

112387  
6

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**“Evaluación de la Correlación de los Niveles Séricos de Prolactina (PRL) con la Enfermedad Causada por el VIH en Niños”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
INFECTOLOGIA PEDIATRICA PRESENTA:**

**DR. FERNANDO MORAN LOPEZ**

- Tutor:** **Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo.**  
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica y  
Departamento de Infectología.
- Cotutor:** **Dr. Francisco Blanco Favela.**  
Unidad de Investigación Médica en Inmunología.  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Colaboradores:** **M. en C. Adriana Karina Chávez Rueda**  
Unidad de Investigación Médica en Inmunología.  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

*[Handwritten signature]*  
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
C.N.A.M.

**DR. María Teresa Álvarez y Muñoz.**  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y  
Parasitarias.  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

SEI. 30 2003  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# INDICE

Contenido	Página
Resumen.....	3
Antecedentes.....	5
Importancia de la investigación (justificación).....	7
Objetivos.....	8
Material y Método.....	9
Diseño Experimental y métodos.....	9
Criterios de Inclusión.....	9
Criterios de Exclusión.....	9
Definición de variables.....	10
Métodos de laboratorio.....	11
Información clínica.....	12
Métodos estadísticos.....	12
Consideraciones Éticas .....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	18
Conclusiones.....	22
Referencias.....	23
Anexos.....	29

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impresa el contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: Fernando

Morán Lopez

FECHA: 1-8-2005

FIRMA: [Firma]

TESIS CON  
FALLA DE CUBEN

## **“Evaluación de la Correlación de los Niveles Séricos de Prolactina (PRL) con la Enfermedad Causada por el VIH en Niños”**

### **RESUMEN**

**Antecedentes.** La prolactina (PRL) es una hormona inmunoestimuladora que se encuentra elevada en condiciones que cursan con activación inmune persistente, entre las cuales se encuentra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque el mecanismo exacto se conoce, es posible que sea resultado de un tono dopaminérgico disminuido que promueve la síntesis de PRL, la cual estimula la proliferación y diferenciación linfocitaria como una respuesta a la infección por el VIH. La información al respecto es escasa en adultos y prácticamente no existe en el niño con infección por el VIH.

**Objetivo.** Evaluar si los niveles séricos de PRL se correlacionan con la enfermedad causada por el VIH en niños (presencia de la enfermedad, severidad clínica, inmunológica y virológica).

**Diseño.** Transversal, Observacional, Comparativo, Prolectivo.

**Material.** Se incluirán 40 niños con infección demostrada por el VIH de la Clínica de SIDA del Hospital de Pediatría, 10 niños hijos de madres seropositivas al VIH en los que se haya descartado dicha infección por pruebas virológicas y seroreversión, y 30 niños sanos de una escuela primaria.

**Métodos.** A cada niño se le tomará una muestra de suero para la medición de los niveles de PRL por radioinmunoanálisis. A los niños con infección por el VIH se tomarán además dos muestras de plasma para la medición de la carga viral (CV) y de las cifras de linfocitos CD4+. Para medir la CV se utilizará el equipo Amplicor HIV-1 Monitor test versión 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) cuyo límite de detección es de 50 copias/ml. Los conteos absolutos de linfocitos CD4+ serán realizados por métodos estándar de citometría de flujo. Cada paciente o su padre o tutor será interrogado, y los datos relacionados con el VIH serán tomados de la base de datos del Departamento de Infectología del HP. Se compararán los niveles de PRL entre los pacientes con infección por VIH y los sujetos sanos, entre los sintomáticos y asintomáticos, entre las diferentes categorías clínico-inmunológicas, y se medirá la correlación entre los niveles de PRL y los de CV y linfocitos CD4+. Para el análisis estadístico se utilizarán, de acuerdo a la distribución de las variables, la prueba T de Student para muestras independientes o la prueba U Mann Whitney, el análisis de varianza (ANOVA) totalmente aleatorio de una entrada o ANOVA de Kruskal-Wallis, análisis de correlación de Pearson o Spearman y la prueba de Chi cuadrada o la Prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Como desenlaces potenciales se espera que los niveles de PRL sean mayores en los pacientes con infección por el VIH con respecto a los niños sin dicha infección, que los pacientes con enfermedad más avanzada (con categorías clínico-inmunológicas más avanzadas, con CV más altas y cifras de linfocitos CD4+ más bajas) tengan niveles séricos de PRL menores, y que haya una correlación positiva de los niveles de PRL con las cifras de linfocitos CD4+ y negativa con los niveles de replicación viral. Si esto es confirmado, el paso a seguir es realizar un estudio de seguimiento, en el que los niños puedan ser seguidos desde su diagnóstico, con o sin enfermedad clínica, y evaluar a través del tiempo la correlación de los niveles de PRL con la sintomatología, la CV y las cifras de linfocitos CD 4+.

