).

- Se observó una disminución de los valores de la relación DHEA-S/Cortisol luego del TAR en pacientes que desarrollaron el SIRI aunque no llegó a ser significativa. La disminución de este parámetro se ha asociado con la deficiencia de la función adrenal (Moraes y col., 2011; Charmandari y col., 2014).
- Se observó que la concentración sérica de T4 disminuyó significativamente después del TAR en los pacientes que desarrollaron SIRI. La disminución de los niveles de T4 generalmente se asocia a cuadros críticos con peor evolución (Mishra y col., 2007; Charmandari y col., 2014; Castañeda Cortés y col., 2014)

A pesar de la intensa búsqueda de marcadores, tanto desde el punto de vista hormonal como inmune, que sean capaces de predecir cuales de los pacientes con la infección por VIH que comienzan la TAR pueden estar en riesgo de desarrollar el SIRI, no se han reportado hasta el momento marcadores confiables. Los resultados obtenidos de este estudio tampoco han sido concluyentes en este respecto. De cualquier forma, en los pacientes que desarrollaron el SIRI se encontró una leve disminución de la función secretora adrenal, evidenciado por la disminución de los niveles de DHEA-S.

Se debe considerar que en este trabajo se han utilizado un número pequeño de pacientes, lo que puede haber limitado la significancia de las diferencias observadas en los parámetros medidos entre ambos grupos de estudio. Por ello consideramos que sería conveniente trabajar con una población mayor.

Se deben destacar los enormes avances de la TAR que en los últimos años han cambiado las expectativas de sobrevivencia de los pacientes con infección por el VIH. Las nuevas normas del comienzo del TAR considerando un valor mayor de linfocitos TCD4 junto con factores relacionados a la respuesta individual a las diferentes TAR podrían estar condicionando el desarrollo del SIRS, y contribuirían a disminuir su presentación.

REFERENCIAS

- Abramowicz M. Drugs for HIV infection. *The medical letter* 2000; 42: 1-6.
- Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients Treated With Combination Antiretroviral Therapy After AIDS-Defining Opportunistic Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(3):424-433.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:259-252.
- Albert S, Ariyan S, Rather A. The effect of etmonidate on adrenal function incretinal illness a sytametic review. *Intersive Care Med* 2011; 37:901-10.
- Andrew H. Miller, Vladimir Maletic, and Charles L. Raison. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 732–741.
- Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral gherap on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277(53322):112-116.
- Ayyavoo V, Mahalingam S, Rafaeli Y, Kudchodkar S, Chang D, Nagashunmugam T, Williams WV, Weiner DB. HIV-1 viral protein R (Vpr) regulates viral replication and cellular proliferation in T cells and monocytoid cells in vitro. *J Leukoc Biol* 1997; 62:93–9.
- Barber D, Andrade B, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(2): 150-156.
- Bazán JF, Timans JC. A newly defined interleukin 1. *Natujre* 1996:379:591.
- Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndrome in human immune-deficiency virus infection following effective antiretroviral therapy *Immunobiology* 2000; 202:186-193.
- Bell C, Nelson M, Kaye S. A case of immune reconstitution rheumatoid arthritis. *Int J STD AID* 2002; 13(8):580-581.

- Bellavance MA, Rivest S. The HPA-immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Front Immunol* 2014; 5:1-13.
- Ben-Zvi A, Vernon S, Broderick G. Model-Based Therapeutic Correction of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction. *PLoS Comput Biol* 2009; 5(1).
- Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E. Antigenic competition between horse and sheep red blood cells as a hormone-dependent phenomenon. *Clin Exp Immunol* 1979, 37:106-113.
- Besedovsky HO, Del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain Behav Immun* 2007, 21:34-44.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441:235–238.
- Biglino F, Limone P, Forno B, Pollono A, Cariti G, Molinatti GM y Gioannini P. Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur J Endocrinol* 1995; 133:173-179.
- Bonham S, Meya D, Bohjanen PR, Boulware DR. Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomak Med.* 2008; 2(4): 349-361.
- Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Vicaute E, Lagrange PH, Serene D, Autran B. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *Aids* 2006; 20 (2):F1-7.
- Bozza VV, D'Átilio L, Mahuad CV, Giri A, del Rey A, Besedovsky H, Botasso O, Bay M. Altered cortisol/DHEA ratio in tuberculosis patients and its relationship with abnormalities in the mycobacterial-driven cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 2007; 66 (1): 97-103.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200:749–759.
- Breton G, Duval X, Estellat C, Poalletti X, Bonnet D, Mvondo Mvoudo D, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Determinants of immune reconstitution

