



# UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

Tesis para optar al grado Académico de Magister en  
Fisiopatología Endocrinológica: Bioquímica y Métodos Diagnósticos

## DISFUNCIÓN TIROIDEA RELACIONADA A LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Tesista: Bioquímica Paola Claudia Prener  
Directora: Prof. Dra. María Olga Suescun

*Año 2015*

*“No es la altura, ni el peso, ni la belleza, ni un título o mucho menos el dinero lo que convierte a una persona en grande. Es su honestidad, su humildad, su decencia, su amabilidad y respeto por los sentimientos e intereses de los demás.”*

*Madre Teresa de Calcuta*

*∞ Dedicatoria ∞*

Este trabajo está dedicado a todos los que me han acompañado en este largo camino pero principalmente a:

*∞ Mis tres hijos, luceros de mi vida, un amor que no encuentra palabras.*

*∞ Mis viejos, incondicionales siempre.*

*∞ Mi marido, un ser maravilloso que me hace feliz.*

*∞ Mis hermanas, en la tierra y en el cielo me acompañan.*

*∞ Para Olga, docente, directora y compañera. Me abrió las puertas de su casa y dedicó horas de sus días incentivándome a terminar.*

*∞ El Hospital y su equipo interdisciplinario de salud.*

*∞ Al Dr. Mario Pisarev quien inicialmente me orientó en la elección del tema de tesis.*

*∞ A los directores, coordinadores y docentes de la Maestría.*

*∞ Mis compañeras de Cátedra Claudia y Agustina por su comprensión y apoyo.*

*∞ A Dios y a la Virgen por bendecirme con una vida maravillosa.*

*Gracias*



# INDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	
• Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana	
Epidemiología	<b>10</b>
Etiología, transmisión y fisiopatogenia	<b>14</b>
Historia natural de la infección por el HIV	<b>22</b>
Diagnóstico y seguimiento del paciente infectado por HIV	<b>25</b>
Tratamiento del paciente infectado por HIV	<b>29</b>
• Glándula Tiroides	<b>32</b>
• Síndrome de Inmunodeficiencia Humana y función tiroidea	<b>36</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>45</b>
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>47</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	
<b>IV.1 Características demográficas y clínicas grupo control y HIV</b>	<b>53</b>
<b>IV.2 Función tiroidea en el paciente HIV y grupo control</b>	<b>61</b>
<b>IV.3 Función tiroidea en pacientes HIV internados</b>	<b>63</b>
<b>IV.4 Función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo</b>	<b>65</b>
4.1 Relación entre la función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo según las categorías del Centro de Control y Prevención de Enfermedades	<b>69</b>
4.2 Relación entre la función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo y su estado inmunológico	<b>71</b>

<b>IV.5 Autoinmunidad tiroidea en pacientes HIV</b>	<b>74</b>
<b>IV.6 Parámetros bioquímicos en el paciente HIV</b>	
6.1 Dislipemia en el paciente HIV	<b>76</b>
6.2 Proteínas séricas y viscerales en el grupo HIV	<b>79</b>
<b>IV.7 Impacto de enfermedades oportunistas, procesos neoplásicos y     tratamientos medicamentosos sobre la función tiroidea</b>	
7.1 Enfermedades infecciosas y función tiroidea	<b>81</b>
7.2 Tratamientos medicamentosos y función tiroidea	<b>82</b>
7.3 Neoplasias y función tiroidea	<b>84</b>
<b>IV.8 Seguimiento en el tiempo de parámetros tiroideos</b>	<b>84</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>86</b>
<b>VI. CONCLUSIÓN</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>100</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>109</b>



## ABREVIATURAS

## ABREVIATURAS

AIDT	enfermedades tiroideas autoinmunes
Alb	albúmina
ARV	antirretrovirales
a-Tg	anticuerpos antitiroglobulina
a-TPO	anticuerpos antitiroperoxidasa
Bi	bisexual
CD4	linfocitos T CD4
c-HDL	colesterol lipoproteínas de alta densidad
CMV	citomegalovirus
CT	colesterol total
GC	grupo control
He	heterosexual
HC	hipotiroidismo clínico
HIV Cext	paciente HIV ambulatorio o de consultorio externo
Ho	homosexual
HSC	hipotiroidismo subclínico
IMC	índice de masa corporal
INNTR	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa
INT/Int	internados
INTR	inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa
IP	inhibidores de proteasa
NTI	Síndrome del enfermo no tiroideo
OR	odds ratio o razón de probabilidad
PCP	neumocistosis por <i>Pneumocystis jiroveci</i> o <i>carinii</i>
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
Pt	proteínas totales



	Símbolo del Día Internacional de la Lucha contra el SIDA
T3	triiodotironina
T3r	triiodotironina reversa
T4	tiroxina
T4L	tiroxina libre
TARGA/ HAART	terapia antirretroviral de gran actividad o eficacia
TARV	terapia antirretroviral
TBC	tuberculosis
TG	triglicéridos
ToxoP	toxoplasmosis
TSH	hormona estimulante de tiroides o tirotrófina
UDI	usuario de drogas inyectables o intravenosas
VHB	virus de hepatitis B
VHC	virus de hepatitis C
VIH/HIV	virus de inmunodeficiencia humana



# INTRODUCCIÓN

## I. INTRODUCCIÓN

### INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

#### ***EPIDEMIOLOGIA***

El descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) que desencadenó la pandemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue, sin duda alguna, un hecho trascendental, más allá de rivalidades científicas y disputas de política internacional. Es importante señalar que sólo mediaron dos años entre la descripción clínica de los primeros casos de SIDA en 1981 y el aislamiento del virus en 1983. Esto fue posible gracias al *background* previo de descubrimientos que permitieron la caracterización e identificación del virus y a los avances en el campo de la biología molecular. Entre los primeros podemos mencionar, la transcriptasa reversa, oncogenes celulares, transposones, el factor de crecimiento de linfocitos T, interleuquina 2 (IL2) y los dos primeros retrovirus humanos HTLV I y II por Gallo y colaboradores. En 1984 se secuenció el genoma viral del HIV, se demostró que el virus infectaba macrófagos, se identificó al CD4 como el receptor celular del virus y se desarrolló AZT (Zidovudina) como primera droga para el tratamiento (Pasqualini C, 2003).

El HIV/SIDA es en la actualidad el cuarto motivo de mortandad más importante del mundo. Las últimas cifras difundidas por el Programa de Naciones Unidas sobre HIV/SIDA (ONUSIDA) estiman que 35.3 millones de personas portaban en el año 2012 el virus de la inmunodeficiencia humana (Figura I). En África subsahariana, partes de Asia, América Central y el Caribe, el HIV se ha convertido en una epidemia generalizada debido a que más del 1% de la población es portadora del virus. En África subsahariana unos 30 millones de personas son portadoras del virus, siendo el SIDA la principal causa de muerte en el continente; nueve de cada diez niños con VIH/SIDA son africanos y más del 30% de las embarazadas son seropositivas (Consultor de Salud, 2004).

<b>Personas viviendo con HIV</b>	<b>Total</b>	<b>35.3 millones</b>	
	<b>Adultos</b>	<b>32.1 millones</b>	
	<b>Mujeres</b>	<b>17.7 millones</b>	
	<b>Niños (&lt;15 años)</b>	<b>3.3 millones</b>	
<b>Nuevos infectados en el año 2012</b>	<b>Total</b>	<b>2.3 millones</b>	
	<b>Adultos</b>	<b>2.0 millones</b>	
	<b>Niños (&lt;15 años)</b>	<b>260.000</b>	
<b>Muertes por SIDA en el año 2012</b>	<b>Total</b>	<b>1.6 millones</b>	
	<b>Adultos</b>	<b>1.4 millones</b>	
	<b>Niños (&lt;15 años)</b>	<b>210.000</b>	

Figura I. Estadísticas globales de la OMS y ONUSIDA de la epidemia de SIDA del año 2012.

En la figura II (A, B y C) se muestra la dinámica de cambio de la enfermedad entre los años 1990 y 2009. La tasa de incidencia de sida alcanzó un pico en el año 1997 y el continuo crecimiento de la población viviendo con HIV refleja el efecto combinado de los nuevos infectados y el descenso de la mortalidad por el impacto benéfico de la terapia antirretroviral de gran actividad, TARGA (UNAIDS, 2010).



Figura IIA. Tendencias globales de nuevos infectados con HIV hasta el año 2009.

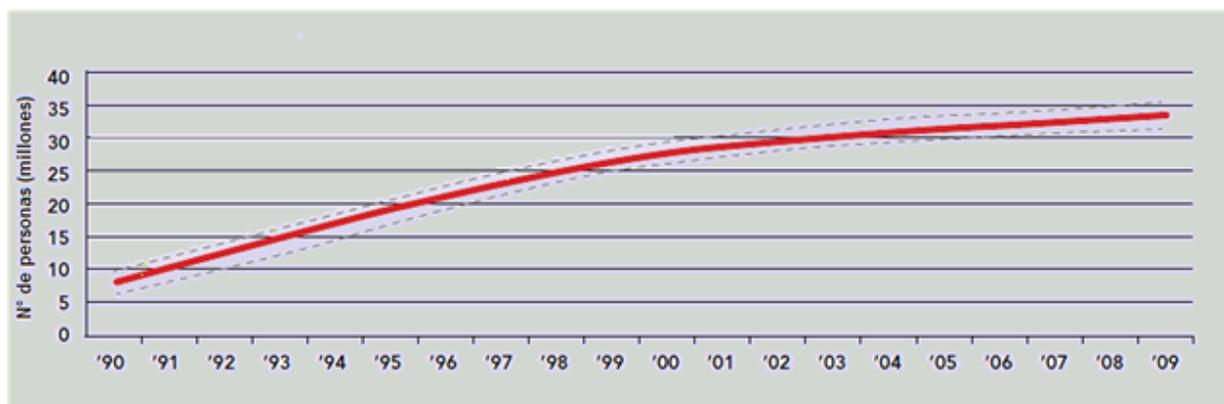


Figura IIB. Tendencias globales de adultos y niños viviendo con HIV hasta el año 2009.

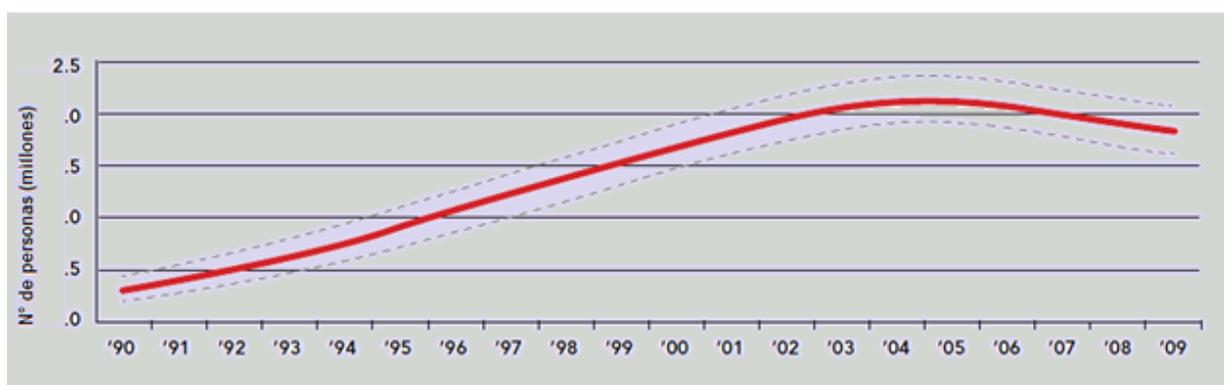


Figura IIC. Tendencias globales del número de adultos y niños que mueren por SIDA.

Desde el año 2001 en Argentina la Ley Nacional de Sida, N° 23798/9, establece la notificación obligatoria de la infección por HIV/caso Sida a través de una ficha de notificación con un código que protege la identidad de la persona. Según cifras publicadas por el Ministerio de Salud de la Nación la cantidad de personas infectadas asciende a 120.000. Entre 50-70% conoce su condición lo que posibilita la atención, seguimiento y acceso a tratamientos antirretrovirales. El resto de las personas infectadas desconocería su serología, estimación consistente con encuestas poblacionales desarrolladas en los últimos años. (Actualización SIDA, 2008; Boletín HIV-SIDA, 2009; Boletín HIV-SIDA 2014).

La razón hombre/mujer de los diagnósticos de HIV es de 1.9 y ha vuelto a ubicarse en un valor cercano al que tenía en 2001 luego de registrar un descenso a mitad de la década, año 2004. A medida que aumenta la edad de diagnóstico la razón aumenta. Sólo el grupo de 15 a 24 años es el que presentó en el período 2001-2011 más mujeres que varones diagnosticados remarcando la importancia de focalizar acciones de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz en este grupo principalmente en la mujer embarazada evitando la transmisión vertical. Tanto en Argentina como en el resto del mundo la mayor concentración de casos se ha presentado en edades sexualmente activas y se concentra mayoritariamente en ambos sexos entre los 25 y 39 años (Actualización SIDA, 2008; Boletín HIV-SIDA, 2008; Boletín HIV-SIDA 2014).

El patrón que identifica las modalidades de transmisión de las personas infectadas se asocia preponderantemente a la vía sexual (87%). Cuando se considera sólo a las mujeres mayores de 13 años la mayoría se infectó por vía heterosexual mientras que en el caso de los varones ocurrió por práctica sexual con otros hombres (homosexual) o en una relación heterosexual. En segundo orden causa desconocida (7.8%) y usuarios de drogas inyectables (UDI: 2.5%) con predominio en el sexo masculino. El 1.9% se corresponde a infecciones por transmisión vertical (TV) y un porcentaje mucho menor de hemofílicos y transfusiones. Las mujeres tienen un menor grado de instrucción que los hombres. El 50% de los varones completó o superó la escuela media y un 20% finalizó estudios terciarios o universitarios (Boletín HIV-SIDA, 2008; Boletín HIV-SIDA, 2014).

## **ETIOLOGIA, TRANSMISION Y FISIOPATOGENIA**

### ***Estructura del virus***

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el nombre dado al estadio final de la enfermedad causada por la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana. El virus causa una infección de evolución crónica, caracterizada por un progresivo deterioro inmunológico con etapas clínicamente silentes y otras fases con floridas manifestaciones clínicas.

El HIV pertenece al género *Lentivirus* dentro de la familia *Retroviridae*, cuya característica fundamental es la de efectuar un ciclo replicativo que incluye la transcripción inversa del genoma de ARN a ADN, regulado por la transcriptasa inversa. Esta subfamilia incluye los Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1, de distribución universal y responsable por su diseminación de la pandemia de SIDA; el tipo 2, endémico en África Occidental y de localización esporádica en Europa, Estados Unidos y otros países fuera del continente africano. Estos dos tipos virales presentan además de diversidad geográfica diferencias en estructura genómica, antigénica y patogenicidad.

Por estudios filogenéticos se han determinado 3 grupos, 9 subgrupos y al menos 15 formas circulantes recombinantes para HIV-1 (Gonzalez Ayala y col, 1999; Gariglio y col, 2004).

El HIV-1 es un virus envuelto de 80-100 nm de diámetro y simetría icosaédrica. Contiene un núcleo o core que alberga las dos hebras no complementarias de genoma viral, formada por ARN positivo (sirven como molde para la retrotranscripción a DNA) de aproximadamente 9,2 kilobases, múltiples moléculas de la transcriptasa reversa y proteínas pequeñas con un posible rol regulador (Gonzalez Ayala y col, 1999; Musto A, 2009) Figura III.

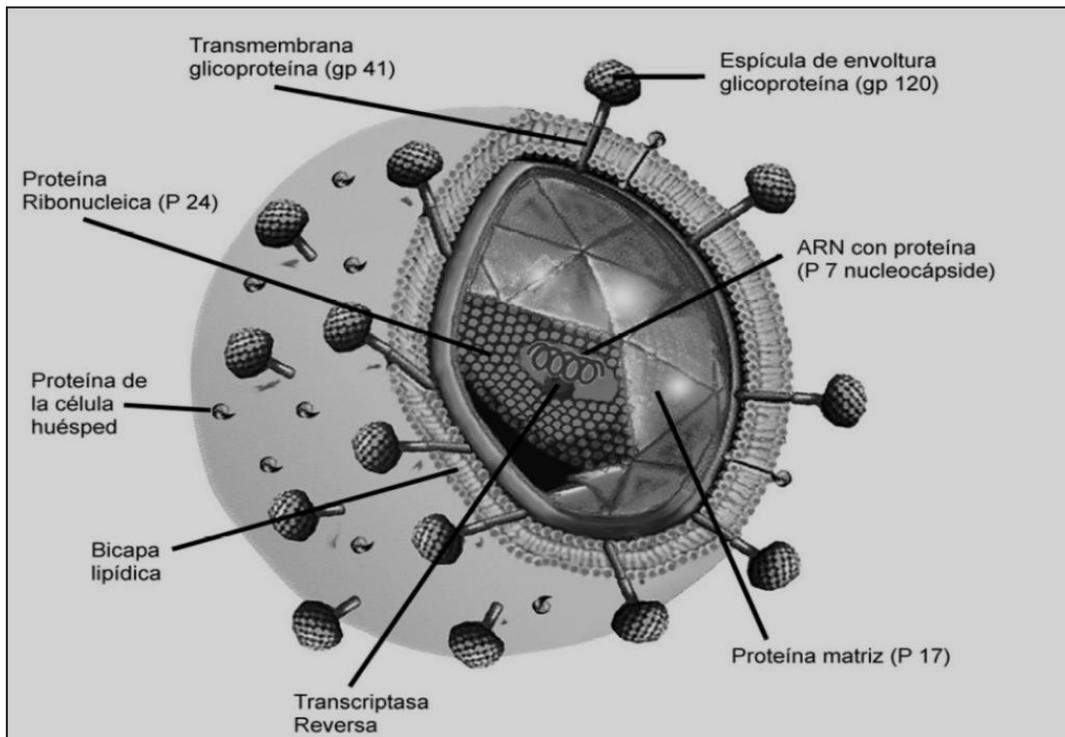
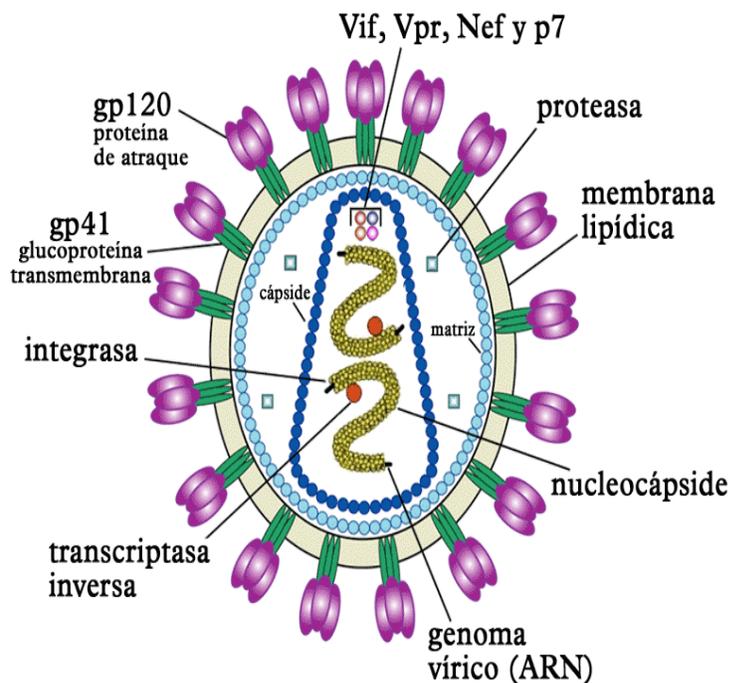


Figura III. Componentes estructurales del Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 1.

En su estructura el virus posee:

- Espículas (spikes) en su envoltura: gp120 glicoproteína externa, gp41 proteína transmembrana.
- Cápsula externa poliédrica: p17
- Core: Cápside conoide (interna) p24, dos cadenas idénticas de ARN, transcriptasa inversa p66, Integrasa, proteasa y otras proteínas.



Su estructura genómica contiene 9 genes. Tres de ellos codifican para proteínas estructurales comunes a todos los retrovirus (genes gag, pol y env), siendo los seis restantes genes no estructurales, que codifican para dos proteínas reguladoras (genes tat y rev) y cuatro para proteínas accesorias (genes vpu, vpr, vif y nef). El genoma está flanqueado por secuencias repetitivas (LTRs) que contienen sitios de unión para proteínas celulares y señales virales que activan la transcripción viral y su compleja regulación le permite al virus establecer latencia celular como también sintetizar altos niveles de proteínas virales y viriones. El genoma del VIH-2 es algo más largo (10,3 kpb) con ausencia del gen vpu y presencia en su lugar del gen vpx.

#### Genes estructurales

gag (Gen antígeno de grupo)

p24, y p17: cápsides.

p7 y p9: proteínas de la nucleocápside.

env (Gen envoltura)

gp120, gp41: glicoproteína de la envoltura (Espículas).

pol (Gen polimerasa)

Integrasa (p32)

Proteasa (p12)

Transcriptasa reversa (p66)

#### Genes reguladores del ciclo replicativo

tat: transactivador.

rev: regulador selectivo postranscripcional.

nef: regulador negativo.

Genes que regulan la maduración y liberación del virus: vif, vpr, vpu/vpx.

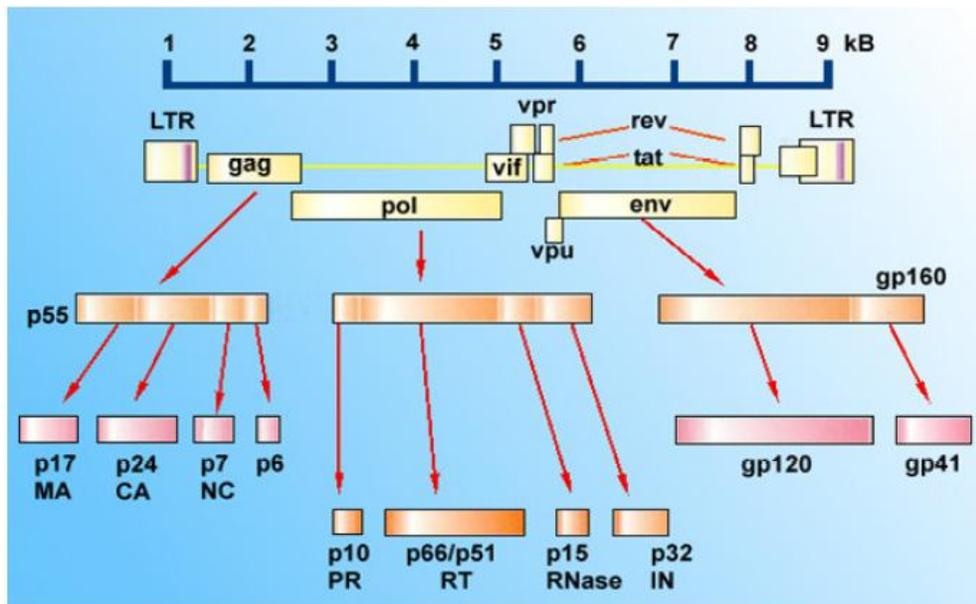


Figura IV. Estructura genómica del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

### ***Ciclo de replicación***

La infección del HIV inicia a través de la interacción de glicoproteínas presentes en la envoltura viral y el receptor CD4 de las células blanco en conjunción con co-receptores. El receptor CD4 se encuentra presente en las células hematopoyéticas que participan de la respuesta inmune.

Las células que el HIV invade son esencialmente linfocitos T helper, pero también en menor medida monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células de la microglía del cerebro y stem cells. La replicación viral tiene lugar en tejidos y órganos diversos como ganglios linfáticos, intestino, cerebro, timo, ojo, hígado, riñón, pulmón, testículo, placenta, próstata, corazón, articulaciones, suprarrenal, endocervix y médula ósea; aunque los órganos linfoides, sobre todo los ganglios linfáticos, constituyen la principal sede de su replicación (Gonzalez Ayala y col, 1999).

En una primera fase la partícula viral se une al receptor CD4 de la célula mediante la gp120 de su superficie externa y la fusión se completa por la acción de los receptores de interleuquinas CXCR4 o CCR5. Esta unión provoca un cambio conformacional de la glicoproteína gp41 que permite la exposición e interacción de su péptido de fusión (dominio amino terminal) con la membrana celular. La nucleocápside penetra de este modo la célula, liberándose el ARN viral junto con sus proteínas asociadas.

La enzima transcriptasa reversa inicia la síntesis de una cadena simple de ADN a partir del ARN viral. La ribonucleasa H degrada el molde de ARN parental y la transcriptasa inversa sintetiza una segunda cadena de ADN en espejo de la primera, a la que se le agregan en sus extremos secuencias repetitivas largas (LTR). Queda así formado una cadena de ADN bicatenario o ADN proviral no integrado que puede permanecer lineal o circularizarse. La máxima concentración de ADN proviral ocurre entre las 4-6 horas posteriores a la infección. El ADN proviral lineal se integrará al genoma celular por acción de la integrasa a través de los LTR que sirven como elementos de unión. Una vez integrado el virus puede permanecer en estado de latencia, replicarse de manera controlada sin provocar lisis celular (ejemplo: macrófagos) o replicarse en forma masiva produciendo destrucción celular como ocurre en los linfocitos CD4.