TESIS CON  
FALLA DE CENSURA

**Resultados.** Se incluyeron a 76 niños, 42 del sexo masculino y 34 del femenino, el 55.3% estaban infectados con el VIH. EL 13.2% fueron expuestos perinatalmente (categoría E) pero la infección por VIH se descartó y 24 (31.6%) fueron niños controles. La mediana (md) de edad de todos los niños fue de 3 años, con límites entre 2 meses y 16 años 7 meses. La categoría clínica sin síntomas: N=4(9.5%), síntomas leves: A=12(28.6%), moderados B=13(31%) y severos: C=13(31%). Las categorías inmunológicas fueron sin inmunosupresión 7(17.1%), con inmunosupresión moderada 15(36.6%) y severa 19(46.3%). En los pacientes con VIH, el número de copias de RNA viral (carga viral,CV) al momento de realizar la medición de PRL fue de 3.36 Log<sub>10</sub> (1.69-6.41) Las cifras absolutas de linfocitos CD4+ al momento de medir los niveles de PRL fueron de 776/ $\mu$ l (18-1934). Entre los niños infectados por el VIH, 38 recibían tratamiento antirretroviral HAART al momento de tomar la muestra,21(55%) se detectó falla en la adherencia. Los niveles séricos de PRL fueron de 12.7 ng/ml (2.8-50.4), siendo mayores en los infectados por el VIH 15.4ng/ml (2.84-35.81) que en los no infectados 10.91ng/ml (3.99-33.68) (p=0.05). Los niveles de PRL fueron más altos en los pacientes que tuvieron síntomas relacionados con la infección por el VIH (categorías clínicas A,B,C) con 16.63ng/ml (5.62-35.81) que aquellos sin síntomas (categoría N) con 6.03 ng/ml (2.85-6.94) (p = 0.002). De los 42 pacientes infectados con el VIH, 11 (26.2%) tuvieron hiperprolactinemia (>20ng/ml), comparados con los 34 sin infección los cuales (4.7%) mostró hiperprolactinemia. Se observó una correlación moderada con los niveles de PRL de las cifras de CV medidas al momento de medir la PRL (rho=0.43 p=0.007) y de las cifras más altas de la CV (rho=0.25, p=0.13). No hubo correlación entre los niveles PRL y las cifras absolutas de linfocitos CD4+ (Rho = 0.35,p=0.04), así como en la adherencia. cifras de linfocitos CD4+.

**Conclusiones.** Como ocurre en el paciente adulto, los niños con infección por el VIH tienen niveles más altos de PRL y tienen hiperprolactinemia más frecuentemente que los niños sin dicha infección. Además, los niños con SIDA (asintomáticos) tienen niveles séricos de PRL más altos que aquellos asintomáticos y los niveles séricos de PRL se correlacionan con los niveles de CV y de linfocitos CD4+.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES

La prolactina (PRL) es una hormona que tiene un papel prominente en la modulación de la respuesta inmune, tanto celular como humoral,<sup>1-4</sup> y que se encuentra elevada en condiciones que cursan con activación inmune persistente, tales como el Lupus eritematoso sistémico y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>5-10</sup> no obstante, el mecanismo exacto de este hecho se desconoce. Aunque se ha encontrado hiperprolactinemia en algunos estudios, la información acerca de la concentración elevada sérica de prolactina (PRL) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) ha sido inconsistente y controversial.<sup>1-4</sup>

La síntesis de prolactina (PRL) no se limita sólo a la hipófisis, sino que muchos otros tejidos pueden producirla, incluyendo los linfocitos T.<sup>11-13</sup> Los linfocitos humanos periféricos, además, tienen receptores específicos para PRL, y se ha demostrado, por análisis estructural, que dichos receptores están relacionados con la familia citocinas/hematopoyetina, la cual está integrada por las interleucinas (IL): IL-2 a IL-7, IL-9, IL-13 e IL-15, así como la hormona de crecimiento (HC) y eritropoyetina.<sup>13</sup> El receptor de la PRL se ha encontrado en diversas células inmunológicas como macrófagos y los linfocitos T y B.<sup>13-16</sup>

La PRL estimula la proliferación y diferenciación celular,<sup>12,14,15</sup> facilita la progresión del ciclo celular de ciertas líneas celulares y es una hormona anti-apoptótica.<sup>16-21</sup> In vitro la PRL actúa como co-mitógeno de las células asesinas (Natural Killer), linfocitos T y B humanos.<sup>17-20</sup> La prolactina y sus derivados constituyen una familia de proteínas codificadas por un mismo gen, las cuales difieren estructuralmente entre ellas debido a que sufren modificaciones post-traduccionales del tipo fosforilación, glicosilación y proteólisis.<sup>22</sup> Esta heterogeneidad molecular de la PRL ocurre tanto en la hipófisis como en

el sistema inmune.<sup>10,23</sup> Se ha propuesto que la PRL de 23 kDa actúa como una hormona madura, con actividades biológicas específicas, y como un precursor pro-hormonal de otras formas moleculares más pequeñas de PRL (16 kDa y 14 kDa).<sup>24</sup> En condiciones fisiológicas, la producción hipofisiaria de PRL es regulada por un mecanismo inhibitorio tónico mediado por la dopamina (DA) que actúa a través de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en los lactotrofos.<sup>25</sup> Sin embargo, el control de la producción de PRL extra-hipofisiaria es desconocido.<sup>4</sup>

La prolactina (PRL) actúa como hormona o citocina regulando, entre otros, procesos inmunológicos,<sup>1-3</sup> y se ha encontrado elevada en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>7-10</sup> Aunque el mecanismo exacto de este hecho se desconoce,<sup>4,8</sup> es posible que sea el resultado de un tono dopaminérgico disminuido que promueve la síntesis de PRL, la cual estimula la proliferación y diferenciación linfocitaria como una respuesta a la infección por el VIH. Podría corresponder a un mecanismo adaptativo en un intento de estimular la proliferación de linfocitos y así sobrevivir.<sup>8</sup> En estudios recientes se ha demostrado que ocurre síntesis intralinfocítica de DA, con la cual se inhibe y regula su propia proliferación y diferenciación (como un mecanismo de autorregulación).<sup>26</sup> Además, se han encontrado concentraciones disminuidas de DA con concentraciones elevadas de prolactina en el LCR de pacientes adultos infectados con el VIH,<sup>27,28</sup> y se ha demostrado que existe un tono dopaminérgico disminuido a nivel hipotalámico en adultos con infección por dicho virus.<sup>29</sup> En base a estos hallazgos, se ha propuesto la hipótesis de que en los pacientes adultos infectados con el VIH, uno de los mecanismos adaptativos más tempranos es el desarrollo de un tono dopaminérgico hipotalámico disminuido que permite disminuir la influencia inhibitoria de la DA

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

intralinfocítica sobre su propia proliferación y diferenciación, y así mantener una síntesis elevada de PRL para estimular al máximo la proliferación y diferenciación linfocitaria.<sup>8</sup>

Esta hipótesis podría tener varias implicaciones clínicas importantes. Al progresar la enfermedad y ocurrir deterioro clínico y disminución progresiva de las cifras de linfocitos CD4+, el tono dopaminérgico debe reducirse más, con disminución gradual en la capacidad de respuesta de la PRL. Una respuesta inversa sería esperada con el uso de esquemas de tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), ya que con ellos la mayoría de los pacientes presenta mejoría clínica, virológica e inmunológica sostenida.<sup>8,30,31</sup> La asociación inversa entre la respuesta inmune y el desarrollo de un estado de hiperprolactinemia ha sido poco estudiada, como ocurre con la asociación en los pacientes pediátricos infectados por el VIH-1, y los niveles séricos elevados de PRL.<sup>30</sup> Debido a la ausencia de información sobre esta asociación en los pacientes pediátricos infectados con el VIH, en el presente estudio se evaluó la concentración sérica de PRL en una muestra de niños con dicha infección y se evaluó su correlación con el estado clínico, inmunológico y virológico de estos pacientes. Esto es relevante ya que en la edad pediátrica el sistema endocrino tiene muy poca actividad.

### **IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN (JUSTIFICACIÓN)**

Aunque se ha demostrado que los pacientes adultos con infección por el VIH cursan con hiperprolactinemia,<sup>7-10</sup> no se conoce con exactitud el mecanismo exacto de este fenómeno.<sup>8</sup> La PRL es una hormona que también tiene efectos inmunomoduladores y promueve la linfoproliferación y que, además de ser sintetizada en la hipófisis anterior, es sintetizada también por los linfocitos y otras células.<sup>4,8</sup> Se ha sugerido que el estado de hiperprolactinemia observado en el adulto infectado con el VIH es secundario a un tono

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dopaminérgico disminuido, tanto extra como intracelularmente, en un intento del organismo de inducir la proliferación y maduración linfocitarias.<sup>8-10</sup> En los estudios realizados en adultos se ha encontrado que los pacientes con infección por VIH sintomática tienen niveles séricos más altos de PRL que los sujetos asintomáticos y los controles.<sup>7</sup> No existe información al respecto en niños en la literatura internacional, y debido a que los niños son una población especial, en lo que se refiere a la PRL y a la infección por el VIH, se considera necesario evaluar los niveles séricos de PRL en una muestra de niños con infección por el VIH en diferentes condiciones clínicas, inmunológicas y virológicas, inicialmente a través de un estudio transversal, como un paso inicial para después, de acuerdo a la resultados, planear un estudio de seguimiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Objetivos

1. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL son significativamente mayores con respecto a los niños sin dicha infección.
2. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL son significativamente menores entre más avanzada es la enfermedad.
  - a. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL son menores a mayor categoría clínica.
  - b. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL son menores a mayor categoría inmunológica.
3. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL correlacionan negativamente con la tasa de replicación viral.
4. Evaluar si en los niños con infección por el VIH los niveles séricos de PRL correlacionan positivamente con las cifras absolutas de linfocitos CD4+.

## **MATERIAL Y METODOS**

**Diseño del Estudio.** Transversal, Observacional, Comparativo, Prolectivo.

**Criterios de Selección de la Muestra.**

### **1. Criterios de Inclusión.**

- A. Niños infectados con el VIH.** Los niños con infección demostrada por el VIH que ingresaron o estaban en seguimiento en la Clínica de SIDA del Hospital de Pediatría.
- B. Niños con exposición al VIH.** Los niños hijos de madres seropositivas al VIH en los que se haya descartado dicha infección por pruebas virológicas (al menos tres) y por seroreversión.
- C. Niños control.** Se incluirán niños sanos de una escuela primaria previo consentimiento informado.

### **2. Criterios de Exclusión.**

- A. Niños con exposición al VIH** (hijos de madres seropositivas al VIH, Categoría E) **pero sin por lo menos tres pruebas virológicas negativas y seroreversión demostrada.**
- B. Cualquier condición, diferente de la del motivo de investigación, que pueda cursar con aumento en la secreción de PRL** (adenomas hipofisarios, otros tumores supraselares, uso de antagonistas de DA, hipotiroidismo, etc.)
- C. Rechazo voluntario a participar en el estudio por el niño o su padre o tutor.**

**Definición de Variables.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Variable Dependiente.**

1. Niveles de PRL. Fueron medidos con el equipo RIA-gnost Prolactin (CIS bio international, Francia) que mide la isoforma de 23 kDa de PRL y cuyos valores se expresan en ng/ml. Escala de medición: Razón.

### **Variables Independientes.**

1. Carga viral (CV) medida en No. de copias/ml de plasma o como el  $\text{Log}_{10}$  de dicho número. Se evaluaron: CV al momento de la medición de la PRL, CV inicial (cuando el niño fue visto por primera vez en el HP) y CV más alta (detectada en cualquier momento durante su seguimiento en el HP). Escala de medición. Razón.
2. Cifras absolutas de linfocitos  $\text{CD4}^+$ / $\mu\text{l}$  de plasma. Se evaluaron: Linfocitos  $\text{CD4}^+$  al momento de medir los niveles de PRL, linfocitos  $\text{CD4}^+$  cuando el diagnóstico de la infección por VIH fue establecida y el nadir de linfocitos  $\text{CD4}^+$  (la cifra más baja en cualquier momento del seguimiento en el HP). Escala de medición: Intervalo.
3. Categoría clínico-inmunológica al momento de medir los niveles de PRL, de acuerdo a los criterios del CDC de 1994.<sup>32</sup> Escala de medición: Ordinal.
4. Síntomas relacionados con el VIH. Se evaluaron los síntomas en el momento de la toma de la muestra para la medición de los niveles de PRL y los síntomas en cualquier momento, al ingreso o durante su seguimiento en el HP. Escala de medición: Nominal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**VARIABLES DE CONFUSIÓN O INTERVINIENTES.** Las variables potenciales de confusión que fueron evaluadas son las siguientes: Sexo, edad al momento de la toma de la muestra para la medición de los niveles de PRL, edad al diagnóstico de la infección por el VIH, edad al inicio de síntomas relacionados con el VIH, la vía de adquisición de la infección por VIH, el tiempo transcurrido para la medición de la PRL desde la CV inicial, el tiempo transcurrido para la medición de los niveles de PRL desde la medición basal de linfocitos CD4+ si es el caso, el tiempo transcurrido desde las cifras de linfocitos CD4+ más bajas durante cualquier momento del seguimiento en el HP si es el caso, el tratamiento antirretroviral al momento de tomar la muestra para la medición de los niveles de PRL, el tiempo que el paciente tenía con dicho tratamiento, el tratamiento antirretroviral previo, el tiempo que el paciente recibió dicho tratamiento, la detección de problemas en la adherencia al tratamiento durante los cuatro meses anteriores a la toma de la muestra para la medición de los niveles de PRL, y la detección de problemas en la adherencia al tratamiento durante cualquier momento del seguimiento en el HP.

#### **Métodos de Laboratorio.**

- 1. Medición de los Niveles de PRL.** Las muestras de suero fueron tomadas con por lo menos cuatro horas de ayuno y conservadas bajo congelación a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta que fueron procesadas. Para medir los niveles de PRL se utilizaron los equipos RIA-gnost Prolactin (CIS bio international, Francia) siguiendo las instrucciones del fabricante, que mide la isoforma de 23 kDa de PRL. El fundamento de la prueba es un ensayo de radioinmunoanálisis con doble anticuerpo. Se utilizan anticuerpos monoclonales de ratón anti-PRL adheridos a la superficie del tubo; una vez unida la PRL de la muestra a probar, se usan anticuerpos monoclonales también de ratón

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

anti-PRL marcados con I<sup>125</sup>. Como estándares de calibración se utiliza la PRL de la OMS IRP 84/500.<sup>53</sup> Este ensayo es altamente sensible y específico y virtualmente no hay riesgo de reactividad cruzada. Todos los experimentos fueron corridos por duplicado y se tomó como resultado el promedio de ambos.

- 2. Medición de la Carga viral (CV).** Las muestras de plasma fueron tomadas con por lo menos cuatro horas de ayuno y conservadas bajo congelación a -40°C hasta que fueron procesadas. Para medir la CV se utilizó un método de amplificación de ácidos nucleicos, el equipo AmpliCor HIV-1 Monitor test versión 1.5 (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ), cuyo límite de detección es de 50 copias/ml.
- 3. Medición de las cifras de Linfocitos CD4+.** Los conteos absolutos de linfocitos CD4+ fueron realizados por métodos estándar de citometría de flujo.

**Información Clínica.** Cada paciente o su padre o tutor fue interrogado para obtener la información sobre datos generales y sobre la enfermedad causada por el VIH. La información clínica, así como la virológica e inmunológica anterior fue también recolectada directamente de la base de datos del Departamento de Infectología del HP.

#### **Métodos Estadísticos.**

Los datos numéricos fueron comparados por la prueba *t* de Student y por las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney, Análisis de varianza (ANOVA) de Kruskal-Wallis y Análisis de correlación de Spearman. Los datos no numéricos fueron comparados con la prueba de Chi cuadrada y la Prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Un valor de probabilidad menor de 0.05 fue considerado como significativo.<sup>33,34</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Consideraciones Éticas.**

Los procedimientos que fueron realizados en el presente estudio conllevaron un riesgo mínimo y se ajustaron a las normas éticas de la Ley General de Salud en México y a la declaración de Helsinki. Los pacientes fueron incluidos en el estudio sólo con el consentimiento informado y por escrito de parte de los padres o tutores del paciente.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

## RESULTADOS

Se incluyeron 76 niños, 42 del sexo masculino y 34 del femenino, de los cuales 42 (55.3%) estaban infectados con el VIH. Diez (13.2%) tenían antecedente de exposición perinatal (Categoría E) pero la infección por VIH se descartó, y 24 (31.6%) fueron niños sin infección (controles) (tabla 1). La mediana (md) para la edad fue de 3 años (límites 2 meses a 16 años 7 meses). La mayoría de los pacientes infectados con VIH (37/42, 88%) adquirieron la infección perinatalmente; el resto la adquirió por vía sexual (3/42, 7%) o transfusional (2/42, 4.8%). La categoría clínica al momento del ingreso al hospital fue: sin síntomas (Categoría N) 4 niños (9.5%), síntomas leves (Categoría A) 12 (28.6%), síntomas moderados (Categoría B) 13 (31%) y síntomas severos (Categoría C) 13 (31%) (tabla 2). Las categorías inmunológicas fueron: sin inmunosupresión (Categoría 1) 7 niños (17.1%), inmunosupresión moderada