



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES MASCULINOS: CONCENTRACIÓN DE
PROLACTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR EN LA RESPUESTA
INMUNOLÓGICA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina
Interna

Belkis Johana Menoni Blanco
Mariela Merary Palma Gómez

Tutor: José Luis Botana Suárez.

Co-tutor: Judith Josefina Pérez Ojeda.

Caracas, noviembre de 2014.

José Luis Botana Suárez

Tutor

Judith Josefina Pérez Ojeda

Co-Tutor

José Luis Botana Suárez

Director del Postgrado de Medicina Interna

Elizabeth Hernández Maurice

Coordinadora del Postgrado de Medicina Interna

Douglas José Angulo Herrera

Asesor estadístico

DEDICATORIA

A Dios, por brindarnos la existencia y la sabiduría para usar nuestros conocimientos en función de la mejoría y cura de nuestros pacientes.

A mis padres, por su amor y perseverancia a lo largo de la vida en la formación de seres de bien que buscan el progreso y la excelencia.

A mi esposo, por su apoyo y amor incondicional.

A mi hermano Eduardo, a mis tíos y primos, por enseñarme que con determinación y firmeza se logran los objetivos.

A nuestros docentes, que formaron nuestra especialidad, en particular al Dr. José Luis Botana.

A mi abuela Olga y a mi hijo Manuel Ignacio, dedico mi esfuerzo y amor a mi profesión plasmado en este trabajo. Gracias a todos por pertenecer a mi vida.

Belkis Johana Menoni Blanco

Dedicado a Dios y mi familia, en especial, a mis padres que han forjado en mi vida las enseñanzas y los valores que han encaminado mi formación.

A nuestros docentes y pacientes que hacen de la Medicina Interna una noble y grata profesión.

Mariela Merary Palma Gómez

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|-----------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| MÉTODOS | 18 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN | 28 |
| AGRADECIMIENTOS | 31 |
| REFERENCIAS | 32 |
| ANEXOS | 35 |

Infección por VIH en pacientes masculinos: Concentración de prolactina sérica como biomarcador en la respuesta inmunológica del tratamiento antirretroviral

Belkis Johana Menoni Blanco. CI 17.752.610. Sexo: Femenino, e-mail: belkis_mb@yahoo.es. Telf: 0412-9569912/0212-2433304. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialización en Medicina Interna.

Mariela Merary Palma Gómez. CI 18.020.841. Sexo: Femenino, e-mail: marielapalma182@gmail.com. Telf: 0414-1407782/0212-4842238. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialización en Medicina Interna.

Tutor: **José Luis Botana Suárez.** C.I. Sexo: Masculino, e-mail: jbotana@gmail.com. Telf: 0412-3920273/0212-5782986. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Medicina Interna.

Co-tutor: **Judith Josefina Pérez Ojeda.** CI 4.587.573. Sexo: Femenino, e-mail: juperez@usb.ve. Telf: 0414-9026375/0212-7302709. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Magister en Medicina Interna.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los niveles de prolactina sérica y correlacionarlo con los linfocitos T CD₄₊ y carga viral antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes hombres infectados por VIH con el propósito de determinar si es posible emplearlo como un biomarcador sustituto en el seguimiento de la efectividad de tratamiento. Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental y prospectivo con 50 pacientes masculinos con infección por VIH, que acudieron al Hospital Universitario de Caracas en los meses de enero a septiembre de 2014, en quienes se determinó el nivel de prolactina sérica, carga viral y linfocitos T CD₄₊ antes y después del tratamiento. Resultados: La mediana de la carga viral disminuyó de 31175 copias/mL a <50 copias/mL (p= 0,002); el promedio de linfocitos T CD₄₊ aumentó de 371 ± 147 células/mm³ a 455 ± 175 células/mm³ (p= 0,001) y el promedio de prolactina sérica aumentó de 7,1 ± 4,0 ng/mL a 8,4 ± 3,7 ng/mL (p= 0,001). No hubo correlación estadística entre el nivel de prolactina sérica con carga viral ni con linfocitos T CD₄₊ previo al tratamiento. Luego del tratamiento no fue posible calcular la correlación entre prolactina y carga viral. Existe una correlación significativa y positiva entre el conteo de linfocitos T CD₄₊ y el nivel de prolactina (r= 0,394; p= 0,038). Discusión: La prolactina podría ser considerada como un biomarcador de respuesta inmunológica en pacientes hombres con VIH posterior al inicio del tratamiento antirretroviral, lo que pudiera tener una implicación médica relevante en estos pacientes.

Palabras claves: Prolactina, Linfocitos T CD4 positivos, VIH, Tratamiento antirretroviral, Marcador biológico.

Male patients infected with HIV: Serum prolactin concentration as a biomarker in the immune response of antiretroviral therapy

ABSTRACT

Objective: To compare serum prolactin levels and correlate with CD₄₊ T lymphocytes and viral load before and after initiation of antiretroviral therapy in male patients infected with HIV in order to determine whether it is possible to use it as a surrogate

biomarker for monitoring the treatment effectiveness. Methods: A quasi-experimental, prospective study was conducted with 50 male patients with HIV infection who attended the University Hospital of Caracas between January and September of 2014, in whom the level of serum prolactin, the viral load and CD₄₊ T lymphocytes was determined before and after treatment. Results: The median viral load decreased from 31175 copies/mL to <50 copies/mL (p= 0.002); the average CD₄₊ T lymphocytes cells increased from 371 ± 147 cells/mm³ to 455 ± 175 cells/mm³ (p= 0.001) and the mean serum prolactin increased from 7.1 ± 4.0 ng/mL to 8.4 ± 3.7 ng/ml (p= 0.001). There was no statistical correlation between the level of serum prolactin with viral load or with CD₄₊ T lymphocytes before treatment. After treatment it was not possible to calculate the correlation between prolactin and viral load. There is a significant positive correlation between CD₄₊ T lymphocytes count and serum prolactin level (r= 0.394; p= 0.038). Discussion: Prolactin could be considered as a biomarker of immune response in male patients after initiation of HIV antiretroviral therapy, which could have a significant medical involvement in these patients.

Keywords: Prolactin, Lymphocytes T CD₄₊, HIV, Highly Active Antiretroviral Therapy, Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es uno de los problemas más relevantes de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2011, existían 34 millones de personas infectadas por VIH a nivel mundial ⁽¹⁾. En los últimos años, la comunidad internacional ha realizado esfuerzos intelectuales, humanitarios y económicos para aumentar la calidad de vida de los pacientes y además disminuir los índices de morbilidad y mortalidad de esta infección ^(2,3).

Hasta la fecha, la infección por VIH no tiene cura definitiva, sin embargo, existe una terapia antirretroviral que consiste en la combinación de drogas que tienen como objetivo disminuir la carga viral de VIH y aumentar los niveles de linfocitos T citotóxicos o linfocitos T CD₄₊, como expresión de mejoría inmunológica posterior a la terapia ⁽¹⁻⁶⁾. Debido a los altos costos que acarrea el seguimiento de estos parámetros, se han estudiado posibles marcadores en el seguimiento terapéutico de estos pacientes, entre los que se encuentra la prolactina sérica^(6,7). La prolactina es un péptido secretado por la adenohipófisis, que además de ser estudiado en mujeres durante el embarazo y lactancia, ha sido objeto de investigación en eventos de estrés y enfermedad en hombres como por ejemplo la infección por VIH; existiendo diversos estudios que intentan explicar su rol en esta enfermedad ⁽⁷⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

Los índices de morbilidad y mortalidad por la infección por VIH son problemas fundamentales en la salud pública mundial. Según la OMS, existe un promedio de 7000 infecciones diarias por VIH, mientras que 1,7 millones de personas murieron a causa del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el año 2011. Se calcula que sólo alrededor de 8 millones de personas reciben tratamiento antirretroviral, lo que constituye alrededor del 55% de la cobertura del estimado de personas que requieren tratamiento ⁽¹⁾.

El tratamiento antirretroviral ha permitido disminuir las cifras de morbilidad, infecciones por SIDA y mortalidad de los pacientes infectados con VIH ^(2,3). El seguimiento

del paciente en tratamiento antirretroviral se encuentra determinado por los niveles de carga viral de VIH y los linfocitos T CD₄₊. La mejoría de estos parámetros condiciona la continuidad y dosis de drogas antirretrovirales ^(4,5).

En los últimos años, se han realizado diversas investigaciones acerca de las alteraciones sistémicas evidenciadas en pacientes antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral, así mismo, se han elaborado estudios que involucran distintos biomarcadores como patrones de mejoría o deterioro del seguimiento del paciente VIH ⁽⁶⁾, entre ellos la prolactina ⁽⁷⁾.

Existen estudios que relacionan la prolactina y la infección por VIH, sin embargo, los actualmente disponibles no han arrojado resultados claros acerca del papel de esta hormona en la infección, sobre todo al compararlo con los marcadores de respuesta habituales como la carga viral y los linfocitos T CD₄₊. Ante lo descrito en la literatura, se plantea la interrogante ¿Será la prolactina sérica un biomarcador de respuesta inmunológica del tratamiento antirretroviral en pacientes masculinos con serología positiva para VIH que acuden a los Servicios de Medicina Interna, Infectología e Inmunología del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre enero y octubre de 2014?. Por lo que se pretende, en este estudio, correlacionar los niveles de prolactina sérica antes y después del inicio de tratamiento antirretroviral con los marcadores de seguimiento convencionales y así determinar su comportamiento ante esta infección.

Justificación e importancia

La infección por el VIH ha sido catalogada como una pandemia y es por esto que distintos países han incrementado sus medidas económicas, sociales y políticas, con la finalidad de prevenir nuevas infecciones, acelerar el diagnóstico oportuno, permitir el acceso al tratamiento antirretroviral y a los marcadores de seguimiento de la infección ^(1,8).

En la actualidad, han sido diversos los estudios que se han realizado en relación al VIH, debido a que es una patología de gran trascendencia mundial, con altos índices de

morbilidad y que acarrea altos costos a los sistemas de salud en todos los continentes. Hasta la fecha, no se ha alcanzado la remisión total de la enfermedad; por lo cual las investigaciones actuales se han enfocado en el control y seguimiento de la infección por VIH y sus complicaciones⁽³⁾.

En el seguimiento del VIH se suele emplear la medición de carga viral y el conteo de linfocitos T CD₄₊^(4,5). Este último, en conjunto a los síntomas relacionados a la infección por VIH, determina el estadio o categoría de la infección y la probabilidad de adquirir enfermedades oportunistas; según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC)⁽⁴⁾.

En los últimos años, han existido investigaciones, que pretenden aplicar ciertos biomarcadores como métodos alternativos en el monitoreo de pacientes con infecciones por VIH con la finalidad de aminorar costos, sin embargo, no han sido concluyentes y se continúan empleando la carga viral y linfocitos T CD₄₊ como los principales marcadores de seguimiento^(5,6). Uno de estos biomarcadores en estudio es la prolactina, no obstante, investigaciones anteriores han reportado resultados en una población reducida de pacientes, por lo cual, se plantea en esta investigación determinar la relación entre niveles de prolactina sérica en pacientes masculinos antes y después del inicio de tratamiento antirretroviral, como posible marcador de monitoreo en pacientes con esta patología⁽⁹⁾. En este estudio se excluiría al sexo femenino, debido a las variaciones fisiológicas de la prolactina en mujeres debido al embarazo y lactancia.

Antecedentes

Las complicaciones y alteraciones fisiopatológicas en pacientes con infección por VIH han sido ampliamente estudiadas, así mismo, han sido estudiados los efectos del tratamiento antirretroviral en distintos sistemas^(8,9). Dentro de las alteraciones fisiopatológicas han sido descritas modificaciones metabólicas y endocrinológicas como la dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipergonadismo e hiperprolactinemia⁽¹⁰⁾.

Hay estudios que evidencian que la prolactina no sólo se produce en la adenohipófisis sino que también es secretada por tejidos extra-pituitarios como linfocitos T, manteniendo un efecto inmunomodulador tanto celular como humoral. Los mecanismos que controlan la secreción de prolactina en tejidos no pituitarios son hasta la fecha desconocidos ^(11,12). Estudios en animales y humanos reportan que la prolactina estimula la proliferación de células y la progresión del ciclo celular de los linfocitos T y B, a través de su unión al receptor de prolactina. Además se encuentra considerada como una hormona anti-apoptótica ^(13,14).

La mayor influencia hipotalámica en las células lactotrópicas está constituida por los factores inhibidores de la prolactina, el mayor de estos, la dopamina. Esta última actúa sobre los receptores dopaminérgicos tipo 2 ó D₂ ^(13,14). Hay estudios en pacientes críticos infectados con VIH donde se evidencia la disminución de la respuesta de linfocitos humanos posterior a la infusión de dopamina, debido a la regulación negativa por la propia síntesis de dopamina intralinfocitaria ⁽¹⁵⁾. Algunos estudios han sugerido, la disminución de los niveles de dopamina y el aumento de prolactina en líquido cefalorraquídeo en hombres infectados con VIH, como expresión de un mecanismo de adaptación de supervivencia celular ^(14,16).

Parra y colaboradores, publicaron un estudio con 34 pacientes, sobre el efecto de la prolactina sobre los linfocitos T en pacientes con VIH, concluyendo que el porcentaje de células apoptóticas en los hombres infectados por el VIH es inverso a los niveles de linfocitos TCD₄₊ y a los niveles de prolactina sérica ^(14,16).

Por otro lado, Graff y colaboradores, estudiaron la diferencia de niveles de prolactina entre individuos con SIDA y hombres seronegativos (que se relacionan sexualmente con hombres) para infección por VIH, y encontraron que en los primeros, los niveles de prolactina son más altos. Graff y colaboradores sugirieron que este efecto se debía a la activación linfocítica y que estos hallazgos pudieran tener significado en el pronóstico y tratamiento de pacientes con SIDA ⁽¹⁷⁾.

A partir de estas investigaciones, se han realizado otros estudios que pretendieron relacionar los niveles de prolactina con la carga viral de VIH. Un estudio argentino realizado con 46 pacientes con VIH, hombres y mujeres, demostró que la hiperprolactinemia es un

hallazgo significativo en los pacientes estudiados (VIH y SIDA versus grupo control), mientras que estos niveles no se correlacionan con la carga viral ⁽¹⁸⁾.

Por su parte, Collazos y colaboradores, demostraron en un grupo de 192 pacientes hombres infectados por VIH en estables condiciones, la asociación entre hiperprolactinemia y altos niveles de linfocitos T CD₄₊, mientras que no encontraron relación con carga viral ⁽⁹⁾.

A pesar de que en la literatura hay evidencia de la posible relación entre niveles de prolactina, carga viral y linfocitos T CD₄₊ en pacientes VIH, estos estudios tienen metodologías de investigación diferentes. Algunos de estos incluyen pacientes de uno y otro sexo, infectados o no con infecciones oportunistas, carga viral de VIH y conteo de linfocitos CD₄₊ medidos en distintas etapas del tratamiento antirretroviral y con poblaciones menores a 150 pacientes.

Marco Teórico

Virus de inmunodeficiencia humana y el sistema endocrino

El VIH y el SIDA, pueden afectar directa y indirectamente todos los órganos del sistema endocrino, condicionando anomalías metabólicas y la producción de hormonas ⁽⁹⁾. Estudios recientes sobre la relación entre el VIH y el sistema endocrino explican la vulnerabilidad tanto en etapas tempranas como tardías de la enfermedad, bien sea por la propia enfermedad o por la presencia de procesos infecciosos y neoplásicos ⁽¹⁰⁾.

Se ha demostrado la asociación entre hiperprolactinemia y VIH, lográndose encontrar un aumento de los niveles de prolactina en pacientes con reciente diagnóstico. La prolactina interactúa con el sistema inmune y de hecho, se cree que tiene un importante rol inmunomodulador en la presencia de un proceso linfoproliferativo. El uso de la terapia antirretroviral de gran actividad ha mejorado dramáticamente el estado inmunológico de los pacientes con VIH y ha sido asociado con múltiples efectos adversos que incluyen diversas alteraciones metabólicas ^(11,12).

Prolactina

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada principalmente por células especializadas de la hipófisis anterior denominada lactotropas. El nombre de esta hormona se debe a las observaciones en un extracto de glándula hipofisaria de bovino y su capacidad de promover la lactancia en conejos ⁽¹⁸⁾. Posteriormente, se demostró que la prolactina participaba en el desarrollo de la glándula mamaria y en la producción de las proteínas de la leche en el embarazo y en el posparto. Actualmente, se conocen más de 300 acciones biológicas de la prolactina que no están relacionadas con la lactancia o el área reproductiva, sino también con la homeostasis del organismo. Por otra parte, la síntesis y secreción de la prolactina no están limitadas a la hipófisis anterior, ya que diversas estirpes celulares tienen esa capacidad, entre ellas las células del sistema inmunológico, en donde la prolactina lleva a cabo acciones autocrinas y paracrinas ^(11,12,18)

En el sistema inmunológico, la prolactina ejerce efectos paracrinos y autocrinos y ha sido relacionada con algunos procesos de autoinmunidad. Actualmente la prolactina es considerada no sólo como una hormona, sino también como una citocina ^(11,12,18).

Síntesis de prolactina por las células del sistema inmunológico

El sistema inmunológico está conformado por distintos tipos de células que provienen de una célula progenitora común o célula madre. Esta célula es generada en la médula ósea y posteriormente, en la misma médula o bien en el timo, sufre procesos de diferenciación que dan origen a distintas estirpes celulares con características y funciones específicas. Dentro de estas estirpes celulares se encuentran las células mononucleares, que se caracterizan por tener un solo núcleo. Los linfocitos T, los linfocitos B y los monocitos forman parte de este grupo celular. Los linfocitos son células que se pueden encontrar tanto en la circulación como en los tejidos donde maduran o se activan como el bazo o los nódulos linfáticos ⁽¹⁸⁾.

Diversos informes en la literatura demuestran que los linfocitos son sitio de síntesis de la prolactina. Los primeros estudios realizados sobre este tópico, demostraron que la adición

de anticuerpo anti-prolactina inhibía la proliferación de los linfocitos T y B en ratas ^(11,12,18). Debido a que este efecto se encontró en ausencia de suero en el medio de cultivo y que además era revertido por la adición de prolactina exógena, se sugirió que una molécula parecida a la prolactina era producida por los linfocitos y afectaba la progresión de su ciclo celular. Otros autores, observaron la presencia de una molécula en el medio de cultivo de esplenocitos murinos (linfocitos obtenidos de bazo) que inducía actividad biológica en la línea celular, que es dependiente de prolactina para su proliferación, y cuyo efecto fue revertido en presencia de anticuerpo anti-prolactina. Estos hallazgos, que sugerían a los linfocitos como el origen de una molécula con propiedades de inmunorreactividad y actividad biológica similares a la prolactina hipofisaria, se reforzaron con análisis de hibridación *in situ* que revelaron la expresión del transcrito del gen o ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la prolactina en diferentes tejidos linfocitarios ⁽¹⁸⁾. El análisis por Northern-blot, realizado en una línea de linfoblastos de células B demostró la presencia del ARNm de la prolactina que fue detectado con una secuencia de ácido desoxiribonucleico (ADN) complementario y la prolactina humana, así mismo, los mecanismos que regulan la expresión del gen de la prolactina de origen linfocitario aún no han sido determinados ^(11,18). El transcrito de la prolactina se expresa constitutivamente en los linfocitos y se extiende 150 bases más hacia su región 5' que el transcrito de la hipófisis. Esto es debido a la presencia de un exón adicional no codificante que se encuentra hacia el extremo 5' (exón 1a) y es idéntico a la secuencia de ADN de cadena presente en otros tejidos extrahipofisarios, como la decidua placentaria ⁽¹⁸⁾.

La dopamina es el inhibidor más importante de la síntesis de la prolactina hipofisaria y sus acciones son mediadas por la disminución del contenido intracelular de adenosin monofosfato cíclico (AMPc), cuyo efecto primario se encuentra localizado a nivel de la regulación de la actividad transcripcional de Pit-1 de la prolactina ⁽¹⁸⁾.

En los linfocitos, los reguladores conocidos de la síntesis de la prolactina hipofisaria como los estrógenos, el péptido intestinal vasoactivo, la hormona liberadora de tirotrópina y los agonistas de los receptores D₂ de la dopamina como la bromocriptina, no modifican la expresión del gen de la prolactina. Por el contrario, la dexametasona y la ciclosporina inhiben

la expresión de la prolactina linfocitaria, y el ácido retinoico la estimula, observándose algunas de estas acciones también en la hipófisis ⁽¹⁸⁾.

Acciones de la prolactina en el sistema inmunológico

Estudios comparativos de la secuencia de receptores de membrana condujeron a la identificación de una familia de receptores que se denominó familia de receptores para citocinas clase 1. En esta familia están incluidos el receptor de la prolactina, la gonadotropina coriónica, la leptina y algunas interleucinas como la interleucina 2 (IL-2), la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 6 (IL-6), entre otros. Estos receptores contienen secuencias de aminoácidos altamente conservadas en sus dominios intra y extracelular. La prolactina actúa sobre las células blanco a través de la unión con sus receptores de membrana específicos. Las citocinas son proteínas que se distinguen por compartir diversas características como: participar en las respuestas inflamatoria e inmunitaria, son sintetizadas por múltiples tipos celulares y son pleiotrópicas. Es por eso que se emplean como marcadores en procesos inflamatorios ⁽¹⁹⁾.

La prolactina participa activamente sobre la proliferación celular en diversos tejidos como la glándula mamaria, la próstata y el páncreas. La utilización de anticuerpos contra la prolactina ha puesto de manifiesto que también el sistema inmunológico es blanco para los efectos mitogénicos que produce la prolactina. Este anticuerpo inhibe específicamente la proliferación de células linfoides en presencia, tanto de mitógenos específicos de células B y T, como de citocinas tales como la IL-2 y la IL-4, que actúan como factores de crecimiento la prolactina actúa como un agente mitogénico o comitogénico aumentando la eficacia de lectinas y citocinas en la estimulación de la proliferación de los linfocitos. La proliferación de esta línea celular es sensible a hormonas lactogénicas e interleucinas y de hecho, es ampliamente utilizada para evaluar tanto la actividad biológica de la prolactina como los mecanismos implicados en la acción de la prolactina en los linfocitos T. De tal forma, que la prolactina tiene un papel importante en la mitosis de los linfocitos, ya sea de manera autocrina o paracrina ⁽¹⁹⁾.

La prolactina también está implicada en funciones del sistema inmunológico como la diferenciación celular y la expresión de distintos factores. Por ejemplo, durante la diferenciación de las células natural killers (NK), la prolactina se expresa y es requerida para conducir a una respuesta asesina inducida por linfocinas (LAK) ⁽¹⁹⁾. Además, la prolactina, en concentraciones fisiológicas, colabora con el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) en la promoción de la diferenciación de monocitos circulantes a células dendríticas y aumenta la efectividad de la presentación del antígeno por estas células induciendo la síntesis de receptores para el GM-CSF. En los granulocitos, los linfocitos y el endometrio, la prolactina induce la transcripción del gen del factor de transcripción regulador del interferón (IRF-1), que es un regulador importante de la diferenciación y la maduración de los linfocitos T y B. Así mismo, en los granulocitos, la prolactina regula la síntesis de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS), enzima que produce óxido nítrico que media la respuesta inmunológica y la inflamación. La prolactina también estimula la síntesis de la IL-2 y su receptor en esplenocitos y timocitos, además de colaborar en las acciones de la IL-2 e IL-12 estimulando la síntesis de IFN en los linfocitos T y en las células NK. Algunos estudios han sugerido que la prolactina contribuye en la actividad hematopoyética y en el desarrollo y mantenimiento del tejido óseo. Otra de las acciones de la prolactina consiste en mediar el tránsito de inmunoglobulina A (IgA) a través del epitelio celular durante el desarrollo de la glándula mamaria ⁽¹⁹⁾.

La prolactina es considerada un agente antiapoptótico en los sistemas reproductor e inmunológico. La prolactina previene la apoptosis inducida por el óxido nítrico y la dexametasona en la línea celular Nb2 y modula tanto la expresión de genes implicados en la apoptosis (bax y bcl-2), como la activación de la caspasa. La prolactina tiene un papel fisiológico importante en el mantenimiento de la supervivencia y funcionalidad del sistema inmunológico en estados de estrés, en los que tanto las concentraciones de prolactina como de glucocorticoides se elevan, pero sus funciones se contrarrestan, ya que la prolactina previene la apoptosis inducida por los glucocorticoides en los linfocitos. Así, la prolactina puede ser considerada como un modulador de la supervivencia celular. En resumen, la prolactina participa en la respuesta inmunitaria teniendo como blanco diferentes células del sistema inmunológico, se sintetiza en distintos tipos celulares y ejerce diversas acciones uniéndose a

receptores específicos que pertenecen a la familia de receptores para citocinas ⁽¹⁹⁾. Además, la prolactina colabora en sus acciones con otras citocinas, siendo estas acciones redundantes. Estas características conducen a considerar a la prolactina como una citocina ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Prolactina y autoinmunidad

En este sentido la prolactina es una citocina que promueve la respuesta inmunológica de tipo celular, ya que estimula tanto la secreción de IL-2 con la consecuente activación de los macrófagos, como la síntesis de interferón en las células NK y en los linfocitos T. La coexistencia de la secreción aumentada de prolactina linfocitaria y el VIH se podría explicar como un mecanismo de regulación y equilibrio entre las respuestas humoral y celular, siendo esto benéfico para los pacientes con VIH. Así mismo, el deterioro de la enfermedad cuando las concentraciones circulantes de prolactina son significativamente mayores pudiera deberse a un desequilibrio entre la respuesta celular y humoral inclinándose hacia la respuesta celular, facilitando el cambio de isotipo de anticuerpos IgM autoanticuerpos patogénicos de tipo IgG₂. Diversas observaciones apoyan esta suposición, ya que los estados de hiperprolactinemia se asocian con el deterioro de la función citotóxica dada por los linfocitos Tc (CD₈₊) ⁽¹⁹⁾.

Virus de inmunodeficiencia humana y el inicio de terapia antirretroviral

Actualmente se realizan avances rápidos con respecto al desarrollo e implementación de tratamiento antirretroviral combinado, el cual ha transformado el cuidado de los pacientes infectados con VIH. En países desarrollados, se observa una disminución de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH de tal forma de considerarse actualmente una enfermedad crónica la cual puede ser controlada ⁽²⁰⁾. Desde la aprobación del fármaco “Zidovudina” en 1987 por parte CDC de Estados Unidos, se han desarrollado múltiples fármacos cuyo mecanismo de acción está dirigido a fases críticas del ciclo de replicación del VIH, entre ellas la entrada, la transcripción reversa, la integración y el procesamiento proteolítico ⁽²⁰⁾.

Los grupos de fármacos para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana son:

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa

Bloquean la transcriptasa reversa, o también llamada, ADN polimerasa dependiente de ARN que es la encargada de sintetizar ADN viral a partir del ARN del VIH. Fueron los primeros antirretrovirales en utilizarse en la práctica clínica y todos son análogos de nucleótidos nativos y casi todos ellos carecen de un grupo 3'-OH en su anillo de ribosa, lo cual previene la adición de nucleótidos a la cadena de ADN viral, evitando la síntesis de ADN viral. Entre los fármacos de este grupo se encuentran: Zidovudina, Stavudina, Didanosina, Lamivudina, Emtricitabina, Abacavir y Tenofovir ⁽²⁰⁾.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

Son inhibidores no competitivos de la transcriptasa reversa, induciendo cambios conformacionales y reduciendo su actividad, son específicos del VIH-1 y carecen de actividad en el VIH-2. Dentro de este grupo se encuentran: Nevirapina, Efavirenz, Delavirdine y Etravirine ⁽²⁰⁾.

Inhibidores de proteasa

Inhiben la función de la aspartil proteasa, la cual se encarga de la ruptura de los precursores de las proteínas gag y gag-pol en células infectadas responsables de la formación de la transcriptasa reversa y la integrasa. Entre estos: Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Tipranavir y Darunavir ⁽²⁰⁾.

Inhibidores de entrada

Son fármacos que se unen o bloquean a la proteína gp-41 o al CCR5 impidiendo la entrada del virus a la célula. Entre este grupo tenemos el Enfuvirtide y el Maraviroc ⁽²⁰⁾.

Inhibidores de integrasa

Son inhibidores de la replicación del VIH 1 y 2 mediante bloqueo de la integrasa responsable de catalizar tanto el procesado de ADN viral y la transferencia del mismo al genoma de la célula. Dentro de este grupo se encuentra el Raltegravir ⁽²⁰⁾.

Inicio de tratamiento antirretroviral

Las recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral son: historia de enfermedad que define SIDA, enfermedad por VIH sintomática, contaje de linfocitos T CD₄₊ menor a 350 células/mm³, mujer embarazada con infección por VIH, nefropatía asociada a VIH, co-infección por virus de hepatitis B cuando ésta amerite tratamiento. Adicionalmente, se puede considerar iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes con contaje de linfocitos T CD₄₊ mayor de 350 células/mm³ que tengan alguno de las siguientes consideraciones: ARN HIV mayor de 100000 copias/ml, o descenso de contaje de CD₄₊ en 100 células/mm³ al año, o alto riesgo de enfermedad cardiovascular, o co-infección por virus de hepatitis C ^(20,21).

Adherencia al tratamiento antirretroviral

La adherencia al tratamiento antirretroviral es un factor decisivo para el éxito de la terapéutica en pacientes con VIH. Aunque no existen criterios establecidos linealmente para su definición, en los últimos años los documentos de la OMS y otros estudios, han realizado el consenso de incorporar en este concepto el compromiso activo y voluntario del paciente en su tratamiento y tomar en cuenta los factores que influyen en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral. En el año 2004, la OMS publica que la adherencia depende del grado de compromiso del paciente en la toma de la terapia antirretroviral, cumplir un régimen alimentario adecuado y realizar cambios en los estilos de vida, a diferencia del cumplimiento u observancia, en donde el paciente no siempre participa en la elección del tratamiento ⁽²¹⁾.

El control de la replicación viral depende de múltiples factores pero la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico relacionándose con mala respuesta al tratamiento, origen de cepas resistentes ante niveles sub-terapéuticos, reconstitución inmune y mayor riesgo de mortalidad ^(22,23). Estudios sobre los primeros tratamientos combinados, basados en inhibidores de proteasas evidenciaron que la máxima eficacia requería una adherencia de más del >95% al tratamiento ⁽²⁴⁾. Estudios recientes sugieren que con niveles menores se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos en regímenes basados en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de proteasas repotenciados, especialmente en pacientes que consiguen viremias indetectables ⁽²⁵⁾. Estos estudios revelan que es importante tanto el porcentaje de dosis omitidas como los patrones de adhesión subóptima. Las interrupciones de tratamiento de más de dos días de omisión de la toma fármacos presentan mayor repercusión en la respuesta viral que la omisión ocasional de dosis. Existe evidencia que muestra que entre un 20% y un 50% de pacientes bajo tratamiento antirretroviral presentan una adherencia inadecuada ⁽²⁶⁾.

Prolactina en VIH

La hiperprolactinemia es una de las alteraciones metabólicas evidenciadas en pacientes con VIH con o sin tratamiento antirretroviral ^(10,17). En vista de que la prolactina se ha catalogado como una hormona anti-apoptótica, se han hecho estudios que relacionan si los niveles de prolactina aumentan a medida que avanza la enfermedad con VIH ^(13,14). Existen estudios en pacientes críticos infectados con VIH donde se evidencia la disminución de los niveles de dopamina y el aumento de prolactina con el consecuente aumento de células apoptóticas ^(14,16).

Bajo esta premisa, reportes publicados han presentado asociación entre hiperprolactinemia y altos niveles de linfocitos T CD₄₊, mientras que no encontraron relación con carga viral ⁽¹⁸⁾.

Objetivos generales y específicos

Objetivo general

Comparar los niveles de prolactina sérica antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes hombres infectados por VIH (no SIDA) como marcador sustituto en el seguimiento de la efectividad de tratamiento.

Objetivos específicos

1. Determinar niveles de prolactina sérica en pacientes hombres infectados por VIH (no SIDA) antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral.

2. Correlacionar los niveles de prolactina sérica con los niveles de carga viral y conteo de linfocitos T CD₄₊ antes del inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes hombres infectados por VIH.

3. Correlacionar los niveles de prolactina sérica con los niveles de carga viral y conteo de linfocitos T CD₄₊ después de 6 semanas del inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes hombres infectados por VIH.

4. Determinar si el nivel de prolactina sérica pueden ser empleado como biomarcador de mejoría en la infección por VIH luego del inicio del tratamiento antirretroviral.

Hipótesis de la investigación

El nivel de prolactina sérica en pacientes masculinos con infección por VIH (no SIDA) es mayor después del inicio de la terapia antirretroviral en comparación al obtenido sin el tratamiento antirretroviral.

Aspectos éticos

La investigación se realizó con pacientes que expresaron voluntariamente su deseo de participación tanto en el inicio como transcurso del proyecto, de manera escrita mediante consentimiento informado. Así mismo, se empleó un formato de recolección de datos, previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas, en donde se garantizaba la confidencialidad del sujeto, tal como lo expresan los principios de la Declaración de Helsinki. Así mismo, la investigación no involucró ganancias materiales o intervención terapéutica distinta a la indicada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) asignado para tratamiento de infección por VIH que indicó el médico infectólogo de cada caso estudiado.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio cuasiexperimental y prospectivo; en vista de que se compararan variables antes y después de una intervención terapéutica, que no fueron introducidas por el investigador.

Población y muestra

La población estuvo constituida por pacientes masculinos con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral y no SIDA, que acudieron a la consulta del Servicio de Medicina Interna, Inmunología e Infectología del Hospital Universitario de Caracas.

Tomando en cuenta que en Caracas se presenta una estadística realizada para el año 2008, de un estimado de prevalencia anual de 41/ 100.000 casos de VIH, se tomó una muestra representativa de 50 pacientes (que corresponde a un intervalo de confianza de 95%) que acudieron a la consulta de Medicina Interna e Infectología del Hospital Universitario de Caracas incluyendo Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela

Se realizó una prueba piloto al cabo de tres semanas al inicio de investigación, para determinar si la muestra obtenida en ese período es comparable a la muestra que se pretende sea estadísticamente significativa durante todo el período de recolección de la muestra.

Criterios de inclusión

Los casos estuvieron constituidos por pacientes masculinos adultos entre 18-50 años, con diagnóstico serológico de infección por VIH, sin tratamiento antirretroviral, con conteo de linfocitos T CD₄₊ mayor a 200 células, con reporte de carga viral, que se encontraron en plan de inicio de tratamiento antirretroviral indicado por médico infectólogo, que manifestaron su deseo de participar de forma voluntaria y previa descripción del estudio.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio pacientes con conteo de linfocitos T CD₄₊ menor a 200 células, inmunosuprimidos por otras causas o pacientes con SIDA, con uso de metoclopramida endovenosa u oral y otras drogas como bloqueantes dopaminérgicos, antihistamínicos, psicofármacos y con alteraciones endocrinológicas documentadas u otras causas de hiperprolactinemia en hombres (como hipogonadismo, prolactinomas, adenomas, tumores hipofisarios o selares, cirugía torácica, traumatismos, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, etc).

Procedimientos

Fueron seleccionados 50 pacientes que acudieron a la consulta u hospitalización del Servicio de Medicina Interna, Instituto de Inmunología y del Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre enero y septiembre de 2014, que cumplieron con los criterios de inclusión del proyecto y que expresaron su deseo de participar en el estudio mediante consentimiento informado.

Se procedió a la aplicación del instrumento de recolección de datos y se realizó la toma de muestra de sangre completa (aproximadamente 5cc) en tubo no heparinizado para la medición de prolactina sérica antes de la primera toma del tratamiento antirretroviral. Esta toma se efectuó en condiciones ideales para el paciente en la que no existían factores de estrés (sin evidencia de alteración de ánimo o agitación), posterior a reposo de 5 minutos en sedestación. Se congelaron las muestras en refrigerador para su medición en un mismo momento, con la finalidad de descartar la variabilidad intermuestral.

Posteriormente los pacientes fueron contactados seis (6) semanas posterior al inicio del tratamiento antirretroviral, con la finalidad de extraer una muestra de sangre completa (aproximadamente 5cc) en tubo no heparinizado para la medición de prolactina sérica. Esta muestra se tomó en condiciones ideales para el paciente en la que no existieron factores de estrés (paciente en sedestación, sin evidencia de alteración de ánimo o agitación). Las

muestras se procesaron en el Laboratorio del Hospital Universitario de Caracas, en el área de Procesamiento de Pruebas Endocrinológicas, a través de inmunoquimioluminiscencia en un equipo automático UNICEL DXI 800®, con tubos primarios de suero seco o con gel, siendo el tiempo de procesamiento de 30 minutos. Para evitar sesgos de resultados, se tomó en cuenta el Efecto Hook posible en aquellos pacientes con macroadenomas como posibles falsos negativos. Se solicitaron los niveles de carga viral a las 6 semanas y conteo de linfocitos CD₄₊ en un lapso de tres meses comprendidos desde la primera toma del tratamiento (en cuanto lo estime el médico infectólogo). No se tomó la segunda medición en aquellos sujetos que cumplieron con alguno de los criterios de exclusión durante el transcurso de las seis (6) semanas.

Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de la información pertinente para la elaboración de la investigación se diseñó un formato adecuado, el cual fue elaborado por los investigadores, permitiendo la agrupación y recolección de los datos, así como la agilización de la tabulación para el posterior análisis de los mismos (Apéndice A).

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas: edad, linfocitos T CD₄₊ y prolactina; en el caso de la carga viral se calculó la mediana y se identificó los valores mínimo y máximo de la serie de datos. Los contrastes entre los valores de inicio de la terapia antirretroviral y la finalización de ésta, se aplicó la prueba no paramétrica W de Wilcoxon; la correlación de la prolactina respecto a linfocitos T CD₄₊ y carga viral se evaluó mediante el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 11.

Recursos humanos y materiales

El recurso humano estuvo constituido por los autores del proyecto y pacientes que participaron de manera voluntaria expresado mediante consentimiento informado en la

investigación. Para la realización del proyecto se requirieron los siguientes materiales: jeringas para extracción de la muestra, tubos de ensayo tapa roja (sin heparinizar) para recolectar la muestra y reactivo para la medición de prolactina sérica. Los recursos empleados para el procesamiento del nivel de prolactina sérica fueron otorgados por el Laboratorio Principal del Hospital Universitario de Caracas, a través de la aprobación por parte del Adjunto Docente de la Dirección de la institución.

RESULTADOS

El estudio se realizó en un total de 50 pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión. El número de determinaciones de prolactina fueron dos por cada paciente, separadas por un intervalo de 6 semanas contadas a partir del inicio del tratamiento antirretroviral. Además de prolactina, se evaluaron otros parámetros como carga viral y linfocitos T CD₄₊ previo y posterior a dicho tratamiento. La edad media de los pacientes fue de 28,94 años (IC 95% 22,76 a 35,11 años), siendo el valor mínimo de edad de 19 años y el máximo de 50 años, como se evidencia en la tabla 1.

Tabla 1.
Distribución demográfica por edad de los pacientes (años)

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-------------|----|--------|--------|-------|------------|
| Edad (años) | 50 | 19 | 50 | 28,94 | 6,172 |

En la tabla 2, se muestran los resultados estadísticos previo y posterior a 6 semanas de tratamiento antirretroviral, todos fueron significativos; la mediana de carga viral previo al tratamiento fue 31175 copias/mL y posterior a éste, de menos de 50 copias/mL (carga viral indetectable); en el caso del conteo de linfocitos T CD₄₊, la media antes de la terapia antirretroviral fue de 371 ± 147 células/mm³, posterior a ésta de 455 ± 175 células/mm³. En el caso de la prolactina sérica, previo al tratamiento la media fue de $7,1 \pm 4,0$ ng/mL y posterior a éste de $8,4 \pm 3,7$ ng/mL. Estas variaciones se encuentran representadas en los gráficos 1, 2 y 3.

Tabla 2.
Variación de carga viral, CD4 y prolactina al inicio y posterior al tratamiento.

| Variables | Inicio | Final | P |
|--|----------------------|---------------|-------|
| N | 50 | 50 | - |
| Carga viral (copias/ml) ^(*) | 31175 (650 - 666939) | 50 (50 - 50) | 0,002 |
| Linfocitos T CD ₄₊ (cel/mm ³) ^(**) | 371 ± 147 | 455 ± 175 | 0,001 |
| Prolactina (ng/mL) ^(**) | $7,1 \pm 4,0$ | $8,4 \pm 3,7$ | 0,001 |

^(*) Valores expresados como mediana (mínimo - máximo).

^(**) Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Gráfico 1.
Variación de carga viral previo y posterior al tratamiento.

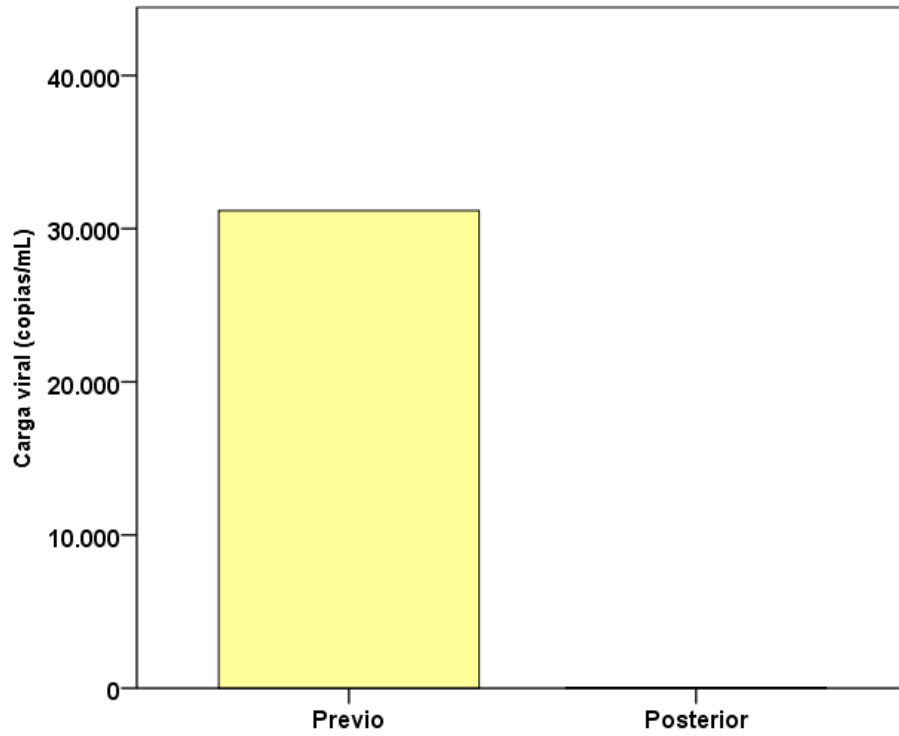


Gráfico 2.
Variación de linfocitos T CD₄⁺ previo y posterior al tratamiento.

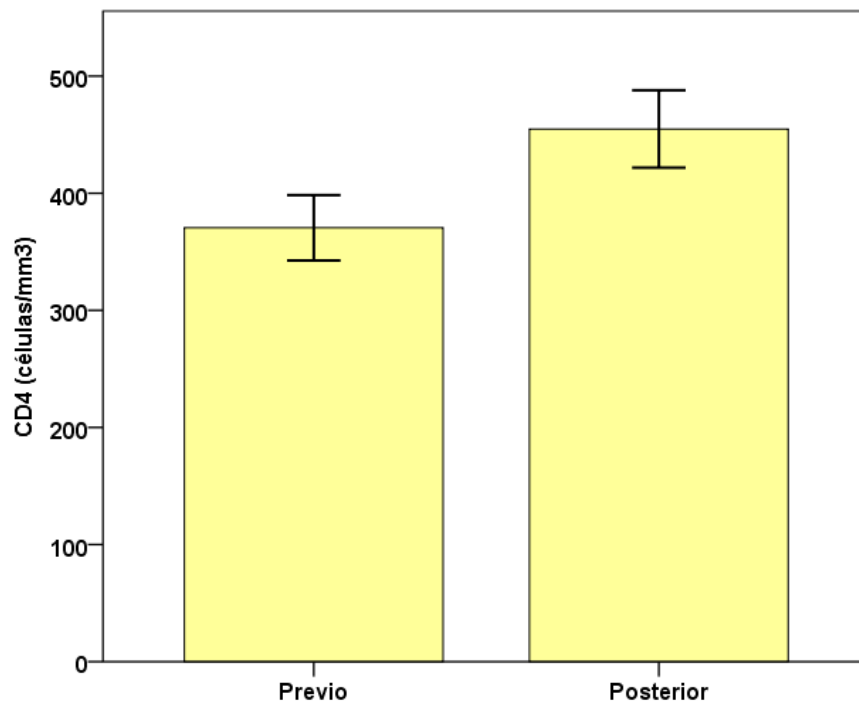
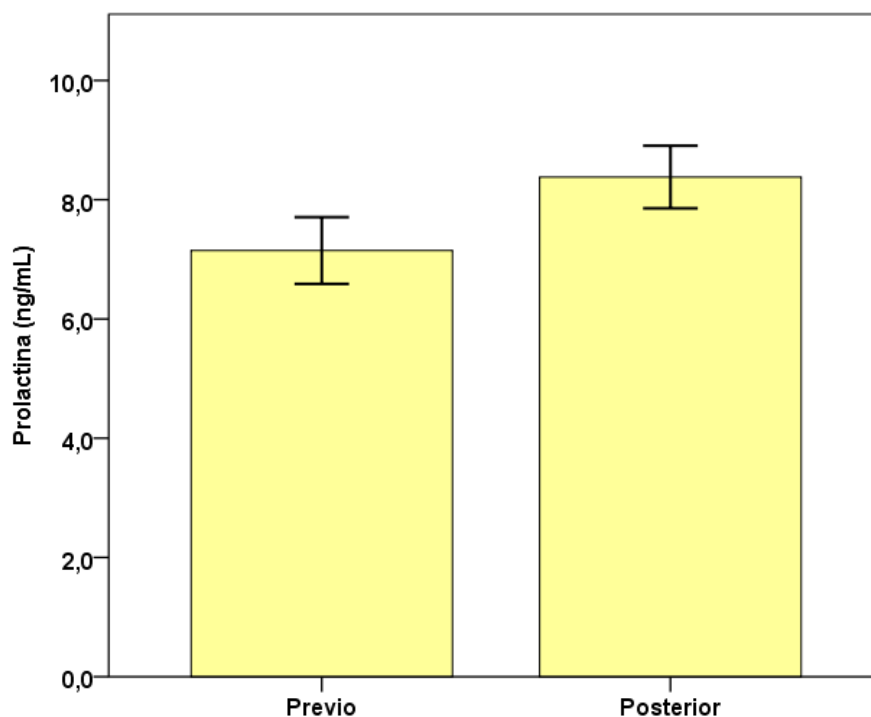


Gráfico 3.
Variación de la prolactina previo y posterior al tratamiento.



Tomando en cuenta que los valores normales de prolactina sérica en hombres son 1,5 a 18 ng/mL⁽⁹⁾, se encontró que sólo un paciente tenía una concentración de prolactina sérica por debajo del límite inferior de normalidad antes del inicio de la terapia, mientras que sólo uno tuvo prolactina elevada antes del inicio de la misma. Por su parte, todos los pacientes tuvieron una concentración de prolactina sérica dentro de los parámetros de la normalidad posterior a 6 semanas del tratamiento antirretroviral, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3.
Distribución de pacientes según niveles de prolactina previo y posterior al tratamiento antirretroviral.

| Nivel de prolactina | Pacientes previo (N= 50) | Pacientes posterior (N= 50) |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <1,5 ng/mL | 1 | 0 |
| 1,5-18 ng/mL | 48 | 50 |
| >18 ng/mL | 1 | 0 |

En la tabla 4, se muestran los coeficientes de correlación de la prolactina respecto a carga viral y nivel de linfocitos T CD₄₊ antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral. Se evidencia que previo a la terapia no hubo correlación entre la prolactina con carga viral ($r = 0,111$; $p = 0,444$) ni con el conteaje de linfocitos T CD₄₊ ($r = 0,091$; $p = 0,528$). Estos datos se encuentran representados en los gráficos 4 y 5.

Tabla 4.
Coefficientes de correlación de rho de Spearman de prolactina, carga viral y linfocitos T CD₄₊.

| Variables | Previo | | Posterior | |
|-------------------------------|--------|-------|-----------|-------|
| | R | P | r | P |
| Carga viral | 0,111 | 0,444 | - | - |
| Linfocitos T CD ₄₊ | 0,091 | 0,528 | 0,394 | 0,038 |

Gráfico 4.
Relación entre concentración de prolactina y carga viral previo al tratamiento.

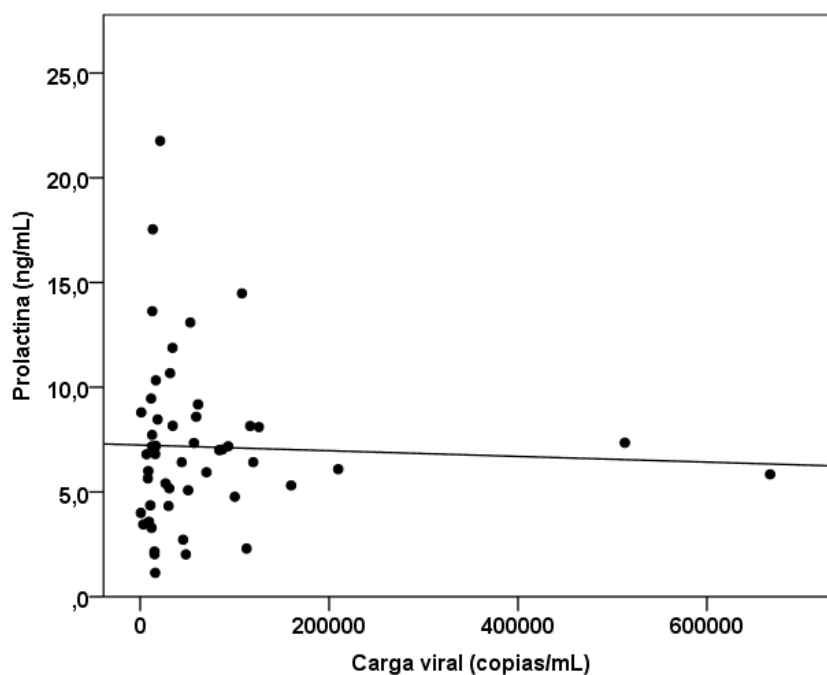
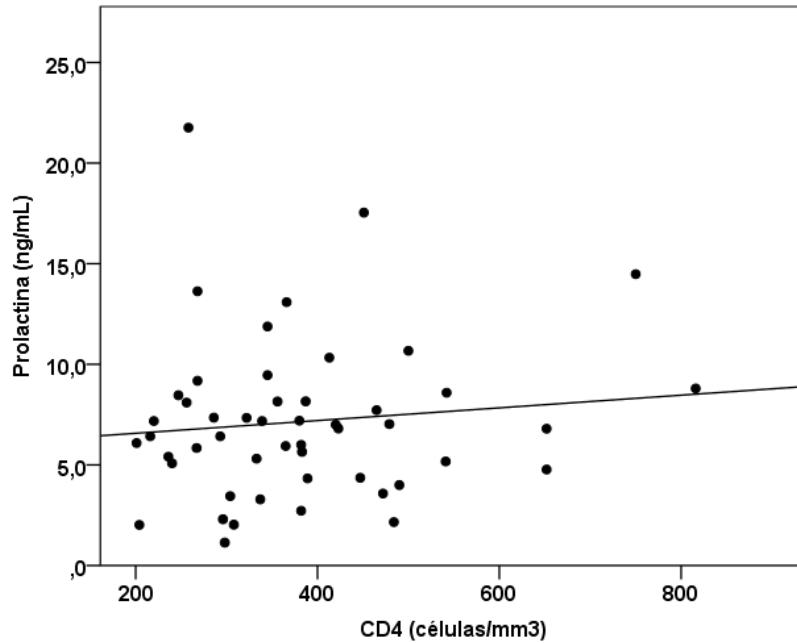


Gráfico 5.
Relación entre concentración de prolactina y linfocitos T CD₄₊ previo al tratamiento.



Posterior al tratamiento, por ser la carga viral menor a 50 copias/mL en todos los pacientes, no fue posible calcular la correlación entre prolactina y carga viral (se considera este datos como una constante), en cambio, se halló una correlación positiva y significativa entre conteaje de linfocitos T CD₄₊ y prolactina sérica ($r = 0,394$; $p = 0,038$), como se observa en los gráficos 6 y 7.

Gráfico 6.
Relación entre concentración de prolactina y carga viral posterior al tratamiento.

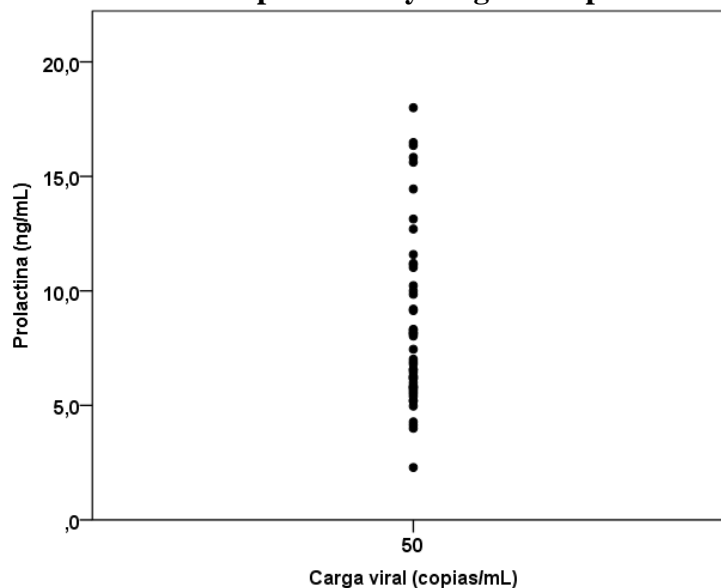
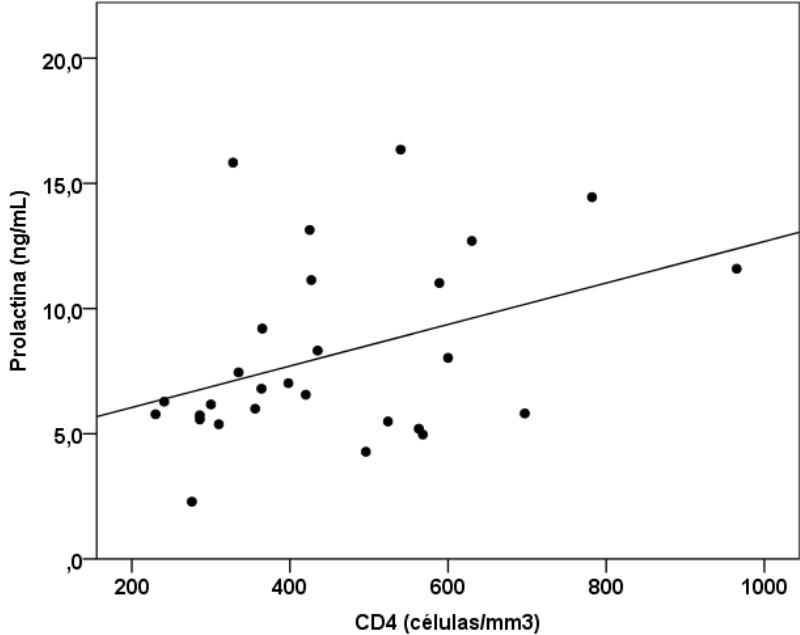


Gráfico 7.
Relación entre concentración de prolactina y linfocitos T CD4+posterior al tratamiento.



DISCUSIÓN

Algunos estudios que analizan el rol de la prolactina en la infección por VIH tienen resultados controversiales ⁽⁹⁾. Este estudio se elaboró en hombres con infección por VIH sin otra patología asociada con la finalidad de descartar las posibles variaciones de la prolactina que se evidencian en mujeres debido al embarazo, lactancia y puerperio; además de las alteraciones que se han demostrado en estados de inmunosupresión como infecciones severas, tumores (prolactinoma, mama y próstata), uso de opiáceos u otras drogas y endocrinopatías, en donde existen mecanismos asociados a estrés con aumento de glucocorticoides y dopamina que incrementan la síntesis de prolactina ^(18,27,28).

En cuanto a las características de la muestra, la edad media obtenida en este estudio fue de 28,94 años, en comparación con otros reportes con diseño estadístico similar, donde señalan que la edad promedio fue de 36,9 años (Collazos y colaboradores) ⁽⁹⁾.

Con respecto a la medición de la prolactina sérica, la mayoría de los pacientes tuvo valores dentro de los parámetros normales. Los reportes existentes que relacionan prolactina con VIH tienen resultados discrepantes, en algunos se describe un alto porcentaje de hiperprolactinemia, sin embargo, en este trabajo sólo se encontró un paciente con niveles elevados de prolactina sérica. En algunos trabajos explican la existencia de hiperprolactinemia por la co-infección de VIH con hepatitis viral, no obstante, en este trabajo no fueron incluidos pacientes con otras infecciones ⁽⁹⁾.

En este estudio, los resultados demuestran que hubo un descenso significativo de carga viral y un aumento estadísticamente significativo del conteo de linfocitos T CD₄₊, es decir, que todos los pacientes tuvieron una respuesta inmunológica y virológica favorable posterior a 6 semanas del inicio del tratamiento antirretroviral. Así mismo, se demuestra que la prolactina sérica tuvo un ascenso significativo posterior a la terapia antirretroviral, lo que coincide con los trabajos que reportan que existe un aumento de prolactina basal en pacientes con VIH y además, que existe una relación lineal entre la mejoría del conteo de linfocitos T CD₄₊ y el ascenso de la prolactina sérica ^(13,27).

Los resultados demuestran una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de prolactina sérica y el incremento del conteo de linfocitos T CD₄₊ posterior al tratamiento antirretroviral durante 6 semanas. Es posible que varios mecanismos expliquen este evento, el primero de ellos es que los linfocitos son sitio de síntesis de prolactina. Varios estudios avalan que los linfocitos sintetizan una isoforma de la prolactina que tiene un peso molecular similar al de la secretada por la adenohipófisis y que ésta a su vez, induce la transcripción del gen regulador del IFN, el cual promueve la diferenciación y maduración de los linfocitos ^(16,18,29,30). Así mismo, se han encontrado receptores de prolactina en linfocitos T, B y macrófagos ⁽⁷⁾. Otro de los mecanismos que puede explicar la correlación entre el aumento de prolactina y los linfocitos T CD₄₊ es que la prolactina actúa como un agente antiapoptótico en el sistema inmunológico ^(13,27). Se ha evidenciado la relación inversa entre el número de células apoptóticas con el conteo de linfocitos T CD₄₊ y la prolactina sérica en hombres infectados por VIH ^(14,16). La prolactina previene la muerte celular inducida por los glucocorticoides en los linfocitos, por lo tanto, la prolactina puede ser considerada como un marcador de la supervivencia celular de los linfocitos, lo que pudiera tener implicaciones clínicas y terapéuticas ^(13, 27). De manera similar a otros autores, la prolactina no se relaciona con la carga viral en este estudio.

No se encontró correlación entre la prolactina con la carga viral antes y no fue posible evaluarla después del tratamiento antirretroviral por ser una constante numérica. ^(9,16,31).

Debido a que este trabajo tiene una muestra reducida y que además los valores de prolactina obtenidos pudieron haber sido producto de las variaciones fisiológicas en los pacientes, se recomienda ampliar las investigaciones realizando la medición de prolactina sérica de un mismo paciente en varias oportunidades, realizar la cuantificación de carga viral cuando esta señala ser indetectable, además de la medición simultánea de la prolactina sérica con la carga viral y linfocitos T CD₄₊ que no fue posible en este estudio por diversas limitantes. Por todo lo antes descrito, se concluye que la prolactina sérica podría ser considerada como un biomarcador de respuesta inmunológica, más no virológica, en pacientes hombres con serología positiva para VIH posterior al inicio del tratamiento antirretroviral. La asociación entre prolactina sérica y linfocitos T CD₄₊ pudiera tener una implicación médica

importante en el seguimiento de los pacientes hombres con serología para VIH que se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las Cátedras de Clínica y Terapéutica Médica “A”, “B” y “C” del Hospital Universitario de Caracas y a nuestros compañeros residentes por su contribución en la recolección de la muestra. Así mismo, queremos agradecer al Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, y al Instituto de Inmunología “Dr. Nicolás E. Bianco C” de la Universidad Central de Venezuela, por permitir la recolección de parte de la muestra en sus instalaciones. Una especial mención al Dr. Leopoldo Deibis del Instituto de Inmunología, por su apoyo y contribución en la selección de pacientes y toma de muestras. Por último, agradecemos a la Jefatura y al área de Pruebas Endocrinológicas del Laboratorio Central del Hospital Universitario de Caracas por el almacenamiento y procesamiento de las muestras.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Programmatic update: antiretroviral treatment as prevention (TASP) of HIV and TB: executive summary. Geneva: World Health Organization. 2012. WHO/HIV/2012.12
2. Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, Mackay W, Bosch RJ, Kitahata M *et al.* Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T cell decline in untreated HIV infection. *JAMA*. Sep 27 2006; 296 (12): 1498-506.
3. Granich RM, Gupta S, Sutha AB, Smyth C, Hoos D, Vitoria M, Simao M *et al.* Antiretroviral Therapy in Prevention of HIV and TB: Update on Current Research Efforts. *Curr HIV Res*. 2011 September; 9(6): 446-469.
4. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. Dec 18 1992; 41:1-19.
5. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P *et al.* Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. Jun 15 1997; 126 (12): 946-54.
6. Keating SM, Golub ET, Nowiki M, Young M, Anastos K, Crystal H *et al.* The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population-based cohort of women. *AIDS*. Sep 24 2011; 25 (11): 1843-53.
7. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut R, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin - not only lactotrophin a "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Oct; 63(5):435-43.
8. Karris MY, Anderson CM, Morris SR, Smith DM, Little SJ. Cost savings associated with testing of antibodies, antigens, and nucleic acids for diagnosis of acute HIV infection. *J Clin Microbiol*. Jun 2012; 50 (6): 1874-8.
9. Collazos J, Ibarra S, Martínez E, Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials*. 2002; 3(2):133-8.
10. Roca B. Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. *Anal Medic Int*. 2003 (20): 585-93.
11. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. *Endocr. Rev*. 1995; 16: 354-69.
12. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: Distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr. Rev*. 1996; 17: 639-69.

13. Krumenacker JS, Buckley DJ, Leff MA, McCormack JT, de Jong G, Gout PW *et al.* Prolactin regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression. *Endocrine*. 1998; 9: 163–7
14. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, Pérez-Romano B, Cabrera V, Torres I *et al.* Serum prolactin is associated with apoptosis in men with human immunodeficiency virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2001 Jun;79(3):285-90.
15. Bergquist J, Tarkowski A, Ekman R, Ewing A. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91: 12 912–6.
16. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, Cabrera V, Coutiño B, Torres I *et al.* Decreased dopaminergic tone and increased basal bioactive prolactin in men with human immunodeficiency virus infection. *Clin Endocrinol Oxf*. 2001 Jun;54(6):731-8.
17. Graef AS, González SS, Baca VR, Ramirez ML, Ramirez ML, Daza LB *et al.* High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Sep;72(3):390-3.
18. Méndez I, Cariño C, Díaz S. La prolactina en el sistema inmunológico: aspectos de síntesis y efectos biológicos. *Rev Inv Clin*. 2005, 57 (3): 447-56.
19. Steven K. Grinspoon, MD, John P. Bilezikian. HIV Disease and the Endocrine System, *N Engl J Med*. 1992; 327:1360-1365
20. SM, Eron JJ, Reiss P. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society—USA panel. *JAMA*. 2008; 300:555-570.
21. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Ginebra: World Health Organization. 2014. WHO/MNC/03.01
22. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS *et al.* The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(3):261-268.
23. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(1):105-110
24. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1):21-30.
25. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(7):939-941.

26. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y *et al.* Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. *Arch of Intern Med.* 2000, 160:2129–2134
27. Krishnan N, Thellin O, Buckley DJ, Horseman ND, Buckley AR. Prolactin suppresses glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis in vivo. *Endocrinology.*2003; 144: 2102-10.
28. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol.* 2010 Jul;206(1):1-11
29. Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *RecentProg Horm Res.*2002; 57: 435-55.
30. Chavez-Rueda K, Hernandez J, Zenteno E, Leanos-Miranda A, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and Bhuman lymphocytes. *Clin Immunol.*2005; 116: 182-191
31. Montero A, Giovannoni AG, Sen L. La hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en infectados por VIH pero no se correlaciona con la carga viral. *Medicina (B Aires).* 2000;60:427–430.

ANEXOS

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Usted ha sido seleccionado al azar para formar parte del proyecto de investigación “Nivel de prolactina sérica como marcador sustituto en el tratamiento antirretroviral de pacientes hombres infectados por virus de inmunodeficiencia humana” que será llevado a cabo por las investigadoras Dra. Belkis Menoni y Dra. Mariela Palma, residentes del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas. De usted necesitar información adicional a la expuesta en esta hoja de información, debe solicitarla a las investigadoras responsables del proyecto, quienes aclararán cualquier duda que pudiera tener al respecto.

Propósito del proyecto: La presente investigación tiene como objetivo determinar los niveles de prolactina en sangre de pacientes masculinos con serología positiva para Virus de Inmunodeficiencia Humana antes y después del inicio de la terapia antirretroviral.

Procedimiento: De usted aceptar su participación en el estudio, se procederá a la extracción de 5cc de sangre total antes del inicio de tratamiento antirretroviral y 6 semanas posterior a la fecha de su inicio.

Riesgos: No existe ningún riesgo para su participación en este estudio.

Beneficios: La participación en esta investigación tiene como beneficio a su persona, la posibilidad de determinar si los niveles de prolactina pueden ser utilizados como marcador sustituto en el seguimiento de pacientes con VIH en tratamiento.

Confidencialidad: Su participación tiene carácter confidencial es decir que sus datos personales no serán revelados y su identificación se hará en base a un código que se encuentra en la esquina superior derecha del instrumento. No se recibirá ninguna intervención, tratamiento, visita médica o procedimiento invasivo, ni pagos u otros beneficios por la participación en este estudio. La información obtenida (aquella que no identifique a la persona) podrá ser publicada con fines científicos.

Participación voluntaria: Su participación es voluntaria y usted puede retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar. Puede negarse a responder cualquier pregunta del instrumento. Puede realizar cualquier pregunta sobre el instrumento a los investigadores.



Universidad Central de Venezuela
Hospital Universitario de Caracas



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Su firma en este consentimiento informado implica que comprende el contenido de la hoja de información al paciente que acompaña a este formulario y que acepta su participación bajo la modalidad que usted indica abajo.

Por medio de la presente YO _____, mayor de edad, de ____ años de edad, portador de la C.I. _____, he leído y comprendido el contenido de la hoja de información al paciente del proyecto de investigación denominado: **“Infección por VIH en pacientes masculinos: concentración de prolactina sérica como biomarcador en la respuesta inmunológica del tratamiento antirretroviral”**, aclarando todas las dudas que he tenido al respecto en forma satisfactoria.

En este sentido, por medio la presente proporciono mi **CONSENTIMIENTO** para participaren la referida investigación, en los procedimientos indicados con una **X** en la siguiente tabla:

| Procedimiento | Acepto | No acepto |
|-------------------------------|---------------|------------------|
| 1) Llenado del instrumento | | |
| 2) Muestra de sangre completa | | |

En mi calidad de voluntario, reconozco que no estoy obligado a firmar este consentimiento y aún habiéndolo informado, puedo retirarme en cualquier momento del estudio, sin perjuicio alguno. Con mi firma certifico que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria sin presiones de ningún tipo y que mi participación se realizará el día _____. Además reconozco recibir el acto de esta firma, una copia del presente **CONSENTIMIENTO** y de la hoja de información correspondiente.

Firma:

Cédula:

Huella dactilar:



FECHA _____ N° DE ENCUESTA _____

DATOS PERSONALES

EDAD

CÉDULA

N° TELEFÓNICO

DATOS HISTORIA CLINICA

SEROLOGIA VIH

WESTER BLOT

CARGA VIRAL

CD4

DATOS HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍAS
ENDOCRINOLÓGICAS
SI _____ NO _____

NIVEL DE
PROLACTINA:

CUAL

EXAMEN FUNCIONAL

INFECCIÓN RECIENTE
SI ___ NO ___

FIEBRE
SI ___ NO ___

TOS
SI ___ NO ___

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

ESQUEMA DE INICIO

DIA DE INICIO

SI HA SUSPENDIDO EN ALGÚN MOMENTO
EL TRATAMIENTO, ESPECIFIQUE CAUSA Y
DÍAS:

CONTROL DE 6 SEMANAS CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (FECHA: / /)

DATOS HISTORIA CLÍNICA

INFECCIÓN DURANTE 6 SEMANAS
SI _____ NO _____

NIVEL DE PROLACTINA:

CARGA VIRAL:

CUAL