A partir del ADN integrado se sintetizan ARN mensajeros que pueden ser traducidos a proteínas o servir como genomas de la nueva progenie viral. En una etapa temprana la unión de factores transcripcionales del huésped a LTR estimula la expresión temprana de ARNm que codifican síntesis de proteínas reguladoras de genes como tat, rev y nef. En la etapa tardía deben sintetizarse las proteínas estructurales y enzimáticas (gag, pol y env; proteasas).

El ARNm obtenido es complejo, constituido por una sucesión de intrones (partes no informativas) y exones (partes informativas). Debe ser procesado por cortes y re empalmes antes de que la información que contiene pueda servir para fabricar las proteínas correspondientes. Una vez procesado, el ARNm puede salir del núcleo a través de los poros nucleares.

El resultado de la traducción no consiste inmediatamente en proteínas funcionales, sino en poliproteínas que aún deben ser cortadas en fragmentos.

Por acción de proteasas específicas del HIV, las poliproteínas producto de la traducción son procesadas para formar las proteínas constitutivas del virus.

Las proteínas víricas fabricadas se ensamblan, junto con ARN provirales, para formar los componentes internos de la estructura del virión, los que constituyen la cápside y su contenido.

El último paso es la gemación, cuando los nucleoides víricos se aproximan a la membrana plasmática donde adquiere la bicapa lipídica y se recubre con las proteínas del env. Se forma una verruga que termina por desprenderse, formando un nuevo virión o partícula infectante. Los productos protéicos de los genes reguladores vpu y vif son importantes para la gemación e infectividad del virión. En cada célula infectada se ensamblan varios miles de nuevos viriones, aunque muchos son incompletos y no pueden infectar (Gonzalez Ayala y col, 1999; Musto A, 2009).

El virus de HIV tiene alto grado de variabilidad y diversidad generando “cuasiespecies” con gran impacto a nivel del control inmunológico, el curso o evolución de la infección y el éxito de la terapéutica antiviral. Esta población de genomas heterogéneos, relacionados pero no idénticos puede ser el resultado de distintos eventos, a saber: carencia de lectura de prueba de la transcriptasa inversa con una tasa de error de  $3,4 \cdot 10^{-5}$  que cobra envergadura debido a la alta tasa de replicación viral y recambio celular; acumulación de las variantes generadas durante la infección temprana; la capacidad de inducir o no sincicios por acción de proteínas de envoltura, agravando la inmunodeficiencia (Gonzalez Ayala y col, 1999; Quarleri y col, 2009).

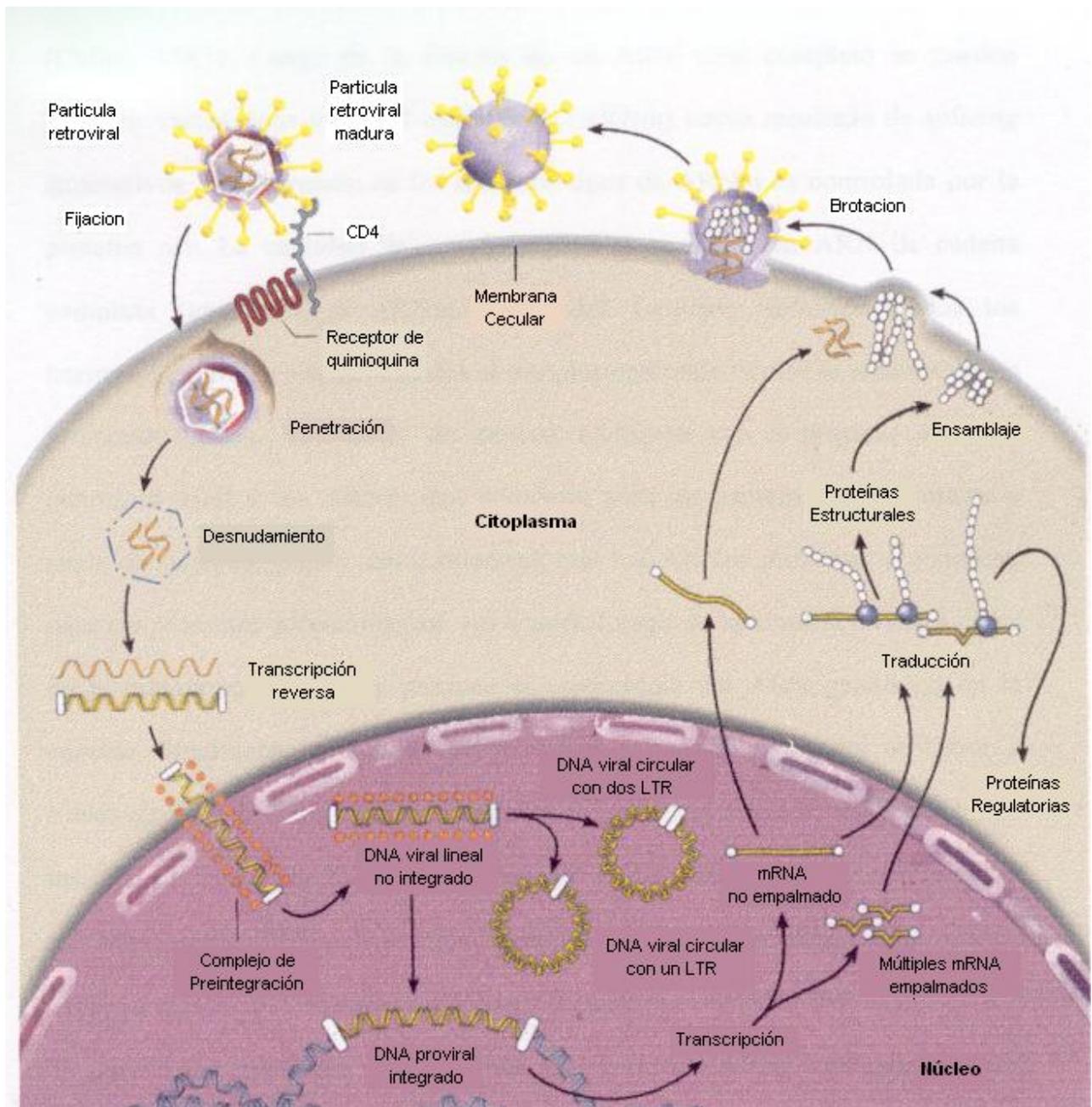


Figura V. Ciclo replicativo del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

### **Transmisión**

Estudios epidemiológicos han demostrado que las vías de transmisión del virus son: sexual, sanguínea y vertical.

**Transmisión sexual:** puede ocurrir por relaciones heterosexuales u homosexuales y excepcionalmente casos de transmisión mujer a mujer. La primera es actualmente el medio más importante de adquirir el HIV, lo que se ha visto reflejado en un aumento en la incidencia de casos femeninos. El HIV-1 puede adquirirse por transferencia de células infectadas, por viriones libres en un fluido corporal o ambos; los subtipos de virus, el estadio de la infección de la persona que transmite y las condiciones del receptor favorecen su transmisión.

La posibilidad de contagio hombre a mujer luego de una única relación sexual sin protección es veinte veces mayor que a la inversa. La amplia superficie del aparato genital femenino expuesta al semen contaminado a diferencia de la pequeña superficie de la mucosa genitouretral masculina y el tiempo de contacto con el virus o células infectadas es mayor en la mujer que en el hombre. Las lesiones ulcerativas del aparato genital y las modificaciones en la mujer de la mucosa por cambios hormonales condicionan positivamente la susceptibilidad a la infección (González Ayala S y col, 1999; Musto A, 2009).

**Transmisión por sangre y hemoderivados:** los consumidores de drogas inyectables que comparten un mismo instrumental contaminado tienen un alto riesgo de contraer la infección por HIV y otros virus como hepatitis B (VHB) y C (VHC). La transfusión de sangre completa, concentrado de hematíes, plaquetas, leucocitos y plasma son capaces de transmitir la infección. En este último caso los riesgos de contagio han disminuido debido a la adopción de medidas que descartan a donantes con conductas de alto riesgo y al testeo serológico sistemático para HIV, VHB, VHC, sífilis y Enfermedad de Chagas (Musto A, 2009).

**Transmisión vertical no- sexual:** el riesgo de transmisión durante el embarazo es menor al 30-35%, pero aumenta rápidamente en el parto alcanzando valores del 60-70%. La lactancia agrega un 14-15% de riesgo de infección (González Ayala y col 1999).

## **HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.**

Por historia natural se define su evolución espontánea sin intervención terapéutica.

Las células dendríticas de los epitelios y mucosas (células de Langerhans: receptor CD4 y CCR5) son el blanco inicial de la infección por el HIV-1 y las principales transportadoras del mismo hacia el tejido linfoide (González Ayala y col 1999). Producido el ingreso del virus por esta vía o por introducción directa en el torrente circulatorio se produce la llegada a órganos linfoides donde las cepas con tropismo por macrófagos y células dendríticas (R5) median la activación y el quimiotactismo de células.

La amplificación de la respuesta viral en el microambiente linfático y la salida de células infectadas a la circulación general provocan la viremia inicial. Esta reproducción viral ocurre inicialmente con activa pero insuficiente oposición del sistema inmunológico, pero luego con la aparición de una respuesta inmune citotóxica específica desciende la población viral plasmática (Cahn y col, 2006). El número de células CD8 aumenta antes que aparezcan los anticuerpos neutralizantes y puedan ser detectados. Las células CD4 disminuyen, particularmente los linfocitos CD4+ que son el blanco de este virus, pero la respuesta hematológica a esta continua destrucción es la producción de nuevas células para suplir este déficit, permitiendo mantener su recuento estable. El agotamiento de este ciclo hiperdinámico lleva a la caída del recuento de CD4+, aumento de la viremia y en algunos casos disminución de linfocitos citotóxicos (Musto A, 2009). Establecida la inmunodeficiencia, el aumento de la morbi-mortalidad y la susceptibilidad a patógenos oportunistas marcan el ingreso a la fase de sida.

El nivel de células CD4 ha sido identificado desde los comienzos de la epidemia como el mejor predictor de la enfermedad, y valores inferiores a  $CD4 < 250$  células/mm<sup>3</sup> y especialmente  $<100$  células/mm<sup>3</sup> son fuertes indicadores de aparición de eventos clínicos infecciosos y tumorales (Cahn y col, 2006).

Pueden establecerse tres fases de la infección por HIV-1 (Musto A 2009):

- Síndrome retroviral agudo: puede presentarse como un síndrome pseudo-mononucleósico o cursar inaparente en una alta proporción de pacientes. Este cuadro dura entre 5-30 días. Hay aumento de la antigenemia p24 y en los 3 meses siguientes aparecerán los anticuerpos específicos contra el virus y la inmunidad celular. Se llega al set point o punto de estabilidad para la carga viral y es este el valor que se relaciona con la probabilidad y velocidad de progresión a SIDA.
- Fase intermedia o crónica: asintomática o con manifestaciones clínicas mínimas. El promedio de duración de esta fase de “latencia clínica” se estima entre 5-10 años. Entre las causas postuladas para explicar los diferentes patrones evolutivos de la enfermedad está la genética (Cahn y col, 2006).
- Fase final sintomática: pérdida de la histoarquitectura de los ganglios linfáticos con desaparición de centros germinativos y marcada depleción de linfocitos y células dendríticas. Aparecen los procesos indicativos de SIDA (infecciones severas, tumores, la encefalopatía por HIV o complejo demencial asociado al SIDA y el síndrome de caquexia progresiva o Wasting). La supervivencia luego del primer evento oportunista está condicionado por la naturaleza y gravedad de éste, la edad, la vía de transmisión, la cifra de células CD4, la carga viral y la terapia antirretroviral (González Ayala y col, 1999; Cahn y col, 2006).

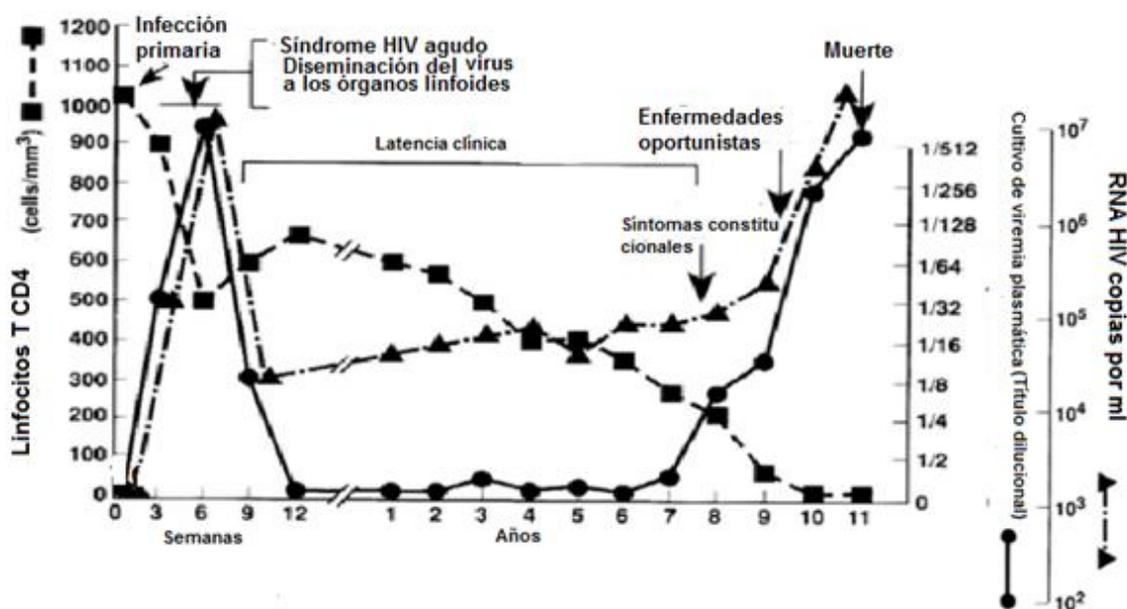


Figura VI. Curso de la infección por HIV sin terapia antirretroviral (Modificado de Fauci AS et al. Ann Intern Med 1996, 124: 654-663).

Con el objetivo de uniformar la clasificación de los pacientes infectados, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) de Estados Unidos, en 1993 elaboró una clasificación basándose en parámetros clínicos e inmunológicos sin tener en cuenta la carga viral (Musto A 2009). Consideró tres rangos de linfocitos T CD4+ y tres tipos de datos clínicos dando lugar a una matriz de nueve categorías diferentes (González Ayala S y col 1999).

CD4	Clinica	Asintomático	Síntomas menores*	Enfermedades oportunistas marcadoras (sida)
>500/mm <sup>3</sup> (e≈29%)		A1	B1	C1
200 a 499/mm <sup>3</sup> (14 a 28%)		A2	B2	C2
<200mm <sup>3</sup> (<14%)		A3	B3	C3

Los pacientes en las categorías A3, B3 y C1-3 son comunicados como caso SIDA, basado en los indicadores de la condición de SIDA (CDC 1995) y/o CD4 < 200cél/mm<sup>3</sup> (SADI 2001).

## **DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

### ***Marcadores serológicos***

El diagnóstico por el virus de la inmunodeficiencia humana se inicia con la detección de los anticuerpos del tipo IgA, IgM e IgG específicos contra antígenos virales. Como técnica de tamizaje o screening se utilizan: los enzimoimmunoensayos (ELISA) de primera, segunda y tercera generación que han modificado su formato y presentación antigénica, por la incorporación de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos con una sensibilidad superior a la de las pruebas confirmatorias; aglutinación de partículas de gelatina con una sensibilidad comparable a los ELISA de tercera generación (Gariglio y col, 2004; Musto A 2009; Bouzas M, 2009; WHO, 1999). Los ensayos de cuarta generación detectan simultáneamente antígeno y anticuerpo reduciendo el período de ventana.

Estas técnicas altamente sensibles, pero con falsos positivos, deben ser confirmadas por ensayos suplementarios o confirmatorios que contrariamente son altamente específicos como Western blot, inmunofluorescencia indirecta, ensayos de línea LIA (Gariglio y col, 2004; Musto A, 2009; Bouzas M, 2009). Para los pacientes con infección establecida (2- 6 meses) su sensibilidad y especificidad alcanza el 100% (Bouzas M, 2009)

Para los casos de recién nacidos de alto riesgo, infección aguda, donantes de sangre y órganos con serologías indeterminadas, puede medirse por ELISA antígeno p24 (Sensibilidad 30% y 60% en adultos y pediátricos respectivamente) o emplear técnicas moleculares para la detección de ácidos nucleicos ya sea ARN (carga viral) o ADN proviral (Bouzas M, 2009). No debe reemplazarse la serología por la carga viral para el diagnóstico de HIV.

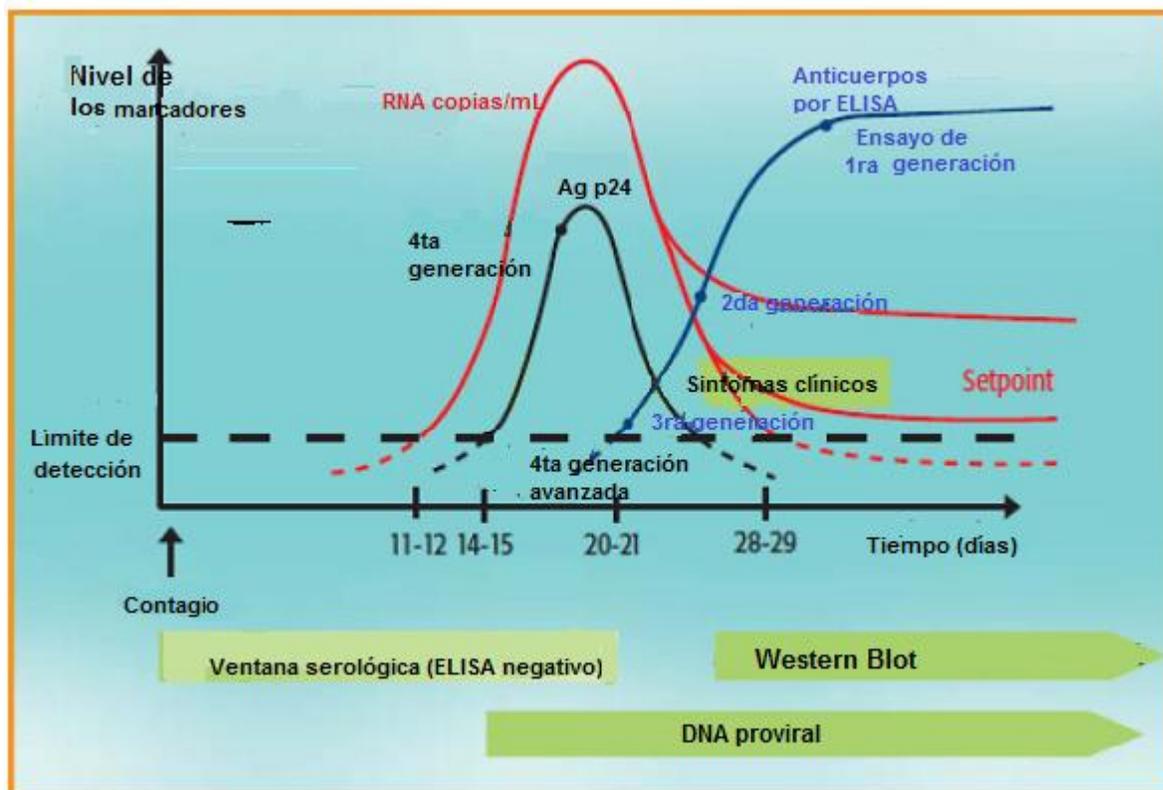


Figura VII. Variación de los marcadores serológicos desde el momento del contagio.

### ***Carga viral***

La carga viral se define como número de copias de genoma viral por mililitro de plasma del paciente. Cuantifica virus circulante no provirus integrado. Junto con el recuento de los linfocitos CD4, es un marcador útil para evaluar pronóstico de la enfermedad, decidir cuándo instaurar la terapia antirretroviral, evaluar la efectividad de la misma y apariciones de resistencia. Se expresa en copias/ml de plasma y logaritmo decimales del número de copias (WHO, 1999).

Existen distintas técnicas para la cuantificación, las más difundidas para HIV-1 son:

- RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa sobre transcriptasa inversa)
- Amplificación de ácidos nucleicos basados en la secuencia seguido de detección por PCR en tiempo real (NASBA)
- b-DNA: técnica basada en la amplificación de señal

Los métodos que miden carga viral han tenido que adaptarse como consecuencia de la implementación de las terapias antirretrovirales que han logrado reducir los valores de CV a menos de 50 copias/ml, desarrollando versiones más sensibles respecto de las técnicas originales cuyo límite de detección era de 200-500 copias/ml según corresponda. (Gonzalez Ayala y col, 1999; Gariglio y col, 2004)

La comparación de los resultados obtenidos por RT-PCR y b-DNA usando los controles manufacturados en plaza indican que los valores para ARN del HIV-1 obtenidos por PCR son aproximadamente dos veces más altos que los obtenidos por b-DNA (SADI, 2001)

### ***Estudio de linfocitos***

Las células CD4 son los principales blancos de infección del HIV y su medida es un excelente marcador de la progresión de la enfermedad. Los estudios de la historia natural de la infección demuestran que el número de células T CD4 es un valor predictor poderoso del riesgo a corto plazo de desarrollar una enfermedad marcadora del estadio SIDA. Las células CD4 aumentan en respuesta a la terapia antirretroviral y se utilizan para clasificar estadios de la infección. La citometría de flujo es la técnica de elección para cuantificar el estado inmune.

## **TRATAMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

### ***Terapia antirretroviral***

El objetivo de la terapia antirretroviral es prevenir el progreso a la fase SIDA y revertir el estado de inmunosupresión inhibiendo el ciclo de replicación viral, pero sin erradicar al virus de los reservorios celulares. La interrupción del ciclo biológico se puede realizar sobre tres sitios claves utilizando diferentes antirretrovirales (Sinha y col, 2011; SADI, 2001 y SADI 2010; Herman y col, 2001; González Ayala y col, 1999)

- 1. Inhibición de la enzima transcriptasa reversa:** mecanismo utilizado por los inhibidores nucleósidos (INRT: HIV-1 y HIV-2), nucleótidos y no nucleósidos (INNRT: HIV-1)

***Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INRT):*** Zidovudina (AZT o ZDV), Lamivudina (3TC), Didanosina(DDI), Estavudina(d4T), Zalcitabina(ddC), Abacavir (ABC). Se metabolizan en hígado y se excretan principalmente por riñón. Alteran el metabolismo lipídico y de los carbohidratos, la insulino sensibilidad e inhiben la actividad de la  $\gamma$ -polimerasa mitocondrial. Los efectos adversos más importantes son: mielosupresión, anemia, leucopenia, neuropatías, diarreas, náuseas, toxicidad hepática con aumento de transaminasas, redistribución y pérdida de grasa subcutánea, ginecomastia, hiperglucemia y pérdida de apetito. Afectan la función tubular renal con pérdidas urinarias de fósforo, magnesio, calcio y potasio.

***Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNRT):*** Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Delavirdina. Son metabolizados en hígado por la ruta de los citocromos p450 inductores/inhibidores (CYP 3A, CYP2B6, CYP2C9, etc) y se excretan por orina y materia fecal. Los efectos adversos más importantes son: rash, hepatitis, aumento de transaminasas, hiperlipidemia y redistribución de tejido adiposo.

***Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa***

Tenofovir (TDF), fumarato y disoproxil componen este grupo. Son metabolizadas por esterasas plasmáticas y se las ha asociado a redistribución de la grasa corporal e hipofosfatemia.

**2. Inhibidores de proteasa (IP):** estas drogas afectan la fase de ensamblaje final y liberación de la partícula viral hacia el medio extracelular.

Las drogas en este grupo son saquinavir (SQV), indinavir (IDV o INV), ritonavir (RTV), lopinavir (LPV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV). Todos los IP son metabolizados en hígado por citocromo P450 (CYP3A) y son de excreción biliar. Los efectos adversos más importantes son nefrolitiasis, trombocitopenia, hiperglucemia, hiperlipidemia con hipertrigliceridemia, incremento en la producción de moléculas aterogénicas LDL2 pequeñas y densas, aumento de transaminasas, CPK, hiperuricemia, intolerancia gastrointestinal, elevación de bilirrubina indirecta.

Los IP tienen efecto directo sobre la adipogénesis (PPAR $\gamma$ , SREBP1) y el metabolismo de la glucosa (GLUT4, insulina), estimula la liberación de prolactina, disminuyen la densidad mineral ósea y disminuyen los niveles de 1 $\alpha$ hidroxivitamina D causando osteomalacia.

**3. Inhibición de la fusión o inhibidor de integrasa:** se previene el ingreso de las partículas virales infectantes a células susceptibles (Ej. enfuvirtide).

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se indica a todo paciente con enfermedad marcadora de SIDA o que se halle sintomático sin tener en cuenta recuento de CD4 y carga viral; en pacientes asintomáticos con conteo de CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup> con cualquier valor de carga viral o CD4 < 500 cél/mm<sup>3</sup> pero CV > 10000 copias/ml (dDNA) o CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup> pero CV > 10000 copias/ml (SADI 2001).

En el resto de los casos (CD4 > 350-500 y CV < 5000-10000 copias/ml) el tratamiento puede diferirse dada la complejidad, potencial efecto indeseable, toxicidad, restricción alimentaria, y posible desarrollo de resistencia si no existe adecuada adherencia. El riesgo de progresión de estos pacientes es casi siempre bajo (González Ayala y col, 1999; Bouzas M, 2009).

La monoterapia no está indicada (González Ayala y col, 1999; SADI 2010).

.

El esquema de primera elección abarca los siguientes esquemas terapéuticos (SADI 2010):

2 INRT + 1 IP

2 INRT + 1 INNRT

Alternativo:

2 INRT + 1 inhibidor de integrasa

## **LA GLÁNDULA TIROIDES**

La tiroides es una glándula endocrina, situada en la región antero-inferior-media del cuello. Consta de dos lóbulos unidos por un istmo y sus funciones varían de acuerdo a los períodos de la vida. La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de dos hormonas, la Triiodotironina (T3) y la Tiroxina (T4) que juegan un rol crítico en la diferenciación, crecimiento y metabolismo.

Las hormonas tiroideas son requeridas para el normal funcionamiento de casi todo los tejidos ejerciendo sus efectos principalmente sobre el consumo de oxígeno y la actividad metabólica. Tienen gran impacto sobre la termogénesis, el aparato cardiovascular, diferenciación y crecimiento de tejidos (SNC, huesos, órganos reproductivos); intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas; regulan el transporte de electrolitos y aminoácidos del medio extracelular al intracelular y la síntesis/activación de enzimas (Figura VIII).

La hipofunción glandular determina un descenso metabólico del 40 – 50 % por debajo de lo normal, mientras que la hiperfunción incrementa el metabolismo hasta un 60% encima de lo normal.

TEJIDO/ÓRGANO BLANCO	EFEECTO	MECANISMO
Corazón	Cronotrópico/Inotrópico	Incrementa el número y la afinidad de los receptores $\beta$ adrenérgicos/ Aumento de las respuestas a las catecolaminas
Tejido adiposo	Catabólico	Lipólisis
Músculo	Catabólico	Incremento de degradación de proteínas
Hueso	Desarrollo	Promueve crecimiento y desarrollo esquelético
Sistema nervioso	Desarrollo	Promueve desarrollo encefálico
Intestino	Metabólico	Incrementa absorción de carbohidratos
Lipoproteína	Metabólico	Estimula formación de receptores de LDL
Otros	Calorigénico	Estimula consumo de oxígeno tisular e incrementa la tasa basal

Figura VIII. Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.

Desde el punto de vista histológico la glándula tiroides se compone de un elevado número de folículos que contienen una sustancia secretora denominada coloide y revestidos de células epiteliales cubicas llamadas células foliculares. En el material coloide de los tirocitos se encuentra la glucoproteína tiroglobulina (Tg), sustrato primordial para la síntesis hormonal.

La síntesis de las hormonas tiroideas requiere la presencia de cuatro elementos fundamentales: iodo, Tg, tiroperoxidasa (TPO) y peróxido de hidrógeno. Alrededor del 93% de las hormonas secretadas por la glándula tiroidea corresponde a T4 y solo el 7% es T3. La T3 y T4 circulan en sangre en su mayor parte unidas a proteínas plasmáticas. Son tres las proteínas séricas encargadas del transporte de hormonas tiroideas: albúmina, *thyroxine-binding globulin* (TBG) o globulina ligadora de hormonas tiroideas y la *thyroxine-binding pre-albumina* (TBPA) o Transtirretina.

La hormona T4 se liga a TBG, albúmina y TBPA; T3 sólo circula unida a TBG y albúmina aunque con menor afinidad que T4. La mayor afinidad de las proteínas transportadoras por tiroxina que por T3, la proporción T4L/T4 total es menor (alrededor del 0.03%) a la que existe entre T3L /T3 total (alrededor del 0.3%).

La triiodotironina (T3) es la hormona que posee mayores efectos a nivel de los tejidos periféricos, mediadas a través de receptores nucleares, por lo cual esta sería la verdadera hormona o la forma activa, considerándose a la T4 como una pro-hormona.

La metabolización de T4 por deshalogenación del anillo fenólico o del tirosilo origina cantidades iguales de T3 y T3r. Se conocen tres isoenzimas denominadas Deiodinasas (tipo I o D1, tipo II o D2 y tipo III o D3) capaces de catalizar la deshalogenación de T4, y se diferencian entre sí por los tejidos en los que predominan, preferencia por sustrato, requerimientos de cofactores, características cinéticas y sensibilidad a diferentes inhibidores.

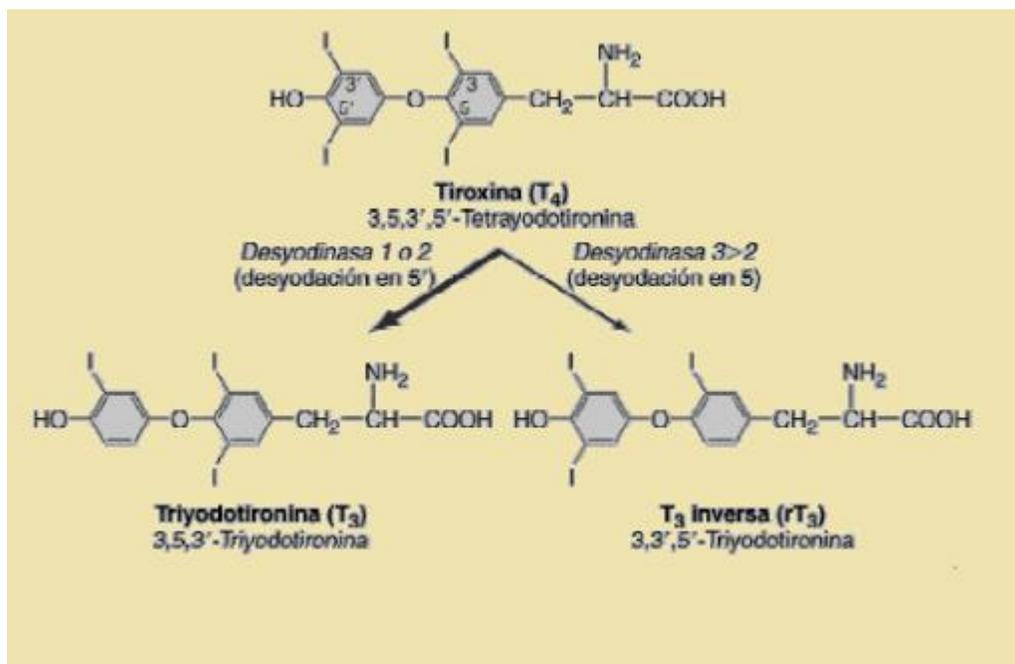


Figura IX: Producción de T3 y T3r a partir de T4 por acción de las deiodinasas.

La deshalogenación de T4 es secuencial y no aleatoria. La acción de D1 (hígado, riñón, SNC y otros tejidos) y D2 (encéfalo, hipófisis, grasa parda) genera T3 mientras que D3 (placenta, cerebro, epidermis) bioinactiva T4 a T3r y T3 a T2.

En cada tejido la T3 intracelular proviene de dos vías diferentes: una plasmática y otra por generación local a partir de T4 y depende de cada tejido. Así en músculo prácticamente toda la T3 proviene del plasma mientras que en cerebro el 80% es producido localmente.

La hormona estimulante de la tiroides o tirotrófina (TSH) sintetizada y secretada por la hipófisis anterior, por estímulo hipotalámico vía hormona liberadora de TSH (TRH), es el regulador endocrino dominante de la función de la glándula tiroidea. Básicamente se encarga del trofismo glandular, del metabolismo del yodo, de la síntesis de hormonas tiroideas y su secreción a la circulación sanguínea.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación negativo endócrino. En este eje se distinguen 3 escalones: hipotálamo, hipófisis y glándula tiroidea. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas por retroalimentación negativa inhiben la producción de TRH y TSH a nivel hipotalámico e hipofisario respectivamente.

Otros dos mecanismos responsables del control de la función de la glándula tiroidea son: el intrínseco o de autorregulación dependiente de la concentración de yodo intraglandular; por factores de crecimiento producidos por el epitelio folicular entre los que encontramos factor de crecimiento insulinosimil-1 (IGF1), factores angiogénicos, factor de crecimiento tumoral  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

## **SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y FUNCIÓN TIROIDEA**

Algunas alteraciones en las funciones endócrinas se han reportado asociadas a la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Estos cambios pueden ser el resultado de la acción directa del virus, infecciones oportunistas y neoplasias, citoquinas o complicaciones por efectos per se de la medicación utilizada en el tratamiento de la enfermedad. (Armin y col, 1996; Sellmeyer y col, 1996; Berges y col, 1990; Unachukwu y col, 2009; Bhangoo y col 2013).

La homeostasis tiroidea puede verse alterada en enfermedades sistémicas severas y en situaciones de deprivación calórica, ocasionando cambios profundos en los niveles de las hormonas tiroideas plasmáticas. Este disturbio en el metabolismo hormonal se conoce como “Síndrome del enfermo eutiroideo” (NTI) y los posibles mecanismos involucrados en la patogénesis abarcan modificación del eje hipotálamo-hipófisis, alteración de la unión a las proteínas transportadoras, captación de las hormonas tiroideas por los tejidos, alteración en el metabolismo por acción de las deiodinasas y cambios en la expresión o función del receptor de hormonas tiroideas (Warner M y Beckett GJ, 2010). Este síndrome es acompañado por niveles disminuidos de T3 y variables de T4 e incrementos en la concentración de triiodotironina reversa (T3r). La tirotrófina (TSH) tiende a permanecer dentro de rangos normales excepto durante las fases de recuperación de la enfermedad no tiroidea en la que se ha observado incrementos en su concentración. Este estado de T3 baja es un mecanismo protector que limita el catabolismo proteico muscular y limita el gasto energético (McClever y Gorman, 1997; Docter y col, 1993; Chopra IJ, 1996; Chopra IJ, 1997; De Groot LJ, 1999; Wartofsky y col, 1982).

La interpretación de los test de función tiroidea y el estado tiroideo en pacientes HIV es complejo (Parsa y col, 2013). El espectro de cambios observados en pacientes HIV abarca anomalías en la secreción, transporte y metabolismo hormonal. El franco hipotiroidismo y el hipertiroidismo severo son patologías poco comunes en estos pacientes (Armin y col, 1996; Unachukwu y col, 2009). Existen en la literatura casos descritos, por autopsias post-mortem, de patógenos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*, Citomegalovirus, *Micobacterium avium*, *Cryptococcus neoformans* y neoplasias asociadas al SIDA que invaden la glándula y pueden alterar su funcionalidad (hipo o hiperfunción) en raras ocasiones (Sellmeyer y col, 1996). Estudios histopatológicos sobre glándula tiroidea han mostrado en algunos casos lesiones consistentes con fibrosis intersticial y en otros hiperplasia tiroidea asociados probablemente a incrementos en los niveles del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la proteína mitogénica TAT (Cherqaoui y col, 2014).

Evidencias experimentales en animales sugieren que citoquinas como la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podrían estar también involucradas en la disfunción glandular. In vitro, interleuquina-1(IL-1), TNF- $\alpha$  e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) fueron capaces de inhibir la organificación del yodo y liberación hormonal en tirocitos humanos (Sato y col, 1990). En ratas, el TNF incrementa la actividad de la 5'-deiodinasa tipo I (Ozawa y col, 1988).

En contraste al patrón encontrado en pacientes con NTI, los niveles de T3r en pacientes HIV en cualquier estadio de la enfermedad son bajos, y su significado funcional es desconocido. Los valores más bajos de T3 fueron observados en los pacientes en estadios más avanzados y complicados que requieren hospitalización y cuidados intensivos (Armin y col, 1996; Sellmeyer y col, 1996). Así, cuando el SIDA es acompañado de infecciones agudas, T3 disminuye consistentemente como en el NTI. El descenso de T3 correlaciona positivamente con la pérdida de peso y la disminución en el conteo de células CD4 (Raffi y col, 1991).

Olivieri y col, Grunfeld y col, Slag y col, Kaufman y col reportaron que en los pacientes HIV asintomáticos o con enfermedad avanzada pero estable, los valores de las hormonas tiroideas totales y el índice de T3 libre (T3L) son normales con tendencia franca al descenso de T4 libre (T4L).

En las etapas más avanzadas y críticas de la infección la reducción en las concentraciones plasmáticas de T4 y T3 total es significativa y se asocia fuertemente al pronóstico de mortalidad, asociación documentada para otras enfermedades severas.

Asimismo Sellmeyer y col, Olivieri y col, Armin y col observaron en individuos HIV estables sin infecciones niveles de tirotrófina alterada y significativamente elevada en relación a controles seronegativos para HIV, aunque dentro del rango de normalidad, con T4L baja. Detectaron además en las etapas tardías con síndrome de repercusión general una ligera tendencia al descenso de TSH.

Los estudios de la secreción de TSH en 24 horas demostraron aumento en la amplitud de los pulsos de TSH sin alteración en la frecuencia (Hommes y col, 1993). En el NTI en cambio, se observó ausencia del pico nocturno y disminución en la amplitud de los pulsos (Romjin y col, 1990).

También se han descrito en todos los infectados, desde estadios tempranos de la enfermedad valores plasmáticos de la globulina ligadora de hormonas tiroideas (TBG) significativamente aumentados, en contraste con el NTI, y que correlacionan significativamente con los niveles de linfocitos CD4 (Lambert y col, 1990; Grunfeld y col, 1993). Se ha sugerido que dicho incremento no sería el resultado de cambios generalizados en la síntesis proteica como ocurre en enfermedades del hígado o respuestas inflamatorias. Elevaciones de la TBG han sido reportadas en individuos con hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, NTI no HIV con T4 elevado, hipotiroidismo, embarazo y uso de terapias estrogénicas. En los estudios de Hommes y col (1993) y Grunfeld y col (1993) los niveles elevados de TBG no siempre pudieron asociarse a las situaciones previamente mencionadas. Por otra parte tampoco se encontraron cambios en la sialización de la proteína (Grunfeld y col, 1993; Lambert y col, 1990; Olivieri y col, 1993; Merenich y col, 1990). Incrementos séricos de TBG justificarían niveles normales de las hormonas tiroideas totales (T3 y T4) en estadios avanzados de la infección y en condiciones de hipofunción tiroidea (Olivieri y col, 1993).

Algunos de los primeros estudios de alteraciones tiroideas en pacientes HIV mostraron presencia de autoanticuerpos antitiroideos en diferentes estadios de la enfermedad. Dichos autores sugirieron que el fenómeno autoinmune humoral previo al tratamiento antirretroviral, podría ser la consecuencia de hiperactividad de linfocitos B y disrupción de la maduración tímica debido a procesos inflamatorios glandulares infecciosos, tumorales o acción directa del virus HIV sobre la glándula (Juvault y col 2000, Olivieri y col 1993).

Hasta el momento se aprobaron más de veinte antirretrovirales de diferentes grupos (IPs, NRTIs, NNRTIs, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa, inhibidores de entrada o fusión, inhibidor de la integrasa, antagonista del receptor de quemoquina) para el tratamiento del HIV modificando el curso natural de la infección e incrementando la prevalencia de desórdenes endócrinos y metabólicos.

Según los trabajos de Brown T, Sellmeyer y col, Ribera y col, los tratamientos HAART podrían desbalancear la producción y metabolismo hormonal. Numerosos estudios mostraron incremento del hipotiroidismo subclínico en los pacientes HIV tratados con terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART).

La asociación de hipotiroidismo y tratamiento prolongado con estavudina (antirretroviral del grupo NRTI) es controvertida. Algunos autores postularon que dicha droga o dosis acumulativa de la misma incrementaría el riesgo de enfermedad tiroidea (Beltran y col, 2003 y 2006; Grappin y col, 2000; Madeddu y col 2006). Sin embargo esta teoría no pudo ser corroborada por otros grupos (Quirino y col, 2004).

Desde hace décadas se conoce el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), entidad que ha recobrado importancia con la pandemia de HIV/SIDA. Müller y Kelley comunicaron que la inmunopatogénesis propuesta para el síndrome es multifactorial e incluye respuestas inmunes hiperactivas del huésped y cambios en el perfil de secreción de citoquinas. En los pacientes HIV positivos que reciben tratamientos antirretroviral de gran actividad (HAART) el riesgo de SIRI guarda relación con el nivel de linfocitos T CD4+ y con procesos infecciosos o no infecciosos subyacentes. Como consecuencia del SIRI, Knysz y col (2006), detectaron enfermedades autoinmunes tales como Graves Basedow, Artritis Reumatoidea y Alopecia.

La historia natural de la infección por el VIH ha cambiado notablemente con el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART). Si bien es cierto que se ha logrado aumentar el porcentaje de sobrevivencia de estos pacientes y mejorado su calidad de vida el uso de esta terapia no es inocuo.

Antes de la era pre HAART se observaron múltiples anormalidades metabólicas y nutricionales en pacientes HIV vírgenes de tratamiento. Las alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonato son consecuencia del aumento de la aclaramiento plasmático de insulina, modificaciones en la sensibilidad de los tejidos periféricos e insulinoresistencia con elevación de las hormonas contrarreguladoras. Las citoquinas interfieren los procesos metabólicos hepáticos estimulando la gluconeogénesis. Se ha especulado que el TNF- $\alpha$ , una citoquina proinflamatoria producida por múltiples células, incluyendo macrófagos y linfocitos, alteraría la vía de señalización post unión de la insulina a su receptor favoreciendo la insulinoresistencia y la hiperglucemia (Dominguez y col, 2012).

En los últimos años se han descubierto nuevos aspectos de la funcionalidad lipídica, su participación en procesos defensivos contra las infecciones y su papel en la inmunidad natural. Estudios experimentales demuestran la existencia de una asociación entre los cambios lipídicos y la respuesta inflamatoria. La infección por el HIV causa una disfunción en el metabolismo lipídico mediado por las citoquinas factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1 e interferón  $\alpha$ . El aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, la disminución de su catabolismo periférico por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y el aumento del TNF- $\alpha$  originan hipertrigliceridemia de intensidad variable. Además las citocinas afectan la reesterificación de los ácidos grasos que se movilizan desde la periferia y junto con el glicerol forman triglicéridos a nivel hepático. A este proceso se suma la lipogénesis hepática "*de novo*" que constituye un estímulo para la formación y secreción de VLDL. La estimulación  $\alpha$ -adrenérgica del tejido adiposo, origina lipólisis e incrementa la disponibilidad de ácidos grasos a nivel hepático, sustrato para la formación de Triglicéridos y VLDL (Elías-Calles y col, 2010; Vacarezza y col, 2003).

La etapa asintomática de la infección por HIV se asocia con niveles bajos de colesterol total, HDL colesterol (lipoproteína de alta densidad) y LDL colesterol (lipoproteína de baja densidad); y las etapas más tardías con valores de triglicéridos incrementados a expensas de VLDL colesterol (lipoproteína de muy baja densidad). Los cambios lipídicos mencionados serían una consecuencia evolutiva y avanzada de la infección por el HIV estando relacionados al descenso de CD4 y los niveles circulantes de citoquinas (Elías-Calles y col, 2010).

Un patrón diferente de dislipidemia se ha observado desde que se inició el uso de la HAART, con hipercolesterolemia (CT), hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), sobre todo relacionado con el uso de inhibidores de proteasas (IP). De manera paralela a los cambios lipídicos, también se reconoce la resistencia a la insulina (RI), que se manifiesta por elevaciones en los valores de glucosa, péptido C, hiperinsulinemia y una respuesta anormal en la prueba de tolerancia a la glucosa.

Aunque todavía permanece en discusión el efecto que estos trastornos tendrían en los pacientes con la infección por el VIH, no cabe esperar que resulten diferentes de lo que ocurre en la población general. Ya comienzan a circular algunos informes que parecen señalar el impacto que la dislipidemia y la RI pueden tener sobre la salud cardiovascular (Kramer y col, 2009).

Por otra parte la desnutrición severa asociada a la infección por VIH es considerada una enfermedad marcadora de SIDA y respondería a trastornos del balance energético. En nuestro país, el *Wasting Syndrome* o Síndrome de Desgaste es definido como la pérdida involuntaria del peso basal superior al 10% y es una complicación frecuente en los pacientes infectados con HIV. Este síndrome es el resultado de perturbaciones del metabolismo con mayor pérdida de proteína muscular que de grasa y del gasto energético en reposo (REE) causado por la respuesta inmunológica al HIV e infecciones secundarias. La nutrición inadecuada secundaria a pobre alimentación, los cuadros de malabsorción por diarrea y alteraciones endógenas de las hormonas anabólicas (Reiter G y col, 1996; Sellmeyer y col 1990) también contribuyen a dicho síndrome.

Basándonos en la discrepancia de la literatura existente, en su mayoría internacional, resultó de interés evaluar el eje Hipotálamo-Hipofiso-Tiroideo en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana en distintos estadios de la enfermedad. Es importante además tratar de establecer la incidencia y magnitud de la disfunción tiroidea, como el significado clínico, pronóstico y posibles implicancias terapéuticas.



# OBJETIVOS

*Objetivos*

---

## **II. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar los niveles de Tirotrofina, hormonas tiroideas y autoanticuerpos como indicadores de disfunción tiroidea en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana HIV/ SIDA que se atienden en el Servicio de Infectología del Hospital San Juan de Dios de La Plata.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar las características demográficas y clínicas en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) internados y ambulatorios.
2. Evaluar la función tiroidea, niveles séricos de TSH, T3, T4 y T4libre, en ambos grupos HIV en relación a un grupo control con serología negativa para el virus.
3. Comparar los parámetros del eje tiroideo entre los pacientes HIV internados según su evolución clínica.
4. Analizar los parámetros del eje tiroideo en los pacientes HIV Consultorio Externo (Cext) según la clínica, el estado inmunológico y la terapia antirretroviral.
5. Determinar frecuencia de autoinmunidad tiroidea, anticuerpos antitiroglobulina (a-Tg) y antiperoxidasa (a-TPO) en los pacientes HIV ambulatorios e internados.
6. Estudiar variaciones de parámetros bioquímicos en diferentes estadios de la infección por HIV y posibles correlaciones con el perfil tiroideo y/o terapia antirretroviral.
7. Evaluar el impacto de enfermedades oportunistas, procesos neoplásicos y tratamientos medicamentosos en la función tiroidea de los pacientes HIV.



# MATERIALES Y MÉTODOS

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Población y Criterio de Selección**

La población estuvo integrada por pacientes de ambos sexos, adultos, con diagnóstico confirmado de HIV en distintos estadios de la infección, que concurrieron voluntariamente al Hospital San Juan de Dios de La Plata. La mitad de los pacientes provenían de los consultorios externos del Servicio de Infectología del Hospital y el 50% restante de internados en salas de cuidados intensivos del mismo nosocomio. Los resultados se comparan con un grupo control de individuos de similar edad y sexo, sanos al momento del estudio, que no ingieran medicamentos y sin antecedentes de patología tiroidea. En todos los casos se respetará lo explicitado por la Ley Nacional N° 23798/90.

En el grupo HIV el tratamiento crónico más frecuente registrado fue para tuberculosis, en tanto que el resto de las intervenciones terapéuticas fueron de instauración aguda y por cortos períodos de tiempo. El 90% del grupo recibió tratamiento antirretroviral con tres drogas, siendo suspendido en los pacientes internados según criterio de los profesionales médicos.

Para este estudio se confeccionó una ficha (Anexo I) para cada paciente a partir de los resultados de Laboratorio y lectura de su Historia Clínica. En la misma se registraron los niveles hormonales y otros datos de Laboratorio de rutina, serologías, parasitológicos, bacteriológicos. También se registró para cada paciente la edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, vía de infección, causa de internación o consulta, evolución, cambios en el peso corporal, y estado clínico del paciente. Además se incluyó el conteo de células CD4, la carga viral, terapia antirretroviral y otros datos de relevancia como infecciones oportunistas y/o neoplasias, medicación recibida, estudios complementarios y cualquier otro dato que fuera de interés para el estudio propuesto.

## **Protocolo de investigación**

Los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida incluidos en el presente estudio fueron seleccionados por el personal médico del Servicio de Infectología del Hospital San Juan de Dios de La Plata, quienes informaron a cada paciente del estudio y confeccionaron la orden de prestación. Se respetaron las pautas acordadas previamente con respecto a selección de la población en estudio, confidencialidad de datos personales de los enfermos y lectura de historias clínicas. La solicitud de las determinaciones hormonales se realizó junto con los controles habituales (carga viral, recuento de CD4 y rutina complementaria) requeridos por el especialista solicita tres a cuatro veces por año. Por cuestiones operativas, de bioseguridad y para bienestar del paciente, las extracciones se realizaron en el Laboratorio de Virología del Hospital, separado físicamente del Laboratorio Central donde se remitieron las muestras para su procesamiento.

Tal como nos propusimos se determinaron las hormonas del eje tiroideo TSH, T3, T4, T4 libre y los autoanticuerpos contra tiroglobulina (a-Tg) y peroxidasa tiroidea (a-TPO). Asimismo se evaluaron los parámetros bioquímicos glucemia, urea, creatinina, albúmina, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética (TGP y TGO) y fosfatasa alcalina (FAL). La carga viral y conteo de células CD4+ fueron determinados en Centros de Referencia como Centro Nacional de Referencia de SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires y en el Instituto Biológico de La Plata.

Se realizó serología para Enfermedad de Chagas, Toxoplasmosis, Sífilis, Citomegalovirus, Hepatitis A, B y C, virus de Epstein Barr y HIV y parámetros hematológicos como recuento leucocitario, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, eritrosedimentación y volumen corpuscular.

Para el grupo Control se tomó una única muestra por individuo y se determinaron las mismas hormonas y parámetros bioquímicos que en el grupo HIV.

Los individuos que participaron del estudio recibieron la información necesaria por parte del personal médico del Servicio de Infectología y/o la responsable del estudio según correspondiera y se les solicitó expresen su conformidad por escrito en una Planilla de Consentimiento Informado que se adjunta (CIOMS, Ginebra 2002; Anexo II)

Las órdenes de prestación se identificaron con un código interno que sólo pudiera ser interpretado por la responsable del estudio.

### **Obtención y conservación de las muestras**

Las muestras se obtuvieron por punción venosa en el Laboratorio de Virología con material descartable y se separó el suero bajo condiciones apropiadas de bioseguridad con material no reciclable. Los pacientes concurren con 12 horas de ayuno entre las 7:30 y 8:00 a.m. En el grupo Control se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayunas en el Laboratorio Central respetando el mismo horario.

Los sueros fueron procesados dentro de las 3 horas posteriores a la extracción y en caso contrario se fraccionaron y se conservaron a -20°C hasta el momento de su procesamiento. El manejo, procesamiento y conservación de muestras sanguíneas se realizó siguiendo las normas del National Comité for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

### **Determinación de parámetros tiroideos**

#### *Determinación de Tirotrófina (TSH)*

La concentración de TSH se determinó a través de un ensayo inmunométrico, enzimático, secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia. Se utilizó un equipo automatizado IMMULITE de DPC del Laboratorio Central.

La sensibilidad del ensayo fue 0.004  $\mu$ UI/mL.

Valores de referencia: 0.40-4.00  $\mu$ UI/mL.

*Determinación de Triiodotironina Total (T3)*

La concentración de T3 total se determinó a través de un inmunoensayo competitivo enzimático, secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia. Se utilizó el equipo automatizado IMMULITE de DPC previamente mencionado.

La sensibilidad del ensayo fue 40 ng/dL.

Valores de referencia: 70-170 ng/dL

*Determinación de Tiroxina Total (T4)*

La concentración de T4 total se determinó a través de un inmunoensayo competitivo enzimático, secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia. Se utilizó el equipo automatizado IMMULITE de DPC. La sensibilidad del ensayo fue 3 µg/dL.

Valores de referencia: 4.5-12.5 µg/dL.

*Determinación de Tiroxina Libre (T4 libre)*

La concentración de T4 libre se determinó a través de un inmunoensayo competitivo con análogo, enzimático, secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia. También se utilizó el equipo automatizado IMMULITE de DPC. La sensibilidad del ensayo fue 0.2 ng/dL.

Valores de referencia: 0.8-1.9 ng/dL.

*Determinación de anticuerpos antitiroideos*

La concentración de antitiroglobulina (a-Tg) y antitiroperoxidasa (a-TPO) se determinó a través de un ensayo inmunométrico enzimático, secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia en el equipo automatizado IMMULITE de DPC.

La sensibilidad del ensayo para antitiroglobulina (a-Tg) fue 10 UI/mL y para antitiroperoxidasa (a-TPO) fue 20 UI/mL.

Valores de referencia: a-Tg hasta 40 UI/ml, a-TPO hasta 35 UI/mL

En todos los casos las muestras provenientes de pacientes HIV y grupo control se procesaron junto con controles comerciales.

### **Determinación de parámetros bioquímicos**

Los parámetros bioquímicos séricos: glucemia, urea, creatinina, albúmina, proteínas totales, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y bilirrubina se determinaron en los equipos *Express y/o BT TARGA/BT 3000 plus* de Wiener. El colesterol LDL se obtuvo por cálculo o medición. Para la calibración de los distintos analitos (excepto enzimas) se empleó calibrador A plus (Wiener) multiparamétrico y calibradores comerciales separados para HDL y LDL. En cada corrida analítica se procesaron controles comerciales Standatrol (nivel normal y patológico) como control de calidad interno también provisto por la empresa. Las técnicas utilizadas fueron las de rutina en el laboratorio de análisis clínicos.

El hemograma se realizó con un contador hematológico *CellDyn de Laboratorios Abbott*. Para las serologías se utilizó equipamiento manual o automatizado de diferentes fabricantes. El conteo de células CD4+ se realizó por inmunofluorescencia y/o citometría de flujo y la metodología para carga viral estuvo supeditada al Centro de derivación.

### **Análisis Estadístico**

Los resultados se expresaron como valores promedios  $\pm$  desvío estándar ( $X \pm DS$ ) ó error estándar ( $X \pm ES$ ). Para el análisis estadístico se aplicó análisis de varianza (ANOVA) y los test paramétrico correspondiente (T de student, test de Tuckey, Bonferroni, etc) o no paramétrico Kruskall-Wallis. Para los estudios de correlación se utilizaron los tests paramétricos, Pearson, o no paramétricos, Spearman, según correspondiera.



## RESULTADOS

## IV. RESULTADOS

### IV.1 Características demográficas y clínicas del grupo control y HIV

En este trabajo se estudiaron 66 pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) y un grupo de 60 individuos seronegativos (grupo control), que concurrieron al hospital San Juan de Dios de La Plata. Las características de los integrantes del grupo control, sanos al momento del estudio y sin antecedentes de patología tiroidea se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1: Características Demográficas del Grupo Control**

Sexo	Nro. de Pacientes	Edad Promedio (años) X ± ES	Rango de edad (años)
Hombres	30	37 ± 2.4	17 -63
Mujeres	30	32.9 ± 1.1	22-50

El grupo de 66 pacientes con serología positiva para el virus de inmunodeficiencia humana VIH provenían de consultorios externos del Servicio de Infectología (31) e internados por patologías diversas que comprometían su estado general (35), incluyendo los fallecidos en el curso del estudio (6 mujeres y 4 varones). En las tablas 2 y 3 se muestran las características clínicas y demográficas (sexo, sobrevivida, edad, condición de internación, CD4, tiempo de diagnóstico, categoría CDC) del total de pacientes del grupo HIV. Como se puede observar, la relación hombre/mujer fue 2:1 con edades promedios entre los 30-35 años y el total de los fallecidos pertenecían al grupo de internados.

**Tabla 2: Características demográficas del Grupo HIV**

Sexo	N° de Pacientes	Edad Promedio (años) X ± ES	Rango de edad
Hombres	44	35.4 ± 1.2	21 -57
Mujeres	22	30 ± 2.0	13- 53

**Tabla 3: Distribución por condición de internación, sexo y sobrevida**

Condición	N° de Pacientes	Sexo		Sobrevida	
		F	M	Vivos	Fallecidos
Externos	31	9	22	31	0
Internados	35	13	22	25	10*
<b>Total</b>	66	22	44	56	10

\*(6 mujeres, 4 hombres)

Se consideró importante además establecer el tiempo transcurrido desde el diagnóstico por serología positiva hasta la toma de muestra. Los resultados obtenidos en 48 de los 66 pacientes se muestran en la Figura 1. En los pacientes internados el tiempo transcurrido desde el diagnóstico osciló entre 3 y 134 meses y para los ambulatorios fue de 3 a 240 meses. Los histogramas de frecuencias mostraron un patrón invertido con tiempos de diagnóstico mas cortos para internados y cronicidad para externos.

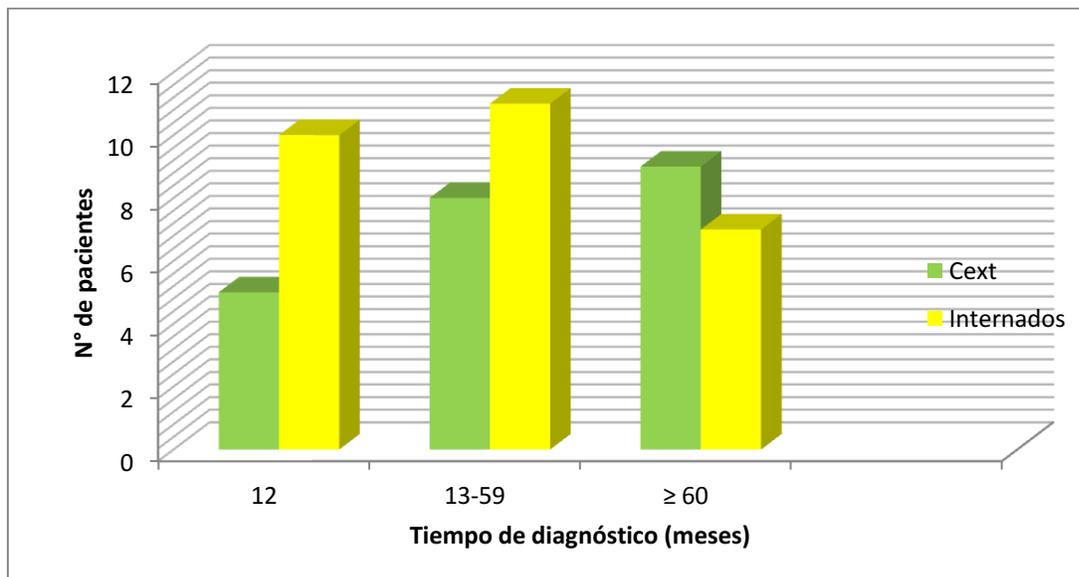


Figura 1. Histograma de frecuencias para tiempo de diagnóstico serológico del grupo HIV.

Por otra parte, en el grupo de pacientes incluidos en este estudio se estableció la modalidad de transmisión de la enfermedad mediante interrogatorio realizado por el médico infectólogo. Como se menciona en la Introducción, las vías de transmisión del virus son sexual, sanguínea y vertical. El 80% de los pacientes del grupo total (N=64) se ubicaron entre las dos primeras, el 20% restante fue desconocido. Como se puede observar en la figura 2 y tabla 4, el 49% lo adjudicó a la vía sexual (20 % relaciones homosexuales, 2 % hábito bisexual, 27% transmisión heterosexual), el 12 % a drogas intravenosas (UDI), el 3 % fue transfundido y el 16% refirió dos modalidades simultáneas. Los pacientes HIV Externos e Internados mostraron similitud en las modalidades de transmisión (tabla 5).

Tabla 4. Modalidades de transmisión del grupo HIV

<b>Modalidad</b>	<b>N° de pacientes</b>	
<b>Desconocida</b>	13	
<b>Transfusión</b>	2	
<b>UDI</b>	8	
<b>Sexual</b>	Ho	13
	He	17
	Bi	1
<b>Simultáneas (UDI y Sexual)</b>	10	

Tabla 5. Modalidades de transmisión del grupo HIV ambulatorios e internados

<b>Modalidad</b>	<b>N° de pacientes</b>	
	<b>Externos</b>	<b>Internados</b>
<b>Desconocida</b>	7	6
<b>UDI</b>	3	5
<b>Sexual</b>	17	14
<b>UDI y Sexual</b>	2	8
<b>Transfusión</b>	1	1

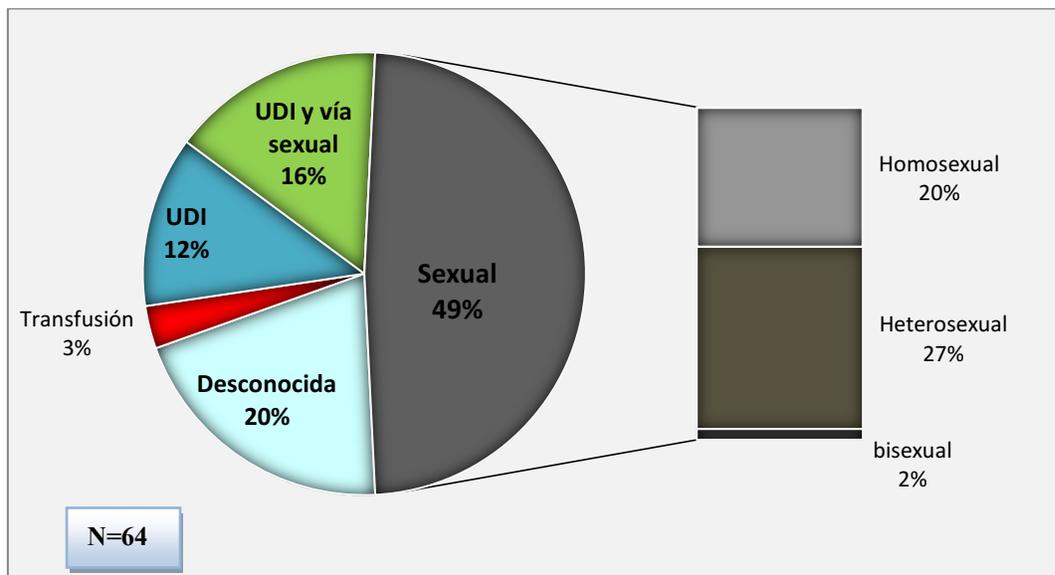


Figura 2: Distribución porcentual de modalidad de transmisión del grupo HIV.

La figura 3 muestra las modalidades de transmisión discriminadas por sexo. Observamos en varones 52 % sexual (Ho y He), 17% UDI y 17% modalidad simultanea (UDI-sexual) y 14% desconocido. En el grupo de mujeres, el 37% sexual (He), 13% por UDI-Sexual, 37% desconocido y 13% por transfusión. Aproximadamente la mitad de los varones contagiados por vía sexual o simultánea declararon relaciones sin protección y/o promiscuidad por contacto con múltiples parejas.

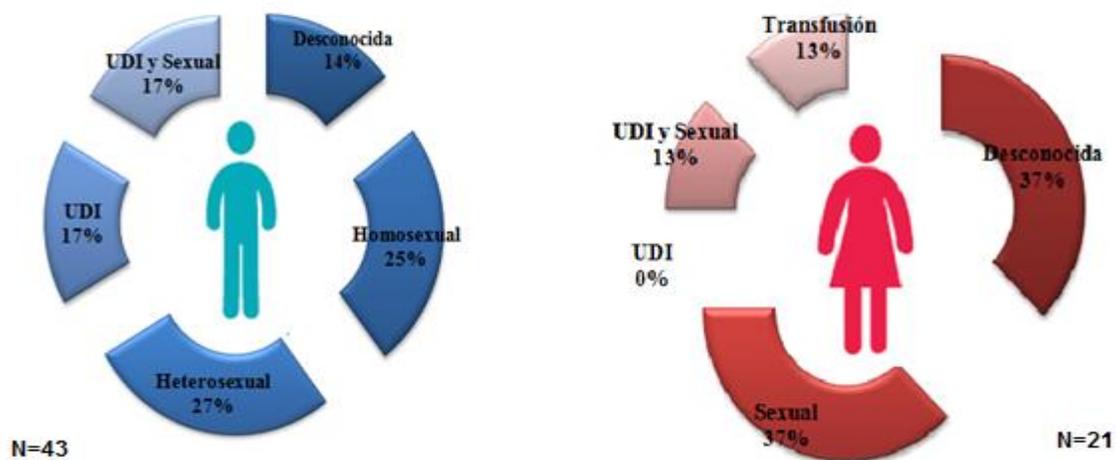


Figura 3. Dimorfismo de las modalidades de trasmisión del grupo HIV según sexo.

Otro de los objetivos fue agrupar a los pacientes infectados según la clasificación del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) del año 1993, basada en parámetros clínicos e inmunológicos (recuento de linfocitos T CD<sub>4</sub>).

En cada categoría, el número está asociado al estado inmunológico (**1**: CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>; **2**: CD4 entre 200 y 499 cel/mm<sup>3</sup> y **3**: CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>) y la letra **A**, **B** o **C** a la categoría clínica (**A**: asintomáticos o linfadenopatías persistente generalizada o infección aguda por HIV; **B**: sintomático; **C**: evento definidor de SIDA).

En las tablas 6a y 6b se muestra el número de pacientes por categoría del CDC y recuento de CD4. Como se esperaba, los pacientes por consultorio externo se distribuyeron entre las diferentes categorías, en tanto que los internados se ubicaron en los estadios más avanzados de la enfermedad (C2 y C3).

Tabla 6a. Distribución del grupo HIV por categorías del CDC del año 1993

	Categorías (n° de pacientes)								
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
<b>Externos</b>	3	1	1	6	3	-	1	7	7
<b>Internados vivos</b>	-	-	-	-	-	-	-	4	21
<b>Internados que fallecieron</b>	-	-	-	-	-	-	-	2	8

Tabla 6b. Distribución del grupo HIV según estado inmunológico

CD <sub>4</sub> (cél/mm <sup>3</sup> )	Condición (n° de pacientes)	
	Externos	Internados
< 200	8	29
200-499	11	6
>500	10	0

Todos los pacientes analizados con serología positiva fueron reportados a la autoridad sanitaria como HIV. Los pacientes en las categorías A3, B3, C1, C2 y C3 fueron comunicados según la ley 23.798 como caso SIDA. La proporción de pacientes con SIDA fue 57% en externos y 83% en internados.

### **Síndrome de Desgaste**

Previo a los tratamientos antirretrovirales, la malnutrición severa y la pérdida de peso eran hallazgos muy frecuentes en los pacientes infectados con HIV. Esta condición denominada Síndrome de Desgaste se acompañaba habitualmente de fiebre, diarrea y anorexia por lo que el CDC la incluyó como enfermedad marcadora de SIDA. A pesar de los avances en los tratamientos de esta patología infecciosa aún existen múltiples mecanismos que inherentes a la enfermedad y tratamiento que contribuyen a la pérdida involuntaria de peso y a la disminución de producción de energía.

Las definiciones de Síndrome de Desgaste fueron variando desde el año 1987 cuándo el CDC la describió como “pérdida involuntaria de peso superior al 10% del basal acompañada por fiebre, debilidad o diarrea” de 30 días de evolución, hasta el año 2004 cuando se establecieron criterios a cumplir en base a pérdida de peso involuntaria, pérdida de masa celular e IMC según sexo y tiempo. Esta definición es más epidemiológica que clínica y no es válida para pacientes en tratamiento ARV. Según la definición del año 2004 de wasting el paciente debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios: pérdida de peso no intencionado > 10% en 12 meses; pérdida de peso no intencionado > 7.5% en 6 meses; pérdida de masa celular > 5% en 6 meses; en hombres MCC < 35% del peso corporal total e IMC < 27Kg/m<sup>2</sup>; en mujeres MCC < 23% del peso corporal total e IMC < 27Kg/m<sup>2</sup>; IMC < 20Kg/m<sup>2</sup> independientemente del sexo.

En este estudio 32% de los pacientes de consultorio externo y el 70% de los internados presentaron síndrome de Desgaste en base a la pérdida de peso.

## IV.2 Función tiroidea en pacientes HIV y Grupo Control

Los niveles de tirotrófina aumentaron significativamente en los pacientes HIV Cext respecto del Grupo Control e internados. El descenso de T4L fue significativo entre los tres grupos pero muy marcado en el grupo hospitalizado. En los pacientes HIV internados T3 disminuyó significativamente respecto del control y HIV ambulatorios (Tabla 7 y figura 4).

**Tabla 7. Niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas en pacientes HIV y Grupo Control**

	<b>TSH</b> ( $\mu$ UI/ml)	<b>T3</b> (ng/dL)	<b>T4</b> (ng/dL)	<b>T4L</b> (ng/dL)
<b>HIV Internados</b> n= 34	2.26 $\pm$ 1.752 0.300	70 $\pm$ 27.9** 4.9	7.2 $\pm$ 2.24 0.39	0.65 $\pm$ 0.2** 0.03
<b>HIV Externos</b> n= 31	3.67 $\pm$ 2.69**/* 0.483	108 $\pm$ 25.2 4.5	7.1 $\pm$ 1.57 0.282	0.97 $\pm$ 0.27* 0.05
<b>Control (GC)</b> n=60	1.94 $\pm$ 0.736 0.095	117 $\pm$ 26.5 4.5	7.6 $\pm$ 1.23 0.192	1.14 $\pm$ 0.16 0.024

\*  $p < 0.01$  TSH HIVext vs int ; T4L HIVext vs GC.

\*\*  $p < 0.001$  TSH HIV Cext vs GC; T3 HIV INT vs GC y HIV Cext; T4L HIV INT vs GC y HIVCext.

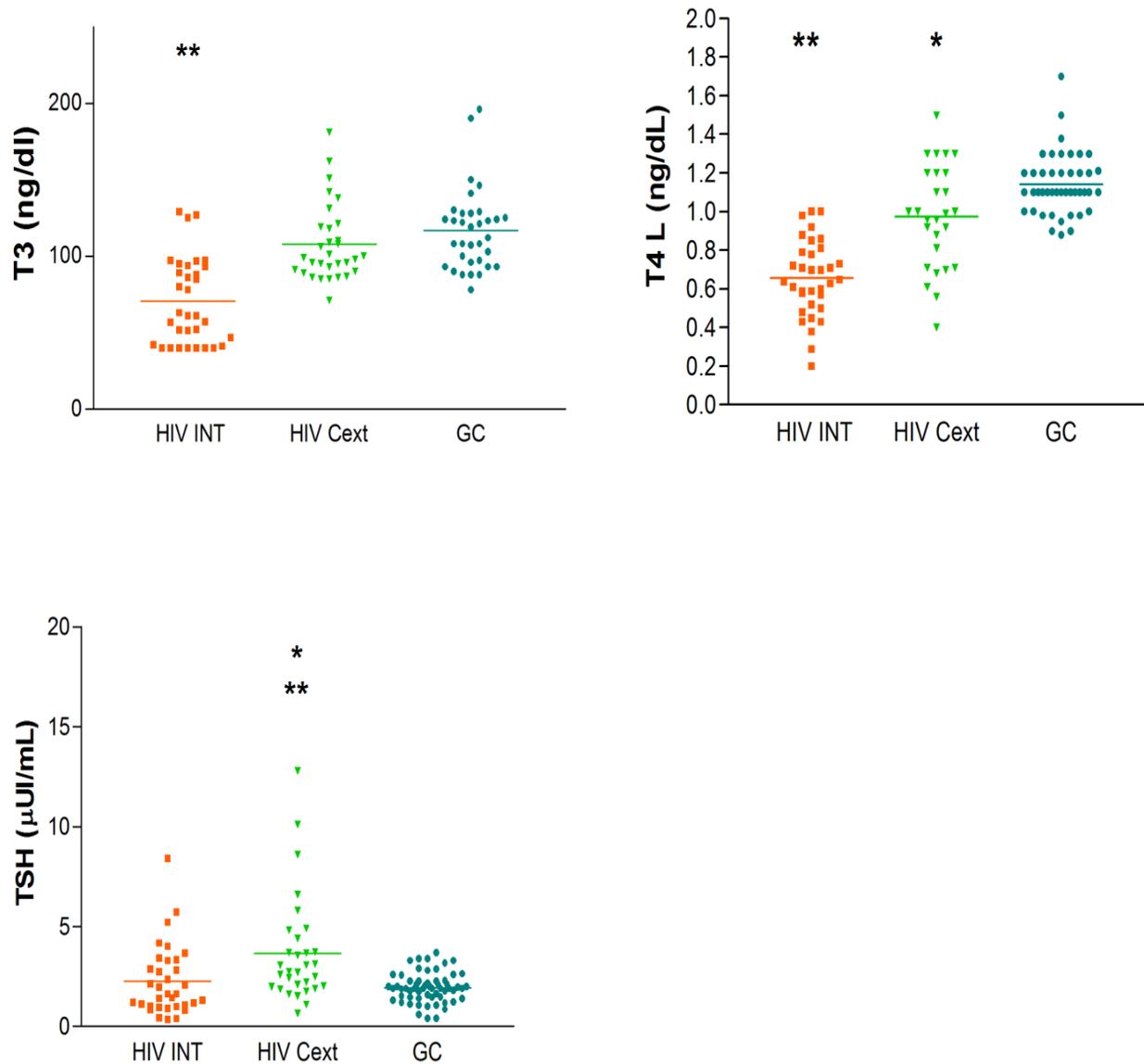


Figura 4. Niveles hormonales para los grupos HIV ambulatorios, Internados y grupo control.

\*  $p < 0.01$  TSH HIV Cext vs INT ; T4L HIV Cext vs GC \*\*  $p < 0.001$  TSH HIVCext vs GC; T3 HIV INT vs GC y HIV Cext; T4L HIV INT vs GC y HIV Cext.

### IV.3 Función tiroidea en pacientes HIV internados

Como se muestra en la tabla 8 los valores promedio de tirotrófina y hormonas tiroideas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes internados vivos (V) versus los fallecidos (NV).

**Tabla 8. Niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas en pacientes HIV internados**

	TSH ( $\mu$ UI/ml)	T3 (ng/dL)	T4 (ng/dL)	T4L (ng/dL)
<b>Internados fallecidos (NV) N=10</b>	2.62 $\pm$ 1.70 0.54	65 $\pm$ 25.5 8.1	6.9 $\pm$ 2.4 0.75	0.57 $\pm$ 0.24 0.08
<b>Internados Vivos (V) N=24</b>	2.12 $\pm$ 1.79 0.36	73 $\pm$ 29.1 6.1	7.3 $\pm$ 2.2 0.5	0.69 $\pm$ 0.17 0.03

En el 14% de los pacientes hospitalizados los valores de tirotrófina superaron el límite de normalidad, 3 eran varones y 2 mujeres. Los tres pacientes de sexo masculino fallecieron. Las figuras 5 y 6 muestran los valores individuales de T3 y T4L del grupo internados. Ambas hormonas en los pacientes fallecidos resultaron en promedio ligeramente inferiores a los que sobrevivieron.

En los pacientes no fallecidos los niveles de T3 y T4L fueron significativamente superiores en las mujeres HIV respecto de los varones.

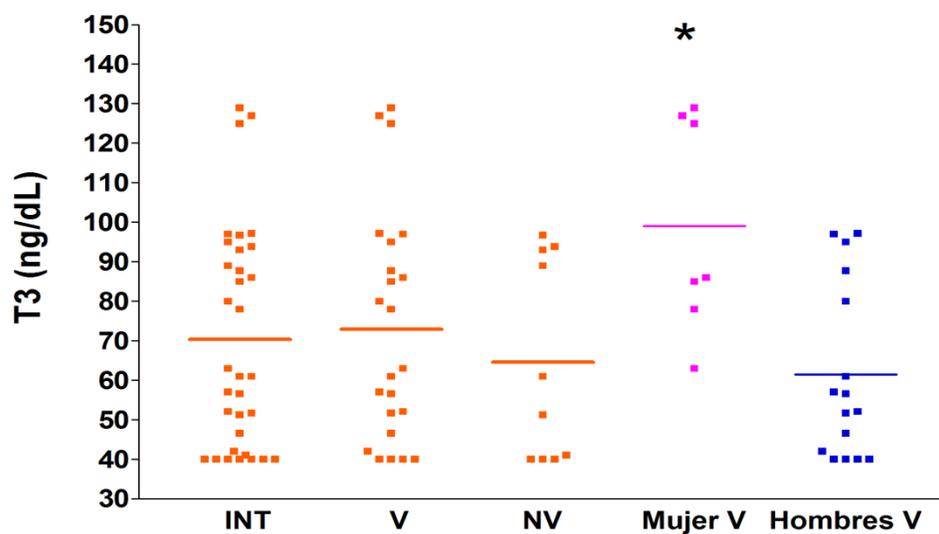


Figura 5. Niveles de T3 en pacientes internados discriminados por sexo y sobrevida.  
INT: internados; V: internados vivos, NV: internados fallecidos. \* $p < 0.05$  Mujer V vs Hombres V

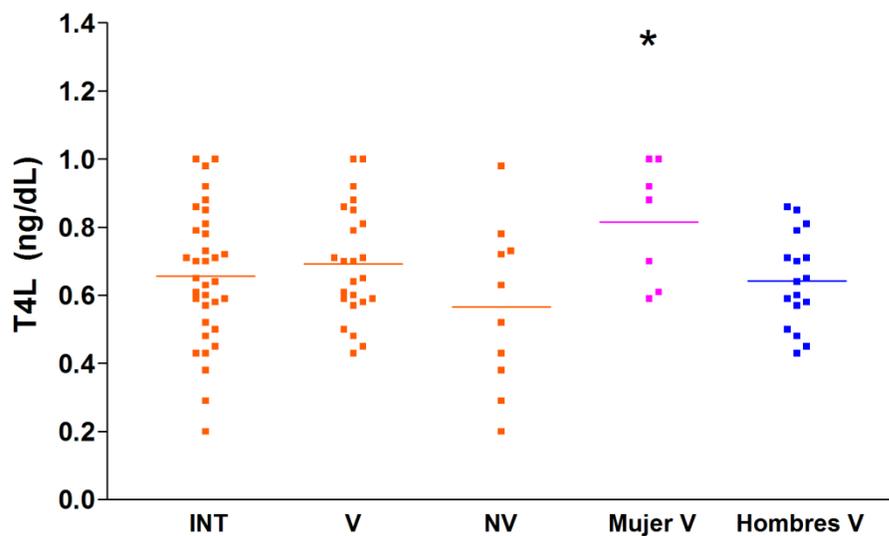
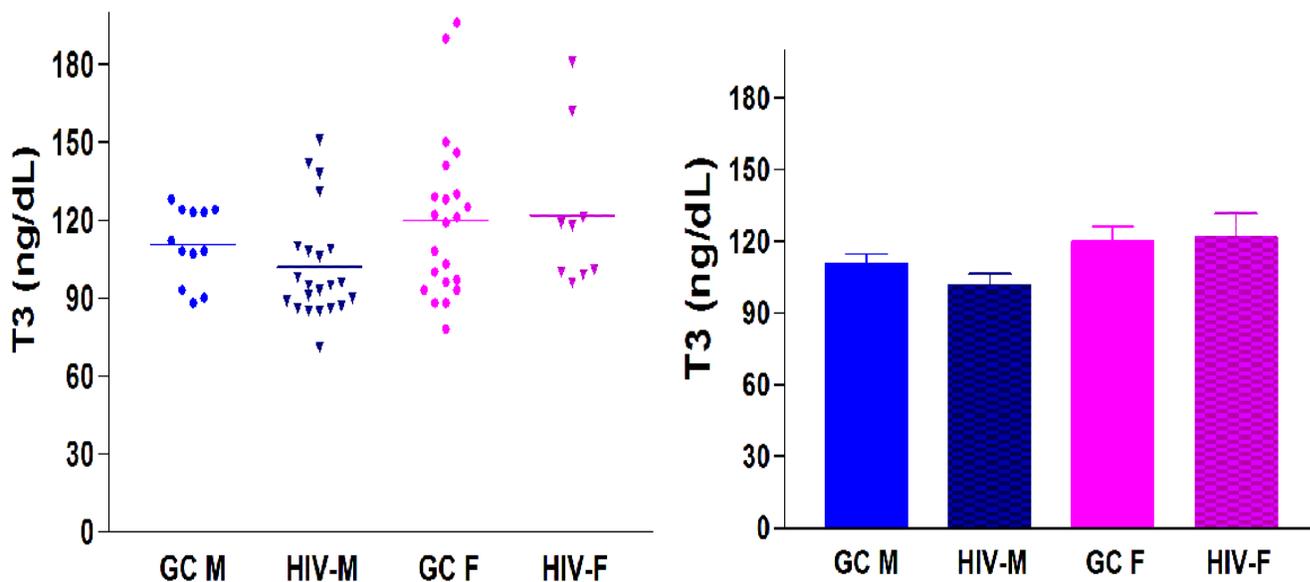
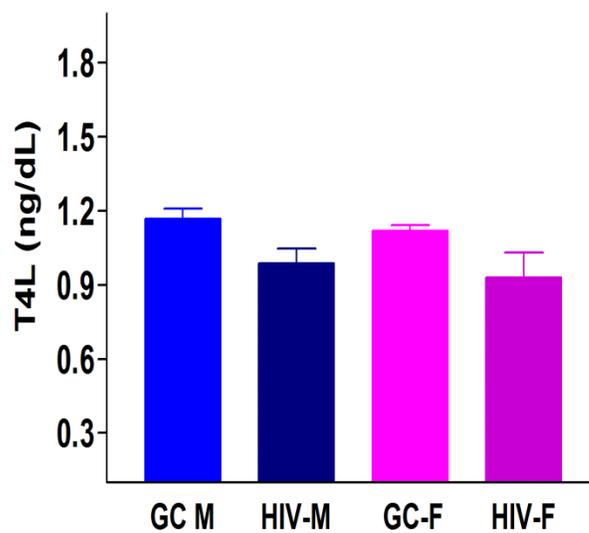
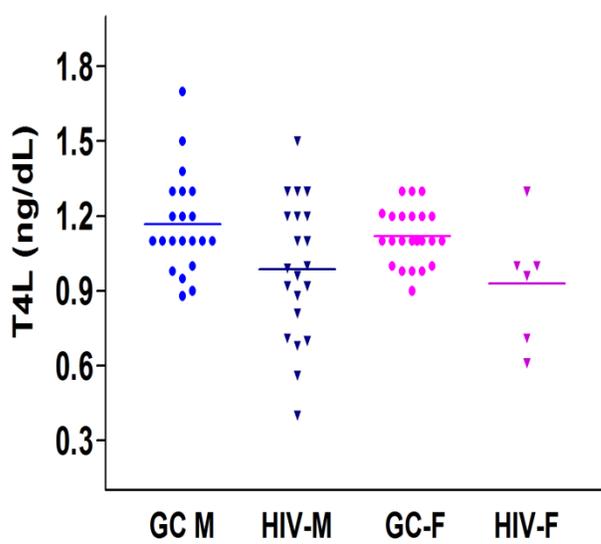
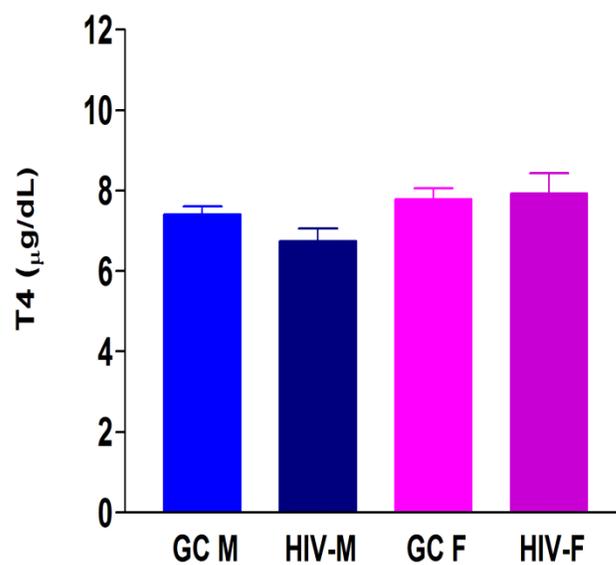
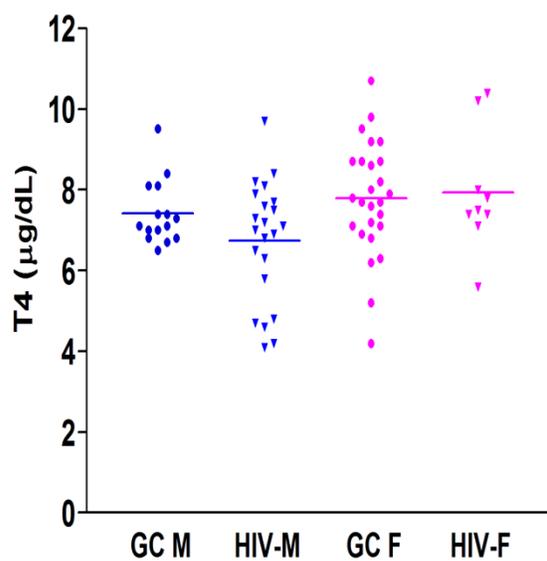


Figura 6. Niveles de T4 libre en pacientes internados discriminados por sexo y sobrevida.  
INT: internados; V: internados vivos, NV: internados fallecidos. \* $p < 0.05$  Mujer V vs Hombres V

#### IV.4 Función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo

La figura 7A muestran la distribución individual y niveles medios de TSH, T3, T4 y T4L en HIV Cext respecto de los controles (GC). Como se puede observar los niveles de TSH sérica se elevaron significativamente en mujeres HIV (HIV-F) y varones HIV (HIV-M) en relación a los controles correspondientes. Encontramos una tendencia descendiente de T4L en varones y mujeres HIV en relación a los controles. Los niveles de T4L inferiores a 0.8ng/dl, límite inferior de normalidad, no correlacionaron con dosajes de tirotrófina sérica superiores a 4.00  $\mu$ UI/ml (Figura 7B). Los niveles de T3 y T4 fueron similares en HIV Cext y GC en ambos sexos.





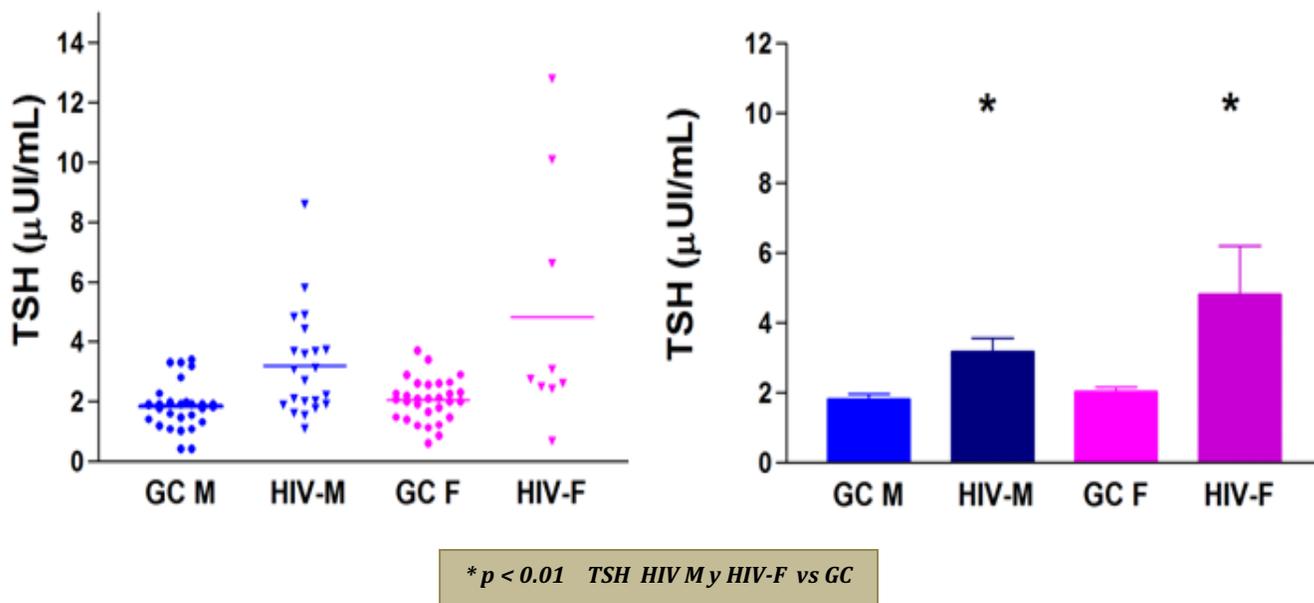


Figura 7A. Niveles hormonales individuales y promedio de mujeres y varones del grupo control y HIV Consultorios Externos.

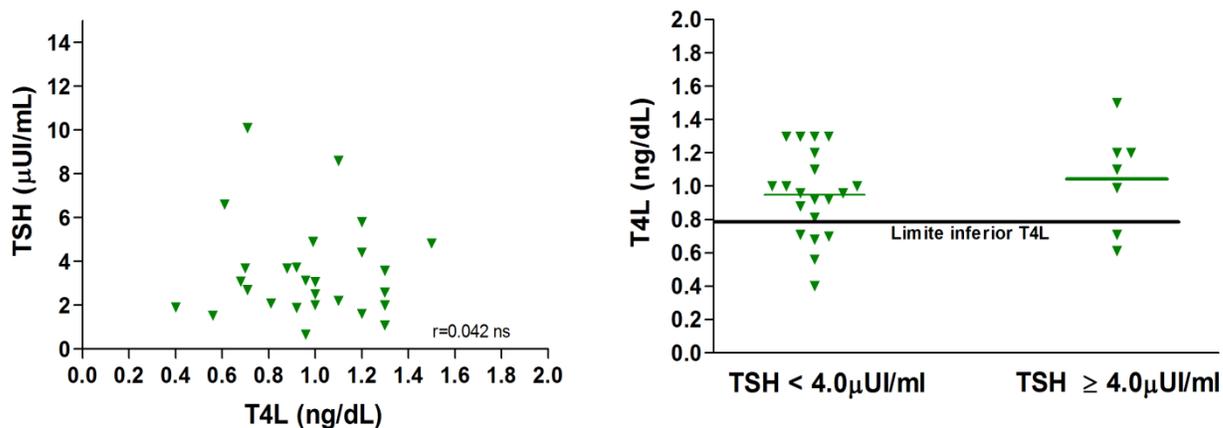


Figura 7B. **Izquierda:** Correlación entre TSH y T4L en el grupo HIV ambulatorios (*Spearman*  $r=0.042$ , *ns*). **Derecha:** Niveles de T4L en el grupo HIV ambulatorios en zona de corte para TSH de  $4.00 \mu\text{UI}/\text{mL}$  (límite superior de normalidad).

La frecuencia de parámetros anormales en el perfil tiroideo del grupo HIV Cext fue 35%, el resto mostró niveles hormonales en el rango de normalidad al momento del estudio. En la figura 8 se grafica la distribución porcentual de las alteraciones en el eje tiroideo detectadas en pacientes HIV consultorio externo de ambos sexos: 19% hipotiroidismo subclínico (HSC), 6% hipotiroidismo clínico (HC) y 10% hipotiroxinemia (T4F) libre aislada.

La frecuencia de hipotiroidismo (HSC + HC) fue superior en varones que en mujeres 16.0% vs 9.0%.

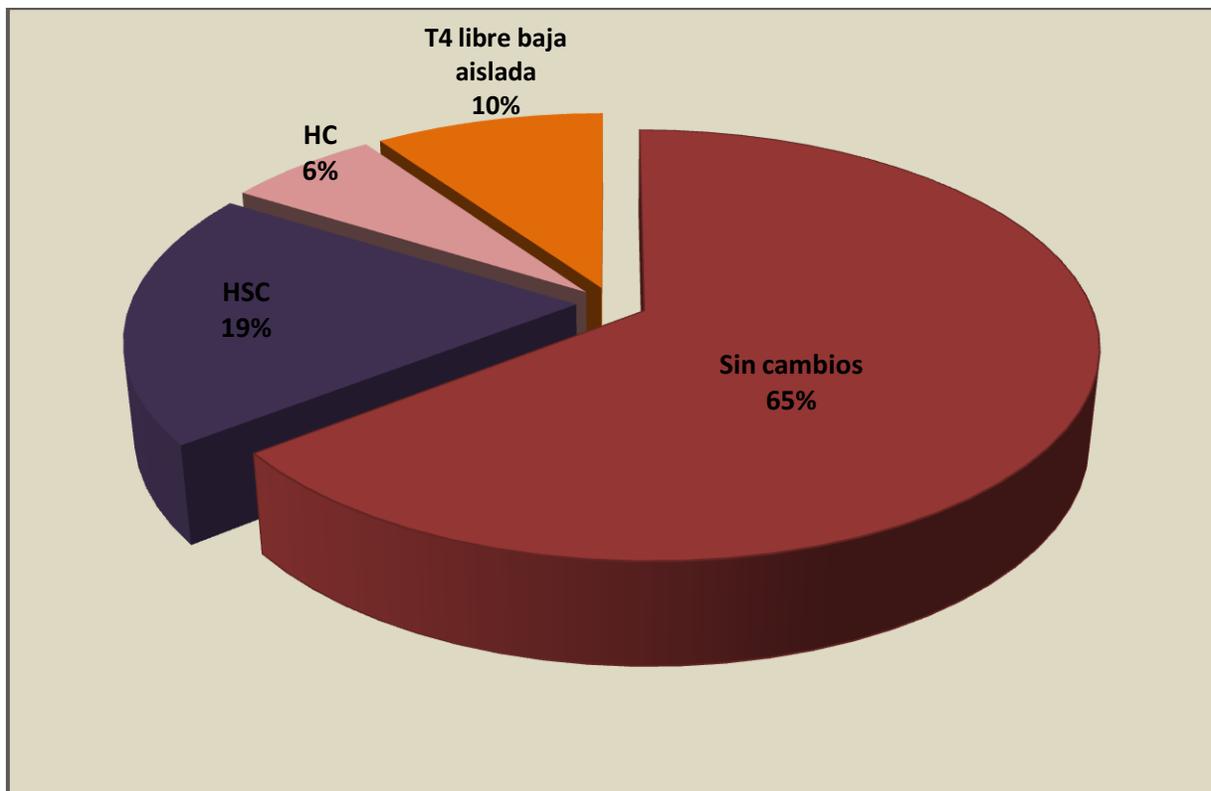


Figura 8: Anormalidades del perfil tiroideo en pacientes HIV Consultorios Externos de ambos sexos.

#### IV.4.1 Relación entre la función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo según las categorías clínicas del Centro de Control y Prevención de Enfermedades

Como se observa en la Tabla 9 y figura 9 D, de acuerdo a lo previamente descripto, el 25% de los pacientes HIV Cext mostró niveles de TSH superior al rango de normalidad.

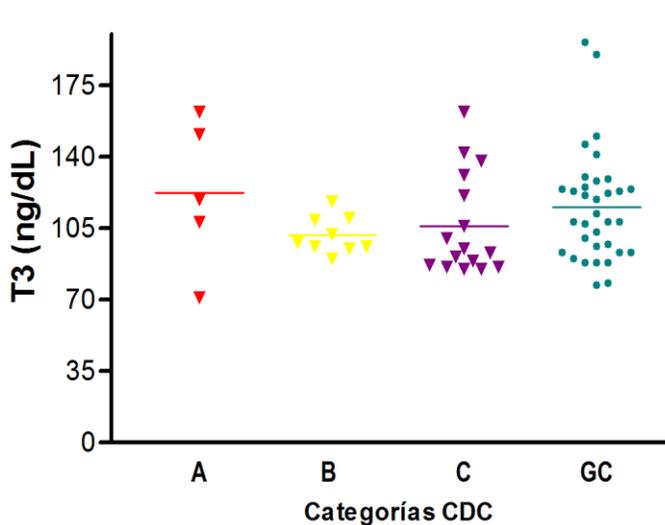
Tabla 9. Niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas en pacientes HIV externos según categorías clínicas del CDC

Estadio	TSH ( $\mu$ UI/ml)	T3 (ng/dL)	T4 (ng/dL)	T4L (ng/dL)
<b>A</b> (n=5)	6.16 $\pm$ 4.98 2.23	122 $\pm$ 36.2 16.2	7.2 $\pm$ 1.48 0.661	0.71 $\pm$ 0.131 0.065
<b>B</b> (n=9)	2.44 $\pm$ 1.26 0.422	102 $\pm$ 9.0 3.00	7.5 $\pm$ 1.60 0.835	1.16 $\pm$ 0.192 0.064
<b>C</b> (n=16)	4.03 $\pm$ 2.48 0.601	106 $\pm$ 24.8 6.19	6.7 $\pm$ 1.44 0.359	0.91 $\pm$ 0.242 0.067
<b>GC</b> (n=60)	2.00 $\pm$ 0.860 0.110	117 $\pm$ 26.5 4.538	7.6 $\pm$ 1.23 0.192	1.14 $\pm$ 0.16 0.024

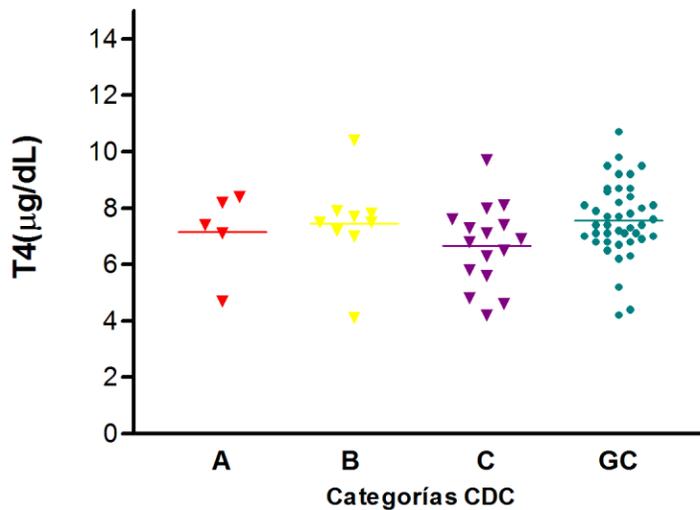
Considerando las categorías clínicas del CDC, los pacientes con TSH aumentada (8/30) se distribuyeron un 25% en la categoría A, 12.5% en la B y 62.5% en la categoría C. En esta última categoría el 80% de los pacientes con disfunción tiroidea eran varones, sólo el 20% de los pacientes mostró un descenso significativo de T4 libre y se observó una tendencia al descenso de T4 con respecto al control (Figura 9).

En la categoría A encontramos los valores más elevados de TSH (Figura 9 D).

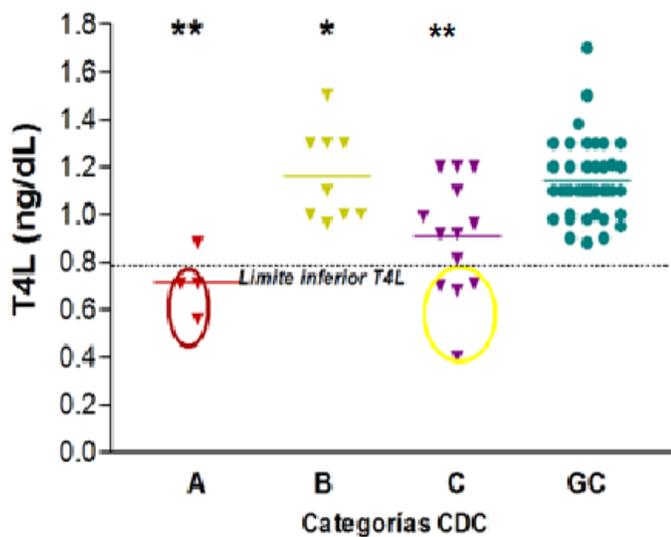
En todas las categorías, excepto la B, los niveles de T4F bajos se correspondieron mayoritariamente (5/7) a alteraciones aisladas de dicha hormona (Figura 9C).



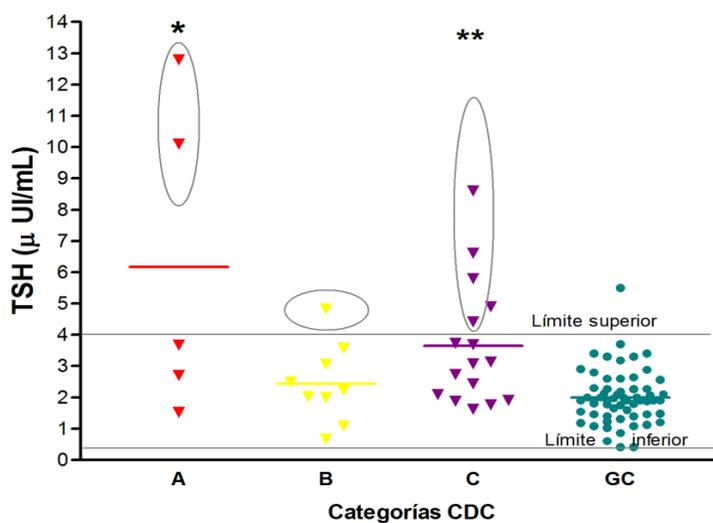
A. Sin diferencias significativas entre categorías



B. Sin diferencias significativas entre categorías



C. \*\* $p < 0.001$  T4L A vs B y GC, C vs GC;  
\*  $p < 0.01$  T4L B vs C.



D. \*  $p < 0.05$  TSH A vs B, C y GC;  
\*\*  $p < 0.01$  C vs GC

Figura 9. Niveles hormonales en el grupo HIV Cext para los estadios clínicos del CDC en ambos sexos.

#### IV.4.2 Relación entre la función tiroidea en pacientes HIV Consultorio Externo y su estado inmunológico

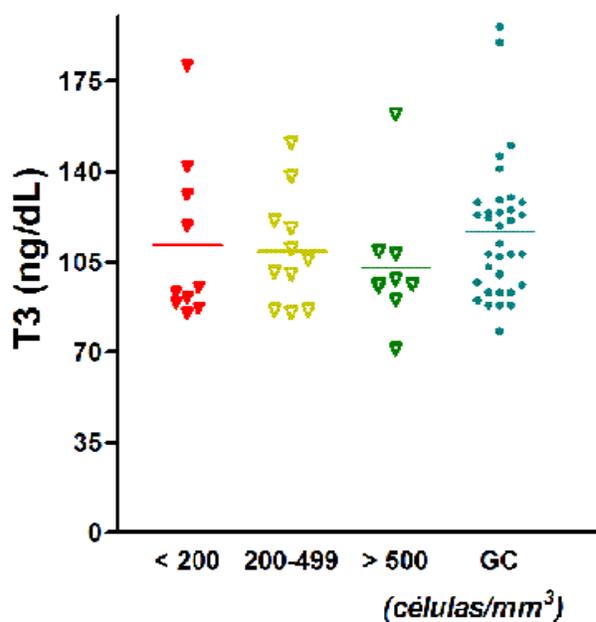
En la tabla 10 y figura 10 se muestran los valores de las hormonas tiroideas y TSH de los pacientes HIV ambulatorios agrupados en tres categorías en base al estado inmunológico del paciente.

Tabla 10. Niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas en pacientes HIV ambulatorios según el grado de inmunosupresión

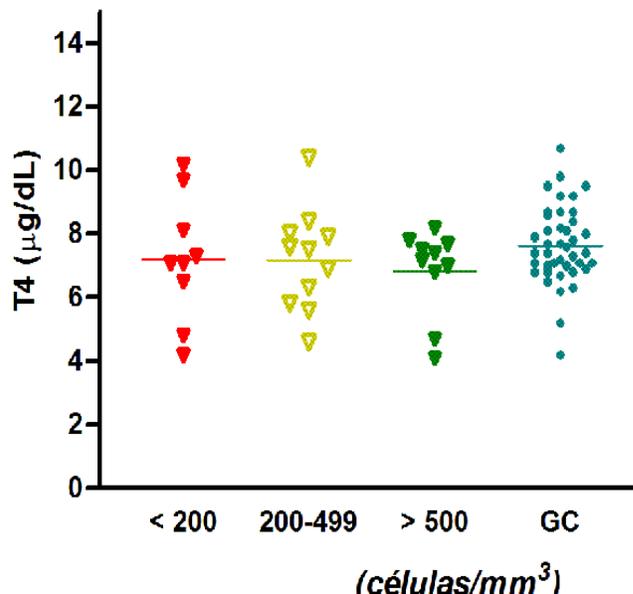
CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )	TSH (μUI/ml)	T3 (ng/dL)	T4 (ng/dL)	T4L (ng/dL)
<b>&lt;200</b> N=9	4.44±3.488 1.163	111±31.7 10.02	7.2± 1.98 0.66	0.81± 0.281 0.099
<b>200-499</b> N=8	3.08± 1.531 0.462	109±21.5 6.48	7.2± 1.59 0.479	1.03± 0.232 0.082
<b>&gt;500</b> N=13	3.73± 3.088 0.977	103±24.8 8.27	6.8±1.35 0.428	1.02± 0.253 0.080
<b>GC</b> N=60	2.00±0.860 0.110	117±26.5 4.538	7.6±1.23 0.192	1.14±0.16 0.024

En la figura 10D observamos que del 25% de pacientes HIV ambulatorios con TSH aumentada, aproximadamente un 37.5% se ubicó en el grupo con **CD4 menor 200cél/mm<sup>3</sup>**, 37.5% con **CD4 entre 200 y 499 cél/mm<sup>3</sup>** y el 25% restante con **CD4 mayor a 500 cél/mm<sup>3</sup>**. El 60% de los varones (3/5) y el 33%de las mujeres (1/3) con tirotrófina elevada mostraron recuentos linfocitarios superiores 200 cél/mm<sup>3</sup>.

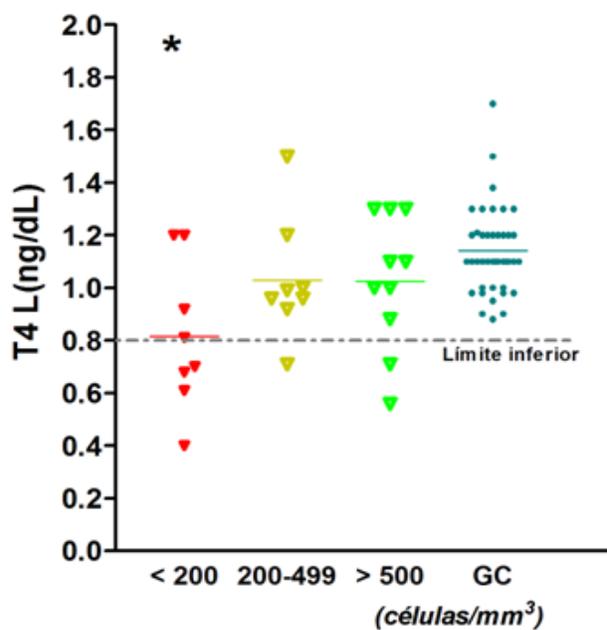
En el grupo con estado inmunológico severo (CD4 < 200) los niveles de T4libre descendieron significativamente con respecto al grupo control.



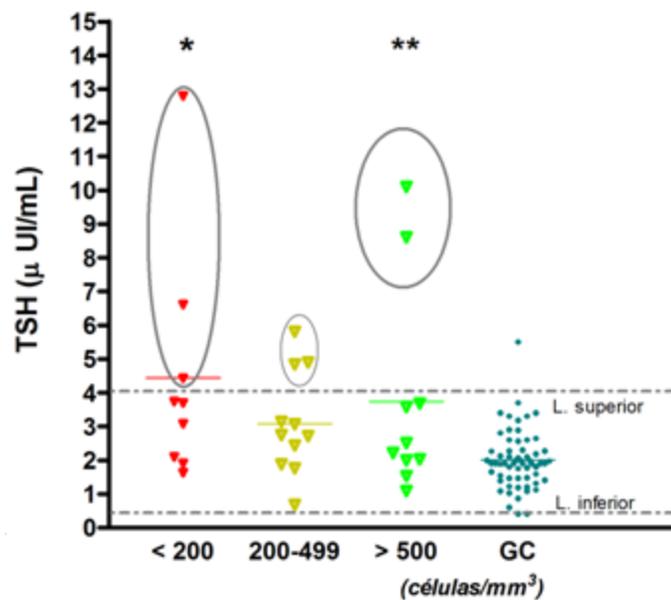
A. Sin diferencias significativas entre categorías



B. Sin diferencias significativas entre categorías



C. \*  $p < 0.001$  categoría <200 vs GC



D. \*  $p < 0.001$  categoría < 200 vs GC;  
\*\* $p < 0.05$  categoría >500 vs GC

Figura 10: Niveles hormonales en pacientes HIV Consultorio Externo agrupados según recuento de linfocitos T CD4.

El análisis de correlación entre TSH y T4 libre versus el estado inmunológico del paciente no resultó estadísticamente significativo (Figura 11).

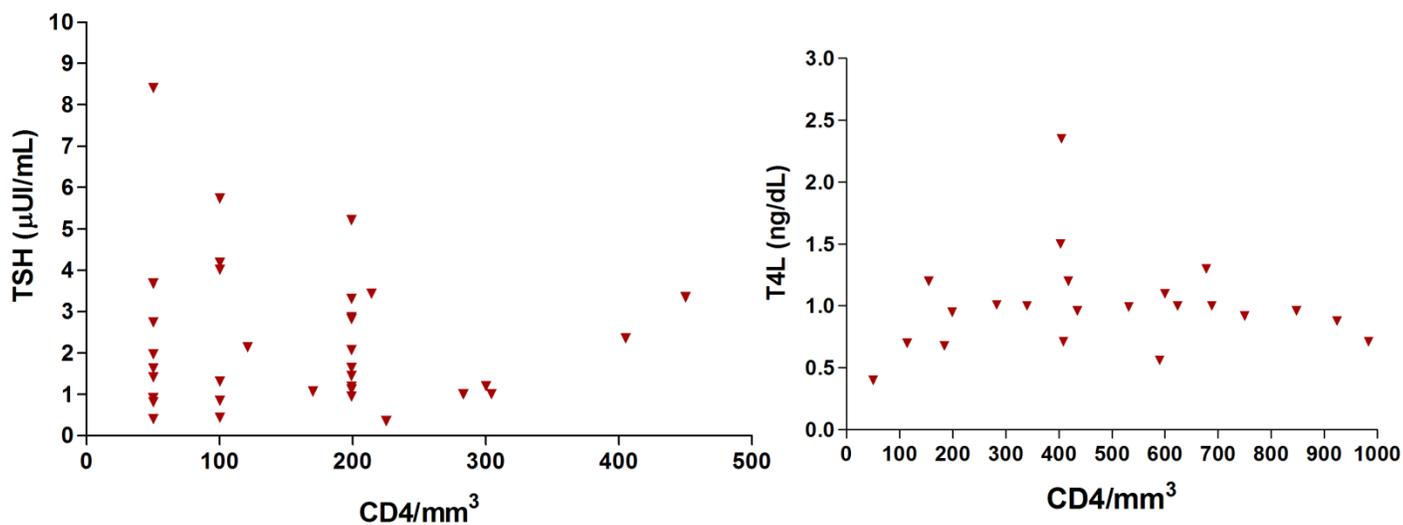
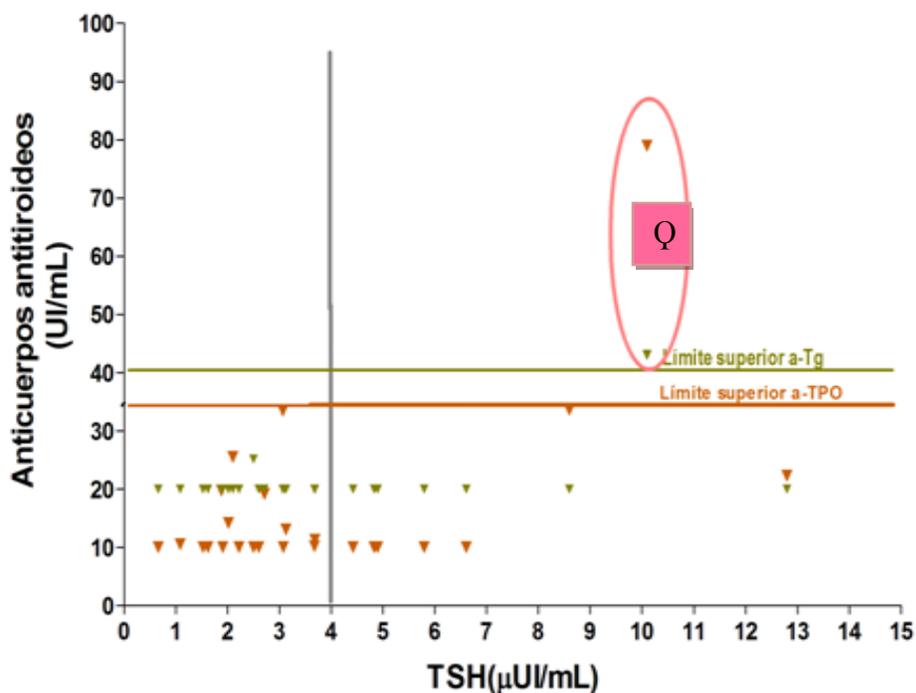


Figura 11. Correlación de TSH y T4L con el recuento de células CD4 en pacientes HIV Cext. (Coeficiente de correlación Spearman: TSH vs CD4  $r=-0.099$ ,  $p=0.30$ ; T4L vs CD4  $r=0.15$ ,  $p=0.47$ )

#### IV.5 Autoinmunidad tiroidea en pacientes HIV

En la figura 12 observamos que en el grupo HIV Cext sólo una de las pacientes hipotiroideas mostró anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos.

Este hallazgo correlacionó con los estudios complementarios por ecografía que mostraron aumento de tamaño glandular con estructura homogénea.



Triphaty 2015

Figura 12: Distribución de anticuerpos antitiroideos versus niveles de tirotrófina para los pacientes HIV consultorios externos (*a-Tg: antitiroglobulina, a-TPO: antiperoxidasa; TSH= 4μUI/mL límite superior de normalidad*)

En el grupo HIV internados sólo dos pacientes con TSH elevada tuvieron niveles de autoanticuerpos tiroideos superiores al límite de normalidad en uno o ambos anticuerpos (Figura 13). Por otra parte, en este mismo grupo se registró un caso de hipertiroidismo masculino con títulos de a-Tg al doble del límite superior de normalidad y a-TPO francamente elevados (a-Tg: 96.4 UI/mL, a-TPO: superior a 1000 UI/mL).

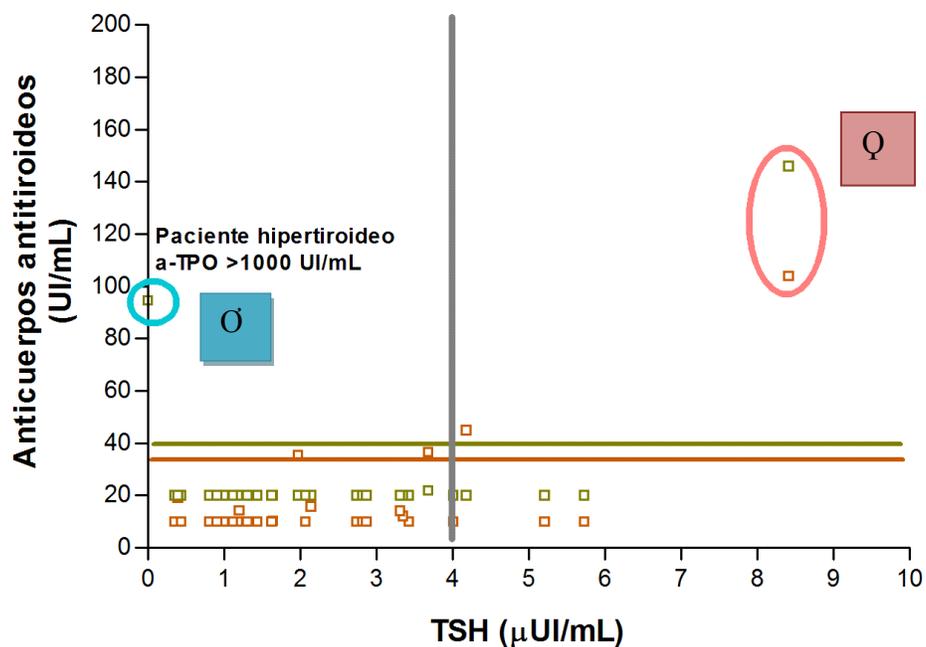


Figura 13. Distribución de anticuerpos antitiroideos versus niveles de tirotrófina para los pacientes HIV internados (*a-Tg*: antitiroglobulina, *a-TPO*: antiperoxidasa; TSH= 4μUI/mL límite superior de normalidad).

## IV.6 Parámetros bioquímicos en el paciente HIV

### 6.1 Dislipemia en el paciente HIV

La tabla 12 y figura 14 muestran las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos y colesterol de alta densidad (c-HDL) en el grupo HIV y control.

Tabla 12. Niveles séricos de lípidos del grupo control y HIV

	<b>Colesterol (g/L)</b>	<b>Triglicéridos (g/L)</b>	<b>c-HDL (g/L)</b>
<b>HIV Internados</b>	1.44±0.47*	1.58 ± 0.58*	0.29 ±0.11**
<b>HIV Cext</b>	1.84 ± 0.44	1.65± 1.13*	0.43 ± 0.12
<b>Grupo Control</b>	1.85 ± 0.32	0.94 ± 0.48	0.47 ± 0.11

\*  $p < 0.05$  Colesterol HIV internados vs HIV Cext y GC

\*\* $p < 0.01$  HDL HIV internados vs HIV Cext y GC; Triglicéridos HIV int vs GC; Triglicéridos HIV Cext vs GC.

Como se muestra en la figura 16 A y C los valores de colesterol total y HDL colesterol en los pacientes HIV internados resultaron significativamente más bajos que HIV Cext y GC siendo aún más marcado el descenso de dichos parámetros en los fallecidos (CT:  $\overline{1.09}$ g/dl, c-HDL: 0.23g/dl). Los niveles de HDL colesterol en los pacientes ambulatorios fueron similares a los controles pero con una tendencia hacia valores próximos al límite inferior de normalidad.

Los valores promedio de TG en los pacientes HIV, independientemente del grado de inmunosupresión y sobrevida, superaron a los hallados para el grupo control (Figura 16 B).

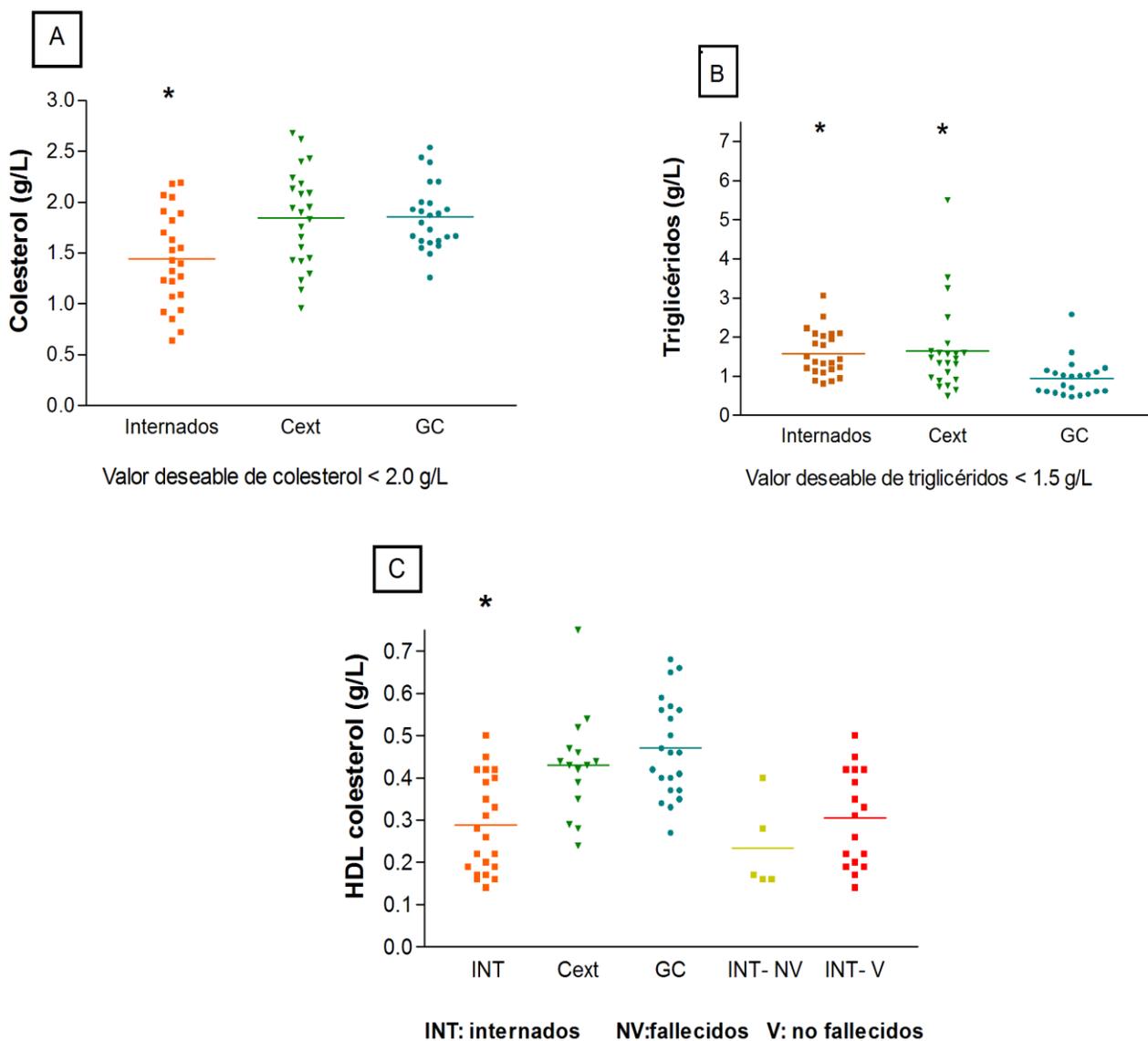


Figura 14. Niveles de colesterol total, triglicéridos y HDL colesterol en el grupo control, HIV Cext e Internados por sobrevida.

En el grupo HIV los niveles de HDL colesterol correlacionaron directamente con el recuento de CD4. En tanto que los triglicéridos no correlacionaron con el estado inmunológico del paciente (Figura 15).

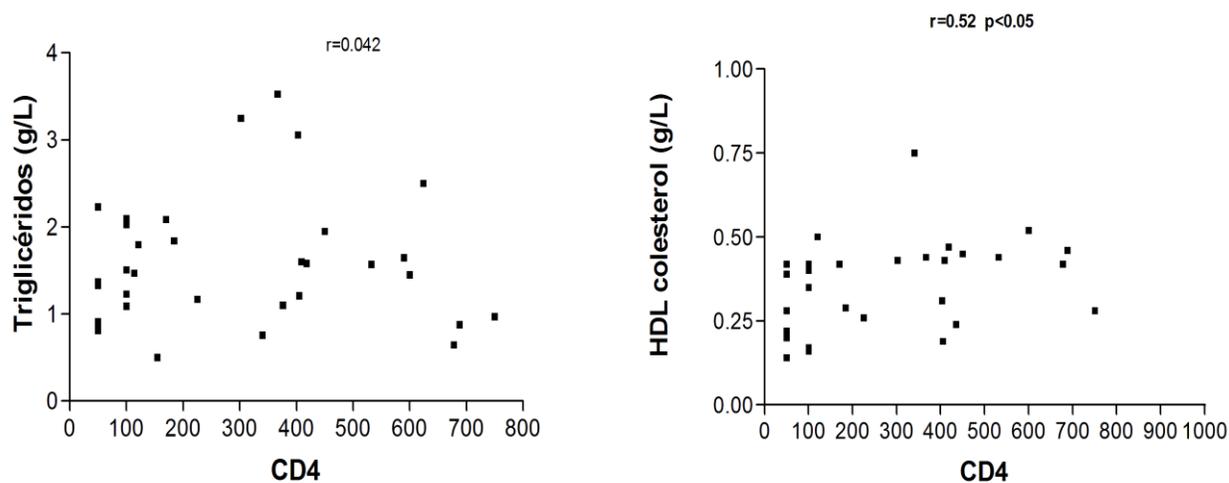


Figura 15. Correlación de los parámetros Triglicéridos y HDL colesterol con el recuento de CD4 del grupo HIV.

La figura 16 muestra los efectos de la terapia antirretroviral sobre el perfil lipídico de los individuos HIV Consultorios Externos.

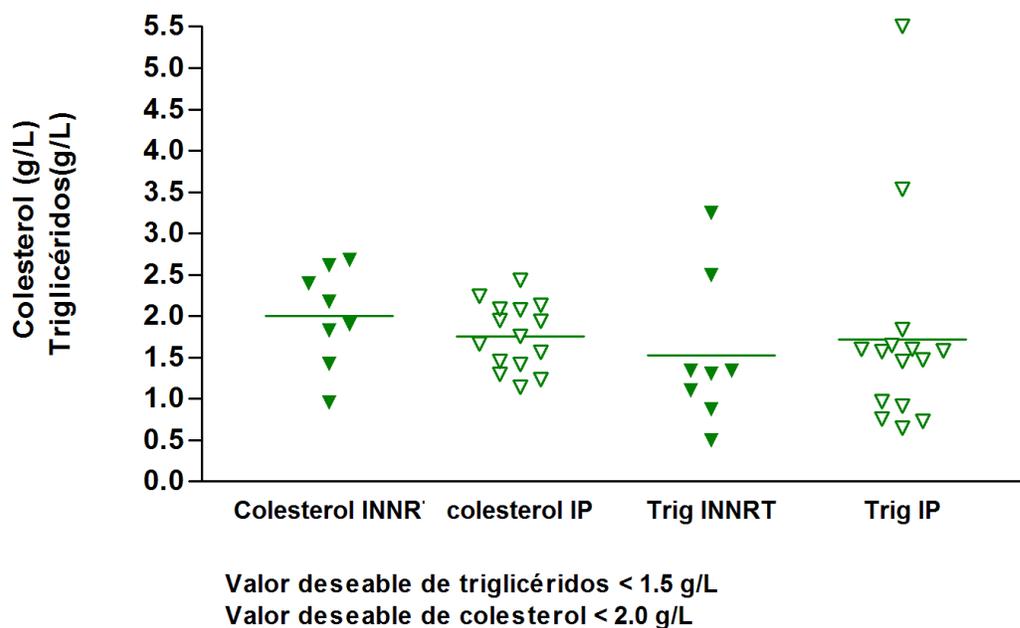


Figura 16. Niveles de colesterol y triglicéridos en el grupo HIV Cext por terapia ARV.

Los ARV utilizados en este grupo fueron: inhibidores de proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) e INNRT (efivarenc y nevirapina). El 43% del grupo ambulatorio presentó algún tipo de dislipemia, hipercolesterolemia (CT>200mg/dl) y/o hipertrigliceridemia (TG >150mg/dl). Los niveles de colesterol superaron los valores deseables en el grupo HIV Cext bajo tratamiento con ambos tipos de ARV; en el caso de INNTR el aumento fue más pronunciado. El nivel de triglicéridos sólo se incrementó con el uso de IP (Figura 16).

## 6.2 Proteínas séricas y viscerales en el grupo HIV

Los niveles séricos de proteínas totales y albúmina en el grupo HIV Cext fueron significativamente mayores a los del grupo HIV internados (tabla 13 y figura 17).

Tabla 13. Proteínas totales y albúmina en pacientes HIV externos e internados

	Proteínas totales (g/L)	Albúmina (g/L)
<b>HIV Cext</b>	73.8 ±5.19*	43.3±3.53**
<b>(n=14)</b>	1.387	1.250
<b>HIV Internados</b>	63 ± 10.33	30.2±7.51
<b>(n=31)</b>	1.885	1.372

\*p< 0.013 Pt Cext vs Int; \*\*p<0.001 Alb Cext vs Int

En los hospitalizados los parámetros resultaron independientes de la sobrevivida. En el 43% del grupo HIV Cext los valores de proteínas totales superaron el límite de normalidad y la albúmina permaneció dentro del rango de referencia. En los pacientes hospitalizados un bajo porcentaje (10%) superó los 75g/l de proteínas totales y un 31% valores inferiores a 60g/dl. En el 81% de los pacientes HIV hospitalizados se registro hipoalbuminemia y en la mayoría de los casos el descenso era de moderado a marcado (Figura 17).

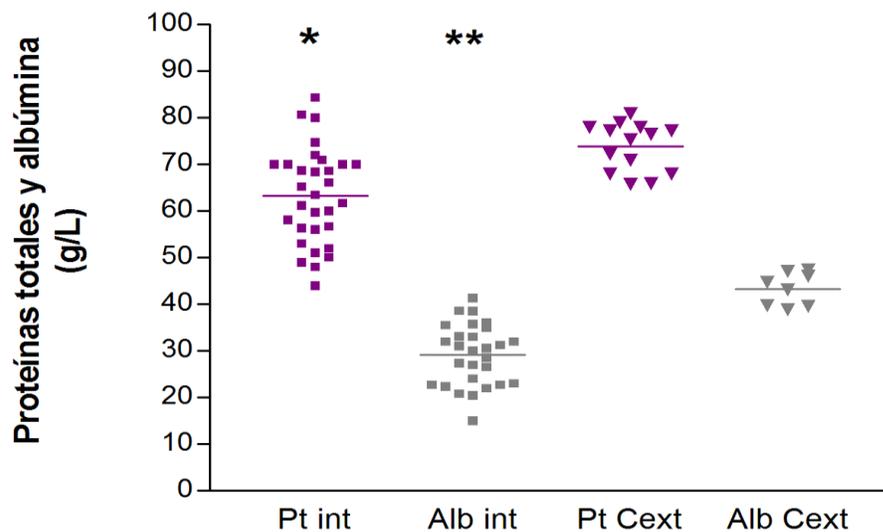


Figura 17. Niveles de proteínas totales y albúmina en el grupo HIV internados y consultorio Externo.  
 \*  $p < 0.01$  Pt int vs Pt Cext; \*\*  $p < 0.001$  Alb int vs Alb Cext (Valores de referencia: Pt 60-77 g/L, Alb 35.0-50.0 g/L)

Encontramos para el par albúmina-T4L una correlación positiva y significativa en los pacientes HIV internados (Figura 18).

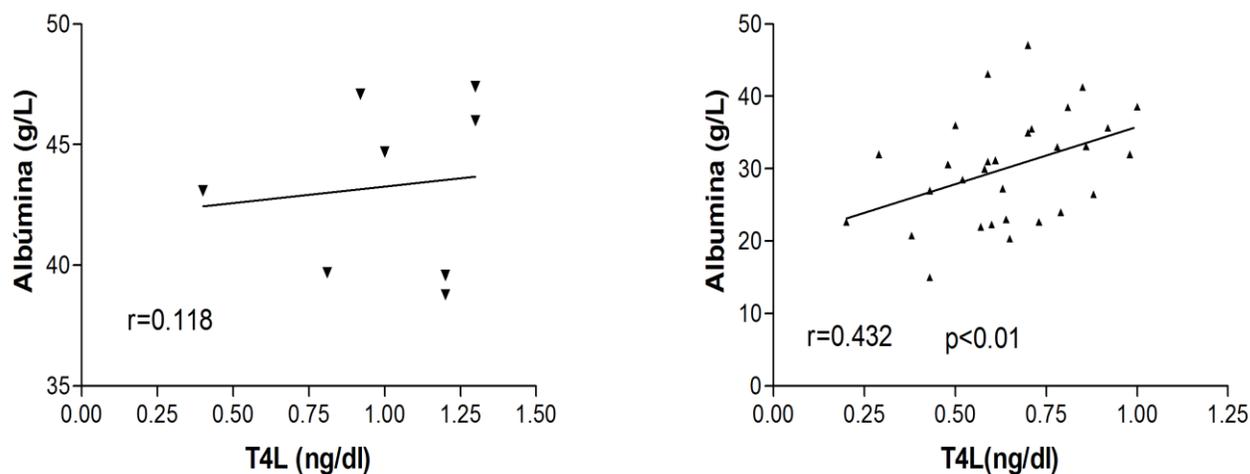


Figura 18. Correlación de los parámetros albúmina-T4L del grupo HIV ambulatorios (izquierda) e internados (derecha).

## IV.7 Impacto de enfermedades oportunistas, procesos neoplásicos y tratamientos medicamentosos sobre la función tiroidea

### 7.1 Enfermedades infecciosas y función tiroidea

Tabla 14. Prevalencia de patologías infecciosas en el grupo HIV

TBC	Histoplasmosis	Hepatitis			SIFILIS	PCP	CMV	TOXOP
		VHB	VHC	B+VHC				
<b>HIV AMBULATORIOS</b>								
10%	13%	61%	22%	17%	15%	27%	96%	30%
<b>HIV INTERNADOS</b>								
54%	3%	19%	38%	43%	7%	23%	91%	48%

**TBC: TUBERCULOSIS; VHB: HEPATITIS B; VHC: HEPATITIS C; PCP: NEUMOCISTOSIS; CMV: INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS; TOXOP: TOXOPLASMOSIS**

En el grupo HIV ambulatorios las infecciones más frecuentes fueron citomegalovirus, hepatitis B, toxoplasmosis, neumocistosis. Las patologías más prevalentes en el grupo HIV internados fueron citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, hepatitis C y coinfección VHC-VHB. Los pacientes ambulatorios mostraron porcentajes inferiores de tuberculosis, VHC/coinfección VHB-VHC pero superiores de sífilis e histoplasmosis con respecto a los hospitalizados (Tabla 14).

La infección simultánea HIV con los virus de la hepatitis (VHB, VHC y coinfección VHB-VHC), la tuberculosis y el CMV no aumentó las probabilidades de aparición de enfermedad tiroidea (OR-COINFECCIÓN: 0.93 IC 0.18-4.9; OR-CMV: 0.117 IC 0.026-0.522; OR-VHB:2.71 IC 0.53-13.92; OR- VHC: 1.89 IC 0.23 -15.74).

## 7.2 Tratamientos medicamentosos y función tiroidea

El 80% de los pacientes internados recibía tratamiento mono o polimedamentoso que abarcaba antifúngicos, corticoides, antivirales, quimioterapia para Sarcoma de Kaposi, tuberculostáticos y el 66% terapia ARV. El 100 % de los HIV ambulatorios recibía ARVs y sólo el 13% antifúngicos y/o antivirales.

Se utilizaron los esquemas terapéuticos para HAART recomendados por consenso por la Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de SIDA. En la figura 19 se muestran los porcentajes de las principales drogas utilizadas para el tratamiento HAART del grupo HIV.

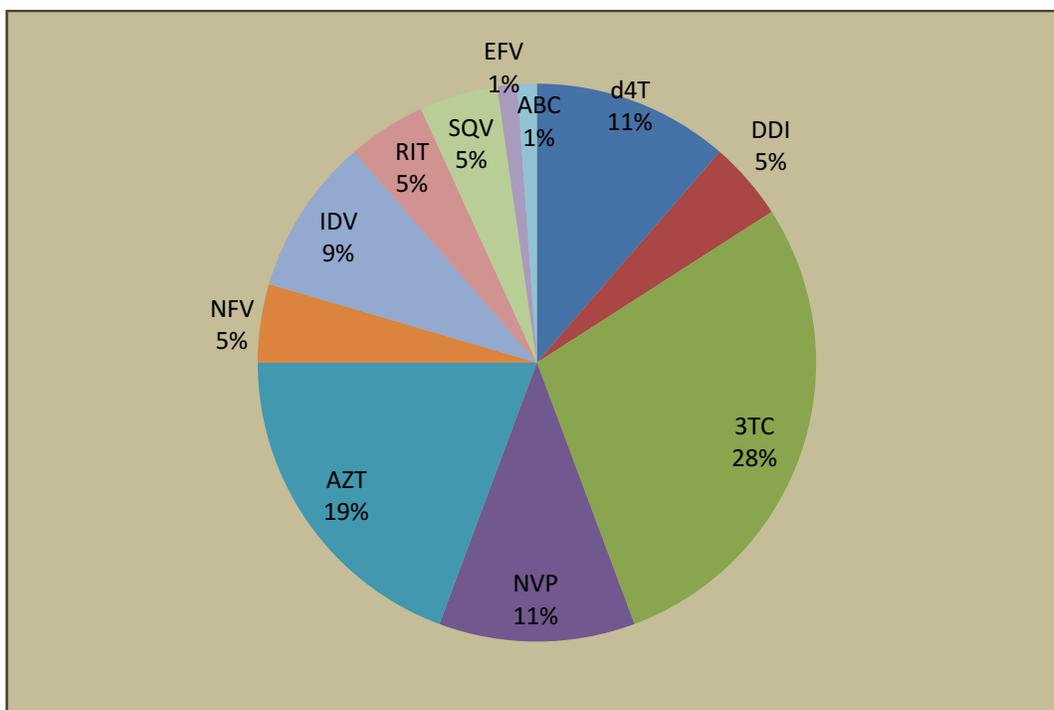


Figura 19: Antirretrovirales utilizados en pacientes HIV ambulatorios para la HAART.

*INTR: abacavir (ABC), Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosina (DDI); INNTR: nevirapina (NVP), Efavirenz(EFV); IP: ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV).*

El 75 % de los pacientes HIV ambulatorios con TSH elevada recibían IP pero en ningún caso ritonavir. El cálculo del Odds Ratio para el uso de IP e hipotiroidismo no fue significativo (OR IP: 1.71 IC 0.28-10.6, OR resto ARV: 0.66 IC 0.19-2.24).

Se estudió la influencia de la terapia con IP u otras drogas ARV sobre los niveles de T4L baja aislada no mostró relación causal (OR IP: 4.08 IC 0.41-40.4; OR resto ARV: 0.25 IC 0.025-2.42).

Otro aspecto importante a considerar es que 12 de los 31 pacientes ambulatorios participaban de un Estudio Multicéntrico Internacional denominado “Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial” (ESPRIT). Este estudio incluía individuos infectados con HIV con recuentos de CD4  $\geq$  300 células/mm<sup>3</sup> y buen estado general a los cuáles se administró IL2 (subcutánea y recombinante) en varios ciclos conjuntamente con terapia ARV. La hipótesis del trabajo era que la combinación IL2 y TARV incrementaría la respuesta inmunológica, por sobre la TARV aislada. Dicha hipótesis no pudo ser validada al finalizar el estudio y los resultados fueron publicados en el año 2009 en *The New England Journal of Medicine*. La IL2 es una citoquina que regula la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos. Es un poderoso factor de crecimiento celular y es responsable del cambio de fenotipo de los linfocitos naive al fenotipo memoria luego de una estimulación antigénica. Durante la reconstitución inmune, en individuos infectados con HIV bajo HAART, se incrementa el número de linfocitos T CD4 naive y memoria después de años de daño inmunológico inducido por el virus. Niveles elevados de IL2 favorece la diferenciación de las células T naive a células T helper 2 en lugar de Thelper 1 favoreciendo el desarrollo de enfermedad autoinmunes como algunas patologías tiroideas autoinmunes (AIDT: Tiroiditis De Hashimoto, Enfermedad de Graves Basedow) en individuos susceptibles. El 25% de nuestros pacientes participantes del proyecto (3/12) tenían valores de TSH superiores a 4.0  $\mu$ UI/ml y en sólo un caso, paciente de sexo femenino, los niveles de autoanticuerpos a-Tg y a-TPO (marcadores de autoinmunidad) fueron positivos.

Se registró un solo caso de hipertiroidismo, con a-Tg y a-TPO positivos, en el grupo HIV internados. El paciente era un varón en estadio C2 de la enfermedad (CD4: 403 cel./mm<sup>3</sup>) que recibía tratamiento en simultáneo para tuberculosis pulmonar y terapia ARV, estaba incluido en el estudio multicéntrico ESPRIT y había recibido un ciclo con IL2 que fue suspendido al diagnosticarse la tuberculosis.

### **7.3 Neoplasias y función tiroidea**

Se han descrito casos de asociación entre disfunción tiroidea y neoplasias asociadas al SIDA debido a la infiltración de la glándula por células tumorales y procesos inflamatorios. Únicamente en el grupo HIV internados se registraron dos casos de pacientes con Sarcoma de Kaposi pero sin alteración bioquímica de los parámetros tiroideos.

### **IV.8 Seguimiento en el tiempo de parámetros tiroideos**

Se contó con datos pareados en el tiempo de 20 pacientes. El 38% de los pacientes HIV de consultorio externo con valores de tirotrófina superiores a 4.00  $\mu$ UI/mL mantuvieron los niveles en el tiempo y dos pacientes al momento del estudio eutiroideos incrementaron la TSH ligeramente por encima del rango superior de normalidad.



## DISCUSIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el nombre del estadio final de la enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial causada por la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se trata de una infección de evolución crónica, caracterizada por un progresivo deterioro inmunológico con etapas clínicamente silentes y otras fases con floridas manifestaciones clínicas.

Además de la profunda disfunción causada por el HIV sobre el sistema inmunológico, actualmente se conoce que durante los diferentes estadios de este proceso infeccioso, también se alteran otros sistemas del organismo de manera directa o indirecta. Algunas alteraciones en las funciones endocrinas en los ejes tiroideo, gonadal y adrenal se han asociado a la infección con HIV. Las diversas endocrinopatías pueden ser el resultado de una acción directa del virus, efectos indirectos mediados por citoquinas, autoanticuerpos, infecciones oportunistas y neoplasias, o complicaciones asociadas a la terapéutica antirretroviral utilizada para el tratamiento de esta enfermedad y /o la desnutrición subyacente y sus complicaciones.

Varios estudios demuestran la asociación entre el virus de inmunodeficiencia humana y alteraciones de la homeostasis tiroidea. La interpretación del estado tiroideo y los test de función tiroidea en pacientes HIV son complejos. En el presente estudio se analizaron los parámetros del eje tiroideo en individuos HIV ambulatorios bajo tratamiento con terapia antirretroviral y pacientes HIV que requirieron hospitalización y cuidados intensivos por el deterioro y las complicaciones con otras patologías. Los pacientes HIV que requirieron hospitalización y cuidados intensivos presentaban en un alto porcentaje síndrome de desgaste, elevada prevalencia de serología positiva para CMV seguida en orden de frecuencia por toxoplasmosis e infección crónica por VHC y coinfección VHC-VHB y más de la mitad del grupo recibía tratamiento para tuberculosis pulmonar, diseminada o meníngea.

Como mencionamos en la sección IV (Resultados) se estudiaron 66 pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana y se compararon con un grupo control de 60 individuos seronegativos que concurrieron al hospital San Juan de Dios de La Plata. Aproximadamente la mitad de los pacientes con serología positiva para HIV provenían de consultorios externos del Servicio de Infectología y el resto fueron pacientes internados. El grupo total de individuos con serología positiva para HIV estuvo integrado por 22 mujeres y 44 varones, con una edad promedio de 31 y 35 años respectivamente. La razón varón/mujer sin discriminar por rango de edad fue en nuestro caso 2/1 superior a los notificados para los años 2001-2010 en el Boletín HIV/SIDA del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Algunos pacientes internados fallecieron en el transcurso del estudio con una tasa de mortalidad global del 28%; mayor en el grupo de mujeres 17% en relación al 11 % para el sexo masculino.

La pérdida de peso y la malnutrición severa asociada a la infección por HIV es considerada una enfermedad marcadora de SIDA. En 1987 el centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos definió el síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) en base a la pérdida involuntaria de peso, diarrea crónica y fiebre. Actualmente los criterios tienen en cuenta la pérdida de peso significativa, el porcentaje de masa celular corporal y el IMC pacientes. El uso de HAART no logró controlar el síndrome de desgaste pese a las expectativas. A nivel mundial la pérdida significativa de peso y la malnutrición todavía siguen siendo comorbilidades comunes en la infección por HIV. En el presente estudio este síndrome se detectó en un alto porcentaje de los pacientes, 32% de los ambulatorios y el 70% de los internados superando las cifras publicadas por el Ministerio de Salud de la Nación hasta el año 2010.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico por serología hasta la realización del estudio (tiempos de diagnóstico) fue inferior en HIV internados que en ambulatorios. Los pacientes internados se ubicaron en el estadio más avanzados de la enfermedad (SIDA) según la clínica y el recuento de células CD4 con mayor grado de inmunocompromiso.

Es conocido que las diferentes vías de transmisión del virus HIV son: sexual, sanguínea y vertical, con diversas modalidades. En concordancia con estadísticas previamente reportadas, en este trabajo observamos que la vía de contagio sexual es la más frecuente en el grupo de pacientes seropositivos ( $\approx 50\%$ ). Estos resultados concuerdan, aunque en menores porcentajes, con estadísticas previamente reportadas en los Boletines del Ministerio de Salud de la Nación. En nuestro caso detectamos un porcentaje importante de individuos que desconoce la modalidad contagio y también fue significativo el uso de drogas intravenosas. Asimismo detectamos un marcado dimorfismo sexual en la frecuencia, modalidad de transmisión del virus y comportamiento sexual. La principal vía de transmisión entre los varones fue el sexo desprotegido por contacto con múltiple parejas, tanto homo como heterosexual quienes además son importantes usuarios de drogas intravenosas. En el grupo de mujeres en cambio, si bien la vía sexual (heterosexual) es prevalente, resultó alrededor del 15% menor que en los hombres. Es importante señalar que en el sexo femenino, la modalidad desconocida es muy semejante en porcentaje a la sexual. Probablemente porque desconocen o simplemente no declaran la modalidad de transmisión. Por otra parte, los pacientes hospitalizados y ambulatorios mostraron similitud en las modalidades de transmisión.

Uno de los principales objetivos de este trabajo fue analizar los parámetros del eje tiroideo en individuos HIV ambulatorios bajo tratamiento con terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART). Los cambios más relevantes en dicho grupo fueron el aumento de tirotrófina y la disminución de T4L séricas. La frecuencia de las diferentes alteraciones halladas en los parámetros del eje tiroideo fue alrededor del 35%. La prevalencia de Hipotiroidismo en este grupo fue francamente superior al hallado en el grupo control. Se detectaron casos de hipotiroidismo subclínico, clínico e hipotiroxinemia libre aislada (T4L baja). En concordancia con lo publicado por Beltran y col (2003), Meena y col (2011) y Tripathy y col (2015) la disfunción tiroidea resultó más frecuente en varones (16%) que en mujeres (9%), a diferencia de lo que ocurre en la población general. No obstante, se debe tener en cuenta que en este grupo, los varones fueron amplia mayoría. Es importante destacar además que los niveles más elevados de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos se observaron en mujeres HIV. En concordancia con los presentes resultados, algunos autores Jain y col (2013), Beltran y col (2003), Merenich y col (1990), Calza y col (2002), Grappin y col (2000) y Brockmyer y col (2000) también observaron un aumento de disfunción tiroidea primaria en pacientes HIV, con y sin HAART, aunque con menores tasas que en nuestro trabajo. Los estudios epidemiológicos internacionales, Whickham y Framingham, muestran prevalencia de hipotiroidismo subclínico en adultos; mujeres 4% a 17% y hombres menor al 6%. Paralelamente, en nuestro país la Primer Campaña de Detección de Patología Nodular Tiroidea arrojó una prevalencia de niveles de TSH por encima del rango normal de 20,4%, sensiblemente superior a la comunicada en otras regiones del mundo, con un alto porcentaje de alteraciones bioquímicas y ecográficas en sujetos aparentemente sanos.

Otro punto importante a destacar es que en los individuos HIV hipotiroideos la disfunción se asociaría con la severidad clínica de dichos pacientes aunque no con el estado inmunológico. Según el CDC las categorías clínicas de la infección por HIV se clasifican en A, B y C de acuerdo a la complejidad del cuadro. Cabe señalar que la mayoría de los pacientes hipotiroideos había padecido alguna de las enfermedades marcadoras de SIDA (estadio C). La proporción de hipotiroideos fue similar para las tres categorías de células CD4 y TSH no correlacionó significativamente con el recuento de linfocitos CD4 similar a lo hallado por Mandal y col (2013) y Triphaty y col (2015). En contraposición Jain y col (2013), Meena y col (2011) y Madeddu y col (2006) reportaron una correlación inversa entre CD4 y TSH sérica, postulando que dicha relación podría explicarse por el aumento de citoquinas proinflamatorias.

Como mencionamos previamente el 10% de las alteraciones del eje tiroideo en HIV ambulatorios respondía a hipotiroxinemia libre aislada, superior al 1.3% y 6.8% reportadas por Collazos y col (2003) y Beltran y col (2003) respectivamente. Paradójicamente este descenso de T4L se asoció a estadios clínicos tempranos (A) ó muy avanzados de la enfermedad (C) y con el estado de inmunosupresión severa (CD4 <200). Al respecto, Collazos y col (2003) y Triphaty y col (2015) reportaron una correlación directa entre T4L y CD4. En nuestro caso, si bien recuentos de CD4 < 200 correspondían a los niveles menores de T4L, no pudimos constatar una correlación estadísticamente significativa entre ambos parámetros. El significado clínico de la disminución aislada de T4L no es claro y los pacientes no experimentan síntomas de hipotiroidismo. Se ha propuesto que posibles alteraciones del hipotálamo/hipófisis anterior podrían ser responsables de la etiopatogenia. De todos modos, se debe tener en cuenta que diferentes interferencias *in vivo* o *in vitro* como drogas, inhibidores séricos, ácidos grasos libres, TBG elevada, niveles bajos de albúmina y autoanticuerpos anti T4 podrían subestimar la T4L.

Por otra parte, es ampliamente conocido que los pacientes con HIV/SIDA en su mayoría reciben terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART). Algunos trabajos de la literatura sugieren que la HAART, HAART con inhibidor de proteasas (IP) y coinfección con VHC podrían incrementar la ocurrencia de patología tiroidea. Sin embargo hasta el presente, los resultados son muy contradictorios y aún se discute si existe asociación entre la terapia antirretroviral y el desarrollo de alteraciones tiroideas. Así, Madeddu y col (2006) y Calza y col (2002) no detectaron hipotiroidismo subclínico en pacientes HIV vírgenes de terapia, en tanto que en los que recibían HAART, la ocurrencia de HSC fue de 5% y 12% respectivamente. Contrariamente Beltran y col (2003) y Quirino y col (2004) reportaron prevalencias muy similares de HSC en pacientes HIV con y sin HAART. Como mencionamos en párrafos anteriores, en el presente estudio, la prevalencia de HC e HSC en HIV ambulatorios fue 6% y 19% respectivamente. Todos los individuos del grupo HIV/SIDA recibieron HAART, por consiguiente no pudimos comparar grupos con y sin HAART. Los esquemas terapéuticos utilizados fueron los recomendados por la Sociedad Argentina de Infectología y los antirretrovirales fueron: inhibidores de proteasas (IP), zidovudina (AZT), nevirapina (NVP), lamivudina (3TC) y estavudina (d4T). En este trabajo la terapia antirretroviral con IP no pareciera ser un factor de riesgo diferente para la ocurrencia de patología tiroidea que las otras terapias utilizadas como por ejemplo d4T. Lo mismo se observó con infecciones por CMV y hepatitis, que demostraron ser altamente prevalentes. Por otra parte, para algunos autores, el tratamiento con estavudina y bajo conteo de CD4 predispone para HSC, mientras que d4T, didanosina e IP se asociaron con T4L disminuida (Madeddu y col, 2006; Beltran y col, 2006; Vigano y col, 2004). En nuestro caso no observamos una relación causal entre estos tres antirretrovirales y los niveles de T4L bajos respecto de las otras drogas utilizadas.

La IL2 es una citoquina que regula la proliferación y diferenciación de linfocitos. La terapia con esta interleuquina está asociada a mayor incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunes, en particular la Tiroiditis de Hashimoto, la tiroiditis destructiva transitoria con tirotoxicosis y excepcionalmente la Enfermedad de Graves Basedow. En nuestro trabajo 12 de los individuos HIV ambulatorios recibieron IL2 como parte de un estudio multicéntrico internacional (ESPRIT) con el objetivo de restaurar los niveles de células CD4 y minimizar la mortalidad por infecciones oportunistas. El 25% de los pacientes tratados con IL2 mostraron niveles de tirotrófina aumentada. La presencia simultánea de TSH elevada y autoanticuerpos a-TG y a-TPO se detectó únicamente en una mujer.

Otro de los objetivos planteados fue la evaluación de los parámetros del eje tiroideo en los pacientes HIV que requirieron hospitalización y cuidados intensivos. La mayoría de estos pacientes experimentaron marcado descenso de peso y evidencias de inmunosupresión, con una tasa de mortalidad alrededor del 28%.

En promedio, los niveles de TSH en HIV internados fueron muy similares a los del grupo control. No obstante, aproximadamente el 15% de estos pacientes, mostraron valores de TSH superiores a 4uUI/ml. Es interesante destacar que 2/3 de los pacientes con tirotrófina elevada fallecieron, todos de sexo masculino. Esta observación no coincide con los niveles de TSH esperados para la fase terminal de una enfermedad crítica como ocurre en el síndrome del enfermo no tiroideo donde la tirotrófina disminuye o se mantiene en el rango de normalidad. (Van den Berghe y col, 1998; Bacci y col, 1982). El aumento de TSH en HIV internados podría indicar una posible afección tiroidea subyacente en estos pacientes. Este hallazgo es coincidente con lo comunicado por Cieri y col (2012) quienes sugirieron que en pacientes HIV la progresión de la enfermedad se acompaña de mayores niveles de TSH.

Los valores de las hormonas tiroideas T3 y T4L en HIV internados fueron significativamente más bajos que en pacientes ambulatorios, ya sean asintomáticos o con enfermedad avanzada pero estable, y también respecto del grupo control. Este descenso en ambas hormonas fue más marcado en los pacientes que posteriormente fallecieron. Al respecto, varios autores también hallaron una disminución de T3 y T4L en las etapas avanzadas y críticas de la infección y una fuerte asociación entre T3 baja y pronóstico de mortalidad (Sujit y col 2015; Olivieri y col 1993; Grunfeld y col 1993; Heufelder y col 1996; Sellmeyer y col 1996; Slag y col 1981; Kaufman y col 1988). Es claro entonces que cuando la infección por HIV requiere cuidados críticos, la T3 disminuye como en el NTI. Sin embargo en este caso se acompaña de un aumento de T3r. Si bien en el presente trabajo no medimos T3r otros autores no observaron aumentos de esta hormona en HIV/SIDA.

En internados detectamos un único caso de hipertiroidismo en un individuo de sexo masculino en estadio SIDA, con típico aumento de hormonas tiroideas, TSH suprimida y presencia de a-TPO/a-TG elevados. El paciente tratado con HAAR e IL2 contrajo posteriormente tuberculosis. Podría tratarse de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) o de una enfermedad tiroidea autoinmune post IL2. El desarrollo de enfermedades autoinmunes como consecuencia del SIRI, se describió en la Enfermedad de Graves y otras patologías autoinmunes no tiroideas. En este caso la hiperfunción tiroidea autoinmune podría deberse a una restauración anormal de los mecanismos inmunes post HAAR e infecciones oportunistas como TBC, en acuerdo con Beltran y col (2003), Hoffmann y col (2007), Jimenez y col (2004) y Knysz y col (2006).

Otros de los ítems a analizar fue la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en ambos grupos de pacientes con HIV, ambulatorios e internados. A diferencia de lo que se observa en la población general con HC e HSC, en HIV los marcadores de autoinmunidad tiroidea anticuerpos a-TG y/o a-TPO se detectaron muy esporádicamente. Esta observación concuerda con resultados de Beltrán y col (2006) y Carvalho y col (2013) que tampoco detectaron anticuerpos a-TG, a-TPO, a-receptor de TSH, a-T3 y a-T4.

Por otra parte también analizamos algunos de los parámetros bioquímicos en todos los individuos enfermos. En el caso del perfil lipídico, desde hace algunos años se conoce que los pacientes infectados con HIV y HAART presentan hiperlipidemia aterogénica y mayor riesgo de eventos coronarios. En nuestro caso, aproximadamente la mitad de los individuos HIV ambulatorios tenían hiperlipidemia. Resultados similares con mayores o menores porcentajes fueron también reportados por otros autores (Carr y col, 1998; Calza y col, 2004 y Castro-Sansores y col, 2006). La hipercolesterolemia fue más frecuente en el tratamiento con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), mientras cuando se trató con inhibidores de proteasas (IP) prevaleció la hipertrigliceridemia. Los valores promedio de TG en los pacientes HIV, independientemente del grado de inmunosupresión, superaron a los hallados en el grupo control, en tanto que el HDL colesterol fue similar. Los internados también presentaron hipertrigliceridemia pero a diferencia de los ambulatorios, mostraron niveles bajos de colesterol total y HDL. En este grupo, los pacientes más críticos cursaron con descenso aún mayor del colesterol HDL. Según Sellmeyer y col 1996 y Grunfeld y col 1993 el HDL podría descender previamente a que la inmunosupresión ocurra y por consiguiente ser marcador de progresión de la enfermedad.

Las proteínas totales en el grupo HIV ambulatorio aumentaron respecto del control por encima del límite superior de referencia, en tanto que los niveles de albúmina fueron muy similares. En los internados, tal como se esperaba se detectó hipoproteïnemia e hipoalbuminemia moderada a severa. La producción de proteínas de fase aguda a expensas de la albúmina, posibles pérdidas renales, disfunción hepática y/o pérdidas gastrointestinales podrían explicar el descenso de albúmina en estos pacientes. Al respecto y en acuerdo con nuestros resultados, Olawumi y col (2006) y Mc Corkindale y col (1990) reportaron que en pacientes HIV, niveles de albúmina sérica inferiores a 35g/L y 25g/L respectivamente disminuían la expectativa de vida. Además en nuestros pacientes internados, la disminución de albúmina sérica correlacionó directa y significativamente con la T4L.



CONCLUSIÓN

A partir de los estudios realizados en este grupo de pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana en diferentes estadios de la enfermedad se concluye que:

 La vía de contagio homo y heterosexual fue la más prevalente en varones, en tanto que en mujeres la vía heterosexual se equiparó a la declarada como “desconocida”.

 Tanto los pacientes HIV ambulatorios como los hospitalizados, presentaron síndrome de desgaste. En aquellos que requirieron hospitalización y cuidados intensivos por el deterioro y complicaciones con otras patologías, la frecuencia fue del 70%.

 Los cambios más relevantes en el grupo HIV ambulatorios fueron el aumento de tirotrófina en hipotiroidismo clínico y subclínico y la disminución de T4L en la hipotiroxinemia libre aislada. La disfunción tiroidea se asociaría más con la severidad clínica que con el estado inmunológico de los pacientes.

 En los pacientes HIV hospitalizados los niveles séricos de T3 y T4L fueron significativamente más bajos que en pacientes ambulatorios, con un descenso más pronunciado en los pacientes que posteriormente fallecieron. Así, cuando la infección por HIV requiere cuidados críticos, la T3 disminuye como en el síndrome del enfermo no tiroideo.

 Las enfermedades tiroideas de origen autoinmune y la presencia de anticuerpos anti tiroideos aislados fueron muy escasos. El único caso de hipertiroidismo con autoanticuerpos elevados se detectó en un individuo internado de sexo masculino.

 Los pacientes HIV mostraron alteraciones del perfil lipídico; en ambulatorios hipercolesteronemia e hipertrigliceridemia según la HAART utilizada, en internados hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol total y HDL.



Los pacientes internados mostraron hipoproteinemia con hipoalbuminemia moderada a severa. La T4L correlacionó directamente con los niveles de albúmina sérica.

*En resumen,* la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y su estadio final SIDA se asocian con alteraciones de la homeostasis tiroidea. El hipotiroidismo y la hipotiroxinemia libre aislada son frecuentes en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. El HC e HSC equipara o supera las prevalencias poblacionales especialmente en varones. Cuando se indique, el tratamiento hormonal de reemplazo con levotiroxina debería ser personalizado y con seguimiento periódico de la función tiroidea.



## BIBLIOGRAFÍA

Abelleira E, De Cross GA, Pitoia F. Disfunción tiroidea en adultos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Medicina (Buenos Aires)* 2014; 74: 315-320.

Abhimayuar, MD. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350: 1220-1234.

Actualizaciones en SIDA. Buenos Aires. Noviembre 2008; 16 (62): 153-160.

Bacci V, Schuler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; (54): 1229-1235.

Bhangoo Amrit and Desai Ninad. Endocrinopathies in HIV, AIDS and HAART. *Rev Endocr Metab Disord* (2013); 14:101-103.

Beltran S, Lescure FX, El Esperc I, Schmitb JL, Desaillouda R. Increased Prevalence of Hypothyroidism among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient: Need for Screening. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 579-583.

Beltran S, Lescure FX, El Esperc I, Schmitb JL, Desaillouda R. Subclinical Hypothyroidism in HIV-Infected Patients Is Not an Autoimmune Disease. *Horm Res* 2006; 66(1): 21-26.

Berges B, Chavanet P, Desgres J, KistermanJP, Waldner A, Vaillant G, Portier H, Brun JM, Putelat R. Endocrine abnormalities in HIV infected. *La Presse Médicale* 1990; 19 (27): 1267-70.

Boletín sobre el HIV-SIDA en la Argentina. Noviembre 2009. Número 26, Año 12. Ministerio de Salud Presidencia de La Nación.

Boletín sobre el VIH-SIDA en la Argentina. Agosto 2008. Número 25, Año 11. Ministerio de Salud Presidencia de La Nación.

Bouzas María B. Infección por HIV: una revisión sobre la tecnología en diagnóstico. [www.infecciosashr.org/download/43/](http://www.infecciosashr.org/download/43/)

Brockmeyer N, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res* 2000; 54: 294-5.

Brown Todd T. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(3): 403-413.

Cahn Pedro, Krolewiecki Alejandro. Infección por HIV: historia natural. *Actualizaciones en SIDA*. 2006; 14(54): 120-5.

Calza L, Manfredi R y Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 10-14.

Calza L, Manfredi R, Chiodi F: Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 361-368.

Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:54-59.

Carvalho LG, Teixeira P de F, Panico AL, Cohen MV, Pinheiro MF, Barroso PF, Vaisman M. Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(6):450-456.

Carr, A, Samaras, K, Burton, S. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.

Castelo Elías-Calles Lizet, González Calero Teresa M. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/sida. *Revista Cubana de Endocrinología* 2010; 21 (2):202-222.

Castro-Sansores CJ, Santos-Rivero A, Lara-Perera D, González-Martínez P, Alonso-Salomón G, Góngora-Biachi RA. Hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretrovírica hiperactiva. *Salud Publica Mex* 2006; 48:193-199.

Cherqaoui R, Shakir KM, Shokrani B, Madduri S, Farhat F, Mody V. Histopathological Changes of the Thyroid and Parathyroid Glands in HIV-Infected Patients. *Journal Thyroid Research*. 2014; January: 1-7.

Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome. *Endocr Prac.* 1996; 2:45-52.

Cieri S, Guido P, Drnovsek M, Silva Crome M, Ercolano M. Evaluación del metabolismo mineral ósea y función tiroidea en pacientes HIV ambulatorios e internados. Congreso FASEN 2012. Resumen N° 47, página 97.

Collazos Julio; Ibarra, Sofía; Mayo, José. Thyroid hormones in HIV-infected patients in highly active antiretroviral therapy era: evidence of an interrelation between the thyroid axis and immune system. *AIDS* 2003; 17 (5): 763-765.

Consani Vacarezza M, Pedrouzo Vazquez R, Larriera Sabio E. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por HIV. *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 45-52.

Consultor de Salud N° 336. 2004.

De Groot Leslie J. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 151-164

Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 39:499-518.

ESPRIT Study Group and SILCAAT Scientific Committee. Interleukin-2 Therapy in Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2009; 361:1548-59.

Fundaró C, A. Olivieri, C. Rendeli, O. Genovese, A.M. Martino, M. D'Archivio, E. Medda, S. De Angelis, A. Plebani, F. Salvini, M. Sorcini and G. Segni. Occurrence of Anti-thyroid Autoantibodies in Children Vertically Infected with HIV-1. *J of Pediatric Endocrinol Metab* 1998; 11, 745-750.

Gariglio R, Taborda MA y col. Análisis de distintos marcadores virológicos para el monitoreo de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. En: *Temas de actualización en Ciencias de la Salud en VIH/SIDA*. Editorial: Sociedad Argentina de SIDA. Buenos Aires, 2003: páginas 1-19.

Gariglio R, Taborda MA, Bortolozzi R, Mcdermott JL, Martini I, Borgognone M, Villanova GV, Varnier OE, Giri A. Marcadores virológicos no convencionales en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: ADN HIV-T, ADN HIV-2LTR Y ARN DE HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 419-428.

Gomez Carrillo M, Quarleri J, Salomón H. Distribución de subtipos y recombinantes del HIV. Situación en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:881-889.

Gonzalez Ayala Silvia E, Contarelli Jorge M y col. Actualización sobre HIV-SIDA en adultos. Cátedra de Infectología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Edición 1999.

Graham SH, Holte UGS, Kimata JT, Wener MH, Overbaugh J. A decrease in Albumin in Early SIV Is Related to Viral Pathogenicity. *Aids Res and Hum Retrovir* 2009; 25(4): 433-440.

Grappin M, Piroth L, Verges B, Sgro C, Mack G, Buisson M, Duong M, Chavanet P, Portier H: Increased prevalence of subclinical Hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1070-1072.

Grunfeld Carl, Miyin Pang, William Doerrler, Peter Jensen, Laurie Shimizu, Kenneth R. Feingold, and Ralph R. Cavalieri. Indices of thyroid function and Weight Loss in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Metabolism* 1993; 42 (10): 1270-1276.

Herman JS, Easterbrook PJ. The metabolic toxicities of antirretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12(9): 555-562.

Heufelder AE, Hofbauer LC. Human Immunodeficiency virus infection and thyroid gland. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 669-74.

Hommes MJT, Romijn JA, Endert E, Adriaanse R, Brabant G, J.K.M, Schattenkerk E, Wiersinga WM, and Sauerwein HP. Hypothyroid-Kike Regulation of the Pituitary-Thyroid Axis in Stable Human Immunodeficiency Virus Infection. *Metabolism* 1993; 42 (5): 556-561.

Jain N, Mittal M, Dandu H, Verma SP, Gutch M, Tripathi AK. An observational study of endocrine disorders in HIV infected patients from north India. *J HIV Hum Reprod* 2013; 1:20-4.

Jubault V, Penfornis A, Schillo F, Hoen B, Izembart M, Timsit J, Kazatchkine MD, Gilquin J, Viard JP. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus –1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4252-7.

Kaufman DA, Dlatt R, Townsend R, Mizuno L. y col. Indices of thyroid function as predictors of outcome in critically ill patients. *Clin Res* 1988; 36: 101.

Kelley Colleen, MD, MPH, and Armstrong Wendys, MD. Update on Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Progress and Unanswered Questions. *Current Infectious Disease Reports* 2009; 11: 448-493.

Kramer Andréa Sebben, Lazzarotto Alexandre Ramos, Sprinz Eduardo, Manfroi Waldomiro Carlos. Alteraciones Metabólicas, Terapia Antirretroviral y Enfermedad Cardiovascular en Adultos Mayores Portadores de VIH. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(5): 549-556.

Lambert M, Zech F, De Nayer P, Jamez J, Vandercam B. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1990; 89(6):748-51.

Landriscina M, Fabiano A, Altamura S, Bagala C, Piscazzi A, Cassano A, Spadafora C, Giorgino F, Barone C, Cignarelli M: Reverse transcriptase inhibitors down regulates cell proliferation in vitro and in vivo and restore TSH signaling and iodine uptake in human thyroid anaplastic carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5663-5671.

Madeddu Giordano, Spanut Angela, Chessa Francesca, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antirretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 375-383.

Mandal SK, Paul R, Bandyopadhyay D, Basu AK, Mandal L. Study on endocrine profile of HIV infected male patients. *Int Res J Pharm* 2013; 4:220-223.

Mangili A, Murman DH, Zampini AM and Wanke CA. Nutrition and HIV Infection: Review of Weight Loss and Wasting in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy from the Nutrition for Healthy Living Cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 836-842.

Martin L, Anna M. Hipotiroidismo subclínico: tratar o no tratar. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (5): 182-183.

McCorkindale C, Dybevik K, Coulston AM, Sucher KP. Nutritional status of HIV-infected patients during early disease stages. *J Am Diet Assoc* 1990; 90(9):1236-41.

McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7:125–132.

Meena LP, Rai M, Singh SK, Chakravarty J, Singh A, Goel R, Pathak A, Sundar Shyam. Endocrine Changes in Male HIV Patients. *J Assoc Physicians India*, 2011; 59: 365-367.

Müller M, Wandel S, Egger M and col. Características del Síndrome de Reconstitución Inmune en Pacientes VIH Positivos que reciben TARGA. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 (4): 251-261.

Musto Alejandra. El laboratorio en el Diagnóstico y seguimiento del HIV. Fundación Bioquímica Argentina. 2009. [www.fba.org.ar](http://www.fba.org.ar)

Olawumi HO and Olatunji PO. The value of serum albumin in pretreatment assessment and monitoring of therapy in HIV-AIDS patients. *HIV Med* 2006; 7: 351–355.

Olczak A. Metabolic disturbances associated with HAART. *Przegl Epidemiol* 2007; 61(4): 639-646.

Olivieri A, M. Sorcini, P. Battisti, C. Fazzini, E. Gilardi, Y. Sun, E. Medda, M. Grandolfo, G. Tossini, S. Natili, C. Gioia, P. Narciso, G. Visco and S. Carta. Thyroid hypofunction related with the progression of human immunodeficiency virus infection. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 407-413.

Ozawa M, Sato K, Han D<sup>†</sup>, Kawakami M, Tsushima T, Shizume K. Effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ /Cachectin on Thyroid Hormone Metabolism in Mice. *Endocrinology*, 1988; 123(3): 1461-1467.

Parsa AA, Bhangoo A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14(2):127-131.

Pasqualini Cristiane Dosne. Cronología del descubrimiento del HIV como causa del SIDA. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63 (2):183-6.

Quirino T, Bongiovanni E, Ricci E, et al. Hypothyroidism in HIV-infected patients who have or have not received HAART. *Clin Infec Dis* 2004; 38: 596-7.

Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, Remi JP, Barrier JH, Grolleau JY. Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5(6): 729-33.

Ramsay Ian. Drug and non-thyroid induced changes in thyroid function test. *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61, 375-377.

Reiter GS. The HIV Wasting Syndrome. *AIDS Clin Care* 1996; 8(11): 89-91, 93, 96.

Ribera E, Tuset M, Martín M, Del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011; 29(5): 362-391.

Rodríguez Carranza Sandra I, Aguilar Salinas Carlos A. Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Rev Invest Clín* 2004; 56(2):193-208.

Romjin JA, Adriaanse R, Grabant G, Prank K, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile secretion of thyrotropin during fasting: a decrease of thyrotropin pulse amplitude. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1631-6.

Sato K, Sato T, Shizume K, Ozawa M, Han DC, Imamura H et al. Inhibition of 125 I organification. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 151-164.

Sellmeyer DE and Grunfeld C. Endocrine and Metabolic Disturbances in Human Immunodeficiency Virus Infected and the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Endocr Rev* 1996; 17(5): 518-32.

Sinha Uma, Nilanjan Sengupta, Prasanta Mukhopadhyay, Keshab Sinha Roy. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. *Indian J of Endocrinol Metab* 2011; 15 (4): 251-259.

Slag MF, Morley JE., Elson MK., y col. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43.

Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Comisión de SIDA y ETS. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección HIV/SIDA y de las comorbilidades asociadas. 2010. [www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar)

Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Comisión de SIDA. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. 2001. [www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar)

Stambullian M. Desnutrición en Pacientes Infeccionados con HIV y su Tratamiento por Vía Oral. Actualización en Nutrición 2010; 11(1): 10-16.

UNAIDS. UNAIDS report on the global aids epidemic 2010. [www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm)

Van den Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as neuroendocrine paradigms. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1827-1834.

Vigano A, Riboni S, Bianchi R, Cafarelli L, Vago T, Manzoni P, Di Natale B: Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. Pediatric Infect Dis J 2004; 23: 235-239.

Warner María H, Beckett Geoffrey J. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010; 205: 1-13.

Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illnesses: the "euthyroid sick syndrome." Endocr Rev 1982; 3:164-217.

WHO. Operational characteristics of commercially available assay to determine antibodies to HIV-1 and HIV-2. BTS 99.1. Report 11, 1999.

Yuri Arnold-Domínguez, Manuel Licea-Puig, Lizet Castelo-Elías-Calles. VIH/Sida y terapia antirretroviral: efectos endocrino-metabólicos. Revista Peruana de Epidemiología 2012; 16 (3): 1-9.



ANEXOS

## **Anexo I**

Código de Identificación:

Fecha:

Historia Clínica:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Fecha de diagnóstico:

Vía de infección:

Peso corporal basal:

Motivo de consulta:

Motivo de internación:

Antecedentes personales (enfermedades previas, cambios en la masa corporal, etc)

#### INDICES DE REPLICACIÓN VIRAL E INTEGRIDAD INMUNOLÓGICA

Carga viral (copias/ml)	Fecha	Método
-------------------------	-------	--------

Recuento Células CD4 + (cél/mm <sup>3</sup> )	Fecha	Método
---	-------	--------

#### CLASIFICACIÓN DEL CDC (1993)

#### RESULTADOS DE LABORATORIO

Fecha

Fecha

#### HORMONAS

T3 (ng/dl)

T4 (µg/dl)

T4 libre (ng/dl)

TSH (µUI/ml)

ATG (UI/ml)

TPO (UI/ml)

**RUTINA**

Glucemia (g/l)

Uremia (g/l)

Creatinina (md/dl)

TGO (U/l)

TGP (U/l)

Fosf. Alcalina (U/l)

Bilirrubina (mg/dl)

Proteínas totales (g/l)

Albúmina (g/l)

**PERFIL LIPIDICO**

Colesterol (g/l)

Triglicéridos (g/l)

HDL colesterol (g/l)

LDL colesterol (g/l)

Riesgo aterogénico

**HEMOGRAMA**

Recuento leucocitario (cél/mm<sup>3</sup>)

Hemoglobina (g/dl)

Hematocrito (%)

Plaquetas

VCM

ERS

**SEROLOGÍAS**

VDRL

FTabs/MHTP

CMV- IgM

CMV- IgG

HBV

HAV

HCV

EBV

Chagas

Toxoplasmosis

**OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO**

Bacteriológicos (urocultivo, hemocultivo, coprocultivos, baciloscopias, esputo, etc)

Parasitológico

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (RMN, Biopsias, Ecografías, prueba de la tuberculina o PPD, radiológicos etc)

OTROS DATOS

TRATAMIENTOS

TARGA/HAART

OTROS MEDICAMENTOS

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

---

## Anexo II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

El objetivo del presente trabajo es evaluar las hormonas del eje tiroideo junto a otros parámetros metabólicos en pacientes portadores del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida que son atendidos en el Servicio de Infectología para realizar sus controles habituales (carga viral, recuento de CD4 y rutina complementaria). El grupo control estará constituido por individuos de similar edad y sexo.

El propósito de este estudio es establecer la incidencia y magnitud de los desórdenes endócrinos en diferentes estadios de la enfermedad así como el significado clínico, pronóstico e implicancias terapéuticas.

La recolección de las muestras se llevará a cabo por punción venosa en el Laboratorio de Virología y Laboratorio Central según corresponda.

La participación en este estudio no causará efectos adversos, ni representará ningún riesgo. Todos los datos y registro serán absolutamente confidenciales y podrán dejar de participar en este estudio en cualquier momento que lo deseen.

### CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

He leído la información anterior (ó me fue leída) y tuve la posibilidad de formular preguntas sobre la misma, las cuales fueron oportunamente respondidas.

Doy mi consentimiento a la Bioquímica Paola Prener para participar en este estudio.

Entiendo que la utilización de las muestras sanguíneas no implica ningún riesgo para mi persona, y que no serán destinadas para otros estudios.

Entiendo que mi nombre y otros datos personales serán preservados en forma CONFIDENCIAL. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el estudio cuando lo desee.

Nombre del paciente:

Firma del paciente

Nombre del testigo

Firma del testigo

### **Anexo III**

#### Infraestructura y Financiamiento

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio Central del Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos San Juan de Dios de La Plata, en la Cátedra de Endocrinología de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP y en el Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-CIC/CONICET). Se contó con el apoyo del Laboratorio de Virología y la supervisión y asesoramiento del Servicio de Infectología del Hospital.