- inflammatory in HIV type I-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11):1709-1712.
- Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, Mitsuyasu RT, Kilby JM. Initial increase in blood CD4 (+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest* 1999; 103(10):1391-1398.
 - Butler LD, Layman NK, Riedl PE, Cain RL, Shellhaas J, Evans GF & Zuckerman SH. Neuroendocrine regulation of in vivo cytokine production and effects. I. In vivo regulatory networks involving the neuroendocrine system, interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *Journal of Neuroimmunology* 1989; 24 143–153.
 - Busillo JMM; Azzam RM, Cidlowsky JA. Glucocorticoids sensitive the immature immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *Biol Chem* 2011; 286(44):38703-38713.
 - Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997, 349:996-997.
 - Calhoun C, Helms S, Heilbron N, Rudolph K, Hastings P, y Prinstein M. Relational victimization, friendship, and adolescents' hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses to an in vivo social stressor. *Dev Psychopathol* 2014; 26(3): 605–618.
 - Carvalho PA y Trotta EA. Advances in sepsis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2003; 79 (2): 194-204.
 - Castañeda Cortés D, Langlois V, Fernandino J. Crossover of the Hypothalamic Pituitary–Adrenal/Interrenal, –Thyroid, and –Gonadal Axes in Testicular Development. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 139.
 - Censida México 2010. www.censida.salud.gob.mx/descargas/UNGASS_Mex2010.pdf
 - Charmandari E, Chrousos CP. Glucocorticoids. En: Neonatal and pediatric pharmacology, 4ta ed. Willians and Willians 2010; 760-72.
 - Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2014; 383: 2152–2167.
 - Chiappelli F, Gormley GJ, Gwirstman HE, Lowy MT, Nguyen LD, Nguyen L, Esmail I, Strober M, Weiner H. Effects of intravenous and oral dexamethasone

- on selected lymphocyte subpopulations in normal subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17(2-3):145-52.
- Christeff N, Gherbi N, Mammes O, Dalle MT, Gharakhanian S, Lortholary O, Melchior JC, Nunez EA. Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 11-18.
 - Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *J Am Med Assoc* 1992; 267:1244–1252.
 - ChunTW; 1998 http://www.oni.escuelas.edu.ar/2004/SANTA_FE/454/EI%20Virus.htm
 - Clerici M, Trabattoni D, Piconi S, Fusi ML, Ruzzante S, Clerici C, Villa ML. A possible role for the cortisol/anticortisol imbalance in the progression of human immunodeficiency virus. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 (1): 27-31.
 - Cohen O, Ish-Shalom E, Kfir-Erenfeld S, Herr I, Yefenof E. Nitric oxide and glucocorticoids synergize in inducing apoptosis of CD4⁺CD8⁺ thymocytes: implications for 'Death by Neglect' and T-cell function. *Int Immunol* 2012; 24(12):783-791.
 - Cole SW, Korin YD, Fahey JL, Zack JA. Norepinephrine accelerates HIV replication via protein kinase A-dependent effects on cytokine production. *J Immunol* 1998; 161:610–6.
 - Cole S. Psychosocial Influence on HIV-1 Disease Progression Neural, Endocrine, and Virologic Mechanisms. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70: 562-568.
 - Collado-Hidalgo A, Sung C, Cole S. Adrenergic inhibition of innate anti-viral response: PKA blockade of Type I interferon gene transcription mediates catecholamine support for HIV-1 replication. *Brain Behav Immun* 2006; 20:552– 63.
 - Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens A, van der Plas H, Goliath R, Schutz C, Moreno-Reyes R, Mehta M, Martineau A, Wilkinson R. Corticosteroid Therapy, Vitamin D Status, and Inflammatory Cytokine Profile in the HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infectious Dis* 2012; 55(7):1004–1011.

- Conradie F, Foulkes A, Ive1 P, Yin X, Roussos K, Glencross D, Lawrie D, Stevens W, Montaner J, Sanne I, and Azzoni L. Natural Killer cell activation distinguishes M. Tuberculosis-mediated Immune reconstitution syndrome (IRIS) from chronic HIV and HIV-MTB co-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58 309–318.
- Datos estadísticos OMS, 2013.
http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC2571_AIDS_by_the_numbers_es.pdf.
- Dayer JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. *J Clin Invest*. 1999;104(10):1337–1339
- Del Rey A, Mahuad C, Bozza V, Bogyue C, Farroni M, Bay ML, Bottasso O, Besedovsky H. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 11:1271-1279.
- Djuric Z, Birdb Ch, Furumoto-Dawsonc A, Rauscherd G, Ruffin M, Stowee R, Tuckerf K, Masic Ch. Biomarkers of Psychological Stress in Health Disparities Research. *Open Biomark J*. 2008, 1: 7–19.
- Dunn AJ, Powell ML, Meitin C, Small PA. Virus infection as a stressor: Influenza virus elevates plasma concentrations of corticosterone, and brain concentrations of MHPG and tryptophan. *Physiol Behav* 1989; 45:591-594.
- Duval F, González F y Rabia H. Neurobiología del estrés Neurobiology of stress. *Rev Chil Neuro-psiquiat* 2010; 48 (4): 307-318.
- Elenkov VJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-Inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10(9): 359-361.
- Elenkov V J, Anni M. Glucocorticoides and the Th1/Th2 balance. *Acid. Soi* 2004; 1024: 138-146.
- Felker, B, Hubbard, J. Influence of Mental Stress on the Endocrine System. In: Hubbard, JR.; Workman, EA. *Handbook of Stress Medicine: An Organ System Approach*. New York: CRC; 1998.
- Fleseriu M, Loriaux D. Relative adrenal insufficiency in critical illness. *Endori Pract* 2009; 15 : 632-40.

- Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, Meenhorst PL, Klein MR, Lange JM, Miedema F, Reiss P. Immunopathology as a result of highly active anti-retroviral therapy in HIV_1 infected patients. *AIDS* 1999; 13:177-184.
- French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexlman PJ and Tay-Kearney ML. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV. Med* 2000; 1:107-115.
- FitzGerald LZ, Kehoe P, Sinha K. Hypothalamic--pituitary-- adrenal axis dysregulation in women with irritable bowel syndrome in response to acute physical stress. *West J Nurs Res.* 2009; 31(7):818-36.
- Ganong WF. *Review of Medical Physiology.* 16th ed. McGraw-Hill, 1993.
- Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefikis MJ. The incidence of risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2):169-174.
- Gilad GM, Rabey JM, Tizabi Y, Gilad VH. Age-dependent loss and compensatory changes of septohippocampal cholinergic neurons in two rat strains differing in longevity and response to stress. *Brain Res* 1987; 436(2):311-22.
- Goldsack NR, Allen S, Lipman MC. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2003. 79(4):337-338.
- Gwinup G, Johnson B. Clinical testing of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in states of hypo-and hypercortisolism. *Metabolism* 1975; 24:777.
- Herold K, McPherson KG y Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 60–72.
- Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA. IL-18 is an important coinducer of IL-13 in NK and Tcells: a new potential role for IL-18 in modulationg the immune response. *J Immunol* 1999; 162: 5070 - 5077.
- Iglesias-Ussel M D, Romerio F. HIV Reservoirs: The New Frontier. *AIDS Rev* 2011; 13:13-29.

- Imura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. *Clin Endocrinol.* 1991; 35: 107-115.
- Ironson G, Weiss S, Lydston D, Ishii M, Jones D, Asthana D, et al. The impact of improved self-efficacy on HIV viral load and distress in culturally diverse women living with AIDS: the SMART/EST Women's Project. *AIDS Care* 2005; 17:222–236.
- Jarpa R, 2011. <http://www.habladesexo.com/blog/?p=365>.
- Javorsky B, Aron D, Findling J, Tyrrell B. Hipotálamo y glándula hipófisis (capítulo 4). En: *Endocrinología Básica y Clínica (9na edición)* 2011, pag 65-114.
- Jehle AW, Khanna N, Sigle JP, Glatz-Krieger K, Battegay M, Steiger J, Dickenmann M, Hirsch HH. Acute renal failure on immune reconstitution in a HIV-positive patient with military tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38(4):32-35.
- Kageyama K, Tamasawa N, Suda T. Signal transduction in the hypothalamic corticotropin-releasing factor system and its clinical implications. *Stress* 2011; 14(4):357-367.
- Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:419–424.
- Kim SH, Eisentein M, Reznikov L, Fantuzzi G, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 Binding protein to inhibit IL-18 Binding protein to inhibit IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97:1190-1195.
- Krieger DT, et al. Characterization of the normal temporal pattern of corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab.*1971; 32:266.
- Krut JJ, Mellberg T, Price RW, Hagberg L, Fuchs D, Rosengren L, Nilsson S, Zetterberg H, Gissle'n M. Biomarker Evidence of Axonal Injury in Neuroasymptomatic HIV-1 Patients. *PLoS ONE* 2014, 9(2): e88591.

- Lawn S, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(4): 415–430
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telesnti A. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282 (23):2220-2226.
- Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptine prevents fasting-induced suppression of prothymotrophin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138:2569-2576.
- Liu J, Gong N, Huang X, Reynolds AD, Lee Mosley R y Gendelman HE. Neuromodulatory Activities of CD4+CD25+ Regulatory T Cells in a Murine Model of HIV-1-Associated Neurodegeneration. *J Immunol* 2009; 182:3855-3865.
- Low M J. Neuroendocrinología. Hipotálamo e hipófisis. Williams Tratado de Endocrinología. 11 edición. Elsevier 2009; 7:87-158.
- Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, Rose-John S. Complex of soluble human IL-6 receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol* 1992; 149:2021-2027.
- Maniam J, Antoniadis C, Morris M. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Front Endocrinol* 2014, 5:1-17.
- Martín-Cordero L, García J, Hinchado M, Ortega E. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10:42
- Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1690-1694.
- Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin

- secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 934-939.
- Maxwell JR, Yadav R, Rossi RJ, Ruby CE, Weinberg AD, Aguila HL, Vella AT. IL-18 bridges innate and adaptive immunity through IFN-gamma and the CD134 pathway. *J Immunol* 2006; 177:234–245.
 - McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:33–44.
 - McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: the good and bad sides of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51:2–4.
 - Membreno L, Irony I, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 482-487.
 - Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1693–96.
 - Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G, de Borba EL. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. *Diagnóstico de insuficiência adrenal em pacientes críticos. Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 295–302.
 - Murdoch DM, Venter WDF, Feldman C, Van Riey A. Incidence and risk factors the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 2008; 22: 601-310.
 - Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica (5ta edición)*. Editorial Elsevier 2006; capítulo 65, páginas 657-674.
 - Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 157-161.
 - Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, Perez-Elias MJ, Gomez-Mampaso E, Moreno S:Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162(1):97-99.

- Neighbors M, Xu X, y col. A critical rol for IL-18 in primary and memory effector responses to *Listeria monocytogens* that extemds beyond its effects on Interferon γ productin. *J Exp Med* 2001; 194(3): 343-354.
- Norman A. y Litwack G. Hypothalamic Releasing Hormones. En: *Hormones*, 1997 (Second Edition). Capítulo 3. Pag 88-108.
- Oliver B, Elliott JH, Price P, Phillips M, Saphonn V, Chhi Vun M, Kaldor J, A. Cooper DA, and French MA. Mediators of Innate and Adaptive Immune Responses Differentially Affect Immune Restoration Disease Associated with *Mycobacterium tuberculosis* in HIV Patients Beginning Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2010; 202(11):1728-37.
- Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5(4):370-375.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín-Cordero L, García JJ: 72 kDa extracellular heat shock protein (eHsp72), norepinephrine (NE), and the innate immune response following moderate exercise. En: *Heat Shock Proteins and Whole Body Physiology*. Ed: Asea A, Pedersen BK. USA: Springer; 2010:329-350.
- Pakler 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; 4(2):208-214.
- Panagiotakopoulos L y Neigh G. Development of the HPA axis: Where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol* 2014; 35(3):285-302.
- Patterson S, Moran P, Epel E, Sinclair E, Kemeny M, Deeks S, Bacchetti P, Acree M, Epling L, Kirschbaum C, Hecht FM. Cortisol Patterns Are Associated with T Cell Activation in HIV. *PLoS ONE* 2013; 8(7):e63429.
- Phillips P, Kwiatkowsky MB, Copland M, Craib K, Montaner J: *Mycobacterial lymphadenitis* associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1999; 20(2):122-128.
- Pomerantz RJ. Immune Reconstitution Síndrome in AIDS. *AIDS Patient Care and STDs* 2003; 17(3):99-101.

- Prince P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol* 2001; 62: 157-164.
- Puthanakit T, Oberdorfe P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirinthana V: Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1):53-58.
- Quashie PK, Mesplède T, Han YS, Oliveira M, Singhroy DN, Fujiwara T, Underwood MR, Wainberg MA: Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol* 2012; 86:2696–2705.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, Japour AJ: Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease – inhibitor therapy in patients with advanced HIV-I disease. *Lancet* 1998; 351 (9098): 252-255.
- Raison CL, Borisov A, Woolwine B, Massung B, Vogt G, y Miller A. Interferon- α effects on diurnal hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2010; 15(5):535–547.
- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV thepe I-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42(3) 418-427.
- Riedeman N, Guo R, Ward P. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460-7.
- Robinson FP, Mathews HL, Witek-Janusek. Psycho-endocrine-immune response to mindfulness-based stress reduction in individuals infected with the human immunodeficiency virus: a quasiexperimental study. *J Altern Complement Med* 2003; 9(5):683-94.
- Rodríguez-Fernández JM, García-Acero M, Franco P. Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2012; Vol. 21, N° 1-3.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C,

- Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 22; 382(6593):722-5.
- Sawchenko PE y Swanson LW. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J Comp Neurol.* 1983; 1;218 (2):121-44.
 - Schatzberg A, Rothschild A, Langlais P, Bird E, Cole J. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res* 1985; 19: 57-64.
 - Schurmeyer TH, Muller V, von Zur MA, Schmidt RE. Thyroid and adrenal function in HIV-infected outpatients. *Eur J Med Res* 1997; 2: 220-226.
 - Sereti I, Rodger AJ, and French MA. Biomarkers in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Signals from Pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5(6): 504-510.
 - Shelburne SA, Hamill Rj, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr. Visnegarwala F, Trautner BW. Immune reconstitution inflammatory syndrome emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81 (3): 213-227.
 - Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TIP, White AC Jr., Hamill RJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005; 19(4):399-406.
 - Sherin JE y Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2011; 13 (3):263-278-
 - Shive C, Biancotto A, Funderburg NT, Pilch-Cooper HA, Valdez H, Margolis L, Sieg SF, McComsey G, Rodriguez B, Lederman ML. HIV-1 is not a major driver of increased plasma IL-6 levels in chronic HIV-1 disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61(2): 145–152.
 - Silverstein R, Hannah P & Johnson DC. Natural adrenocorticosteroids do not restore resistance to endotoxin in the adrenalectomized mouse. *Circulatory Shock* 1993; 41 162–165.

- Silverman M, Pearce B, Christine A, Cand B, Miller A. Immune Modulation of the Hypothalamic-Pituitary. Adrenal (HPA) Axis durin Viral Infection. *Viral Immunol* 2005; 18(1):41-78.
- Silverman M y Sternberg M., Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1261: 55-63.
- Singh N. Novel immune regulatory pathways and their role in immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with invasive mycoses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(6): 403-408.
- Sloan EK, Capitanio JP, Tarara RP, Mendoza SP, Mason WA, Cole SW. Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis. *J Neurosci* 2007; 27:8857–8865.
- Steele AK, Lee EJ. Manuzak JA, Dillon SM, Beckham JD, McCarter MD, Santiago ML, Wilson CC. Microbial exposure alters HIV-1-induced mucosal CD4+ T cell death pathways Ex vivo. *Retrovirology* 2014; 11:14.
- Stone SF, Price P, Keane NM, Murray RJ, French MA. Levels of IL-6 and soluble IL6 receptors are increases in HIV patients with history of immune restoration disease after HAART *HIV Med* 2002; 3(1): 21-27.
- Stewart Paul y Krone Nils. The Adrenal Cortex. En: *William's Textbook of Endocrinology*. Edit. Elsevier. 12th edition. 2011; pag.479-577.
- Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F y Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010; 267:543–560.
- Tang H, Kuhlen KL, Wong Staal F. Lentivirus replication and regulation. *Annu Rev Genet* 1999; 33: 133-170.
- Trevani A y Zwirner NW. Extrovasación leucocitario. Neutrofilos. Macrófagos. Célulos natural killer. *Introducción a la Inmunología Humana* Leonardo Fainboim y Jorge Geffner. 6ta edición 2011; pag 65-86.
- Turnbull A y Rivier C. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. *Physiological Review*. 1999; 79:1-71.

- Vincent JD, Lannuzel A, Barnier JV, Lledo PM, Tardieu M. Experimental study of mechanisms of neuronal death in the course the HIV infection. *Bull Acad Natl Med.* 1997; 181(4):713-724.
- Wainberg M, Mesplède T, Raffi F. What if HIV were unable to develop resistance against a new therapeutic agent? *BMC Medicine* 2013; 11:249.
- Wang J, Harada A, Matsushita S, Matsumi S, Zhang Y, Shioda T, Nagai Y, Matsushima K. IL-4 and a glucocorticoid up-regulate CXCR4 expression on human CD4 T lymphocytes and enhance HIV-1 replication. *J Leukoc Biol* 1998; 64:642–649.
- Webster J y Sternberg EM. Role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol* 2004; 181, 207–221.
- WHO, 2012. <http://www.who.int/countries/arg/en>.
- Zapanti E, Terzidd K, Chrousos G. Dysfunction of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in HIV infection and disease. *Hormones* 2008; 7 (3): 205-216.
- Zehnacker L, Abe E, Mathez D, Alvarez JC, Leibowitch J, Azoulay S. Plasma and Intracellular Antiretroviral Concentrations in HIV-Infected Patients under Short Cycles of Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat.* 2014;1-4.
- Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:722–9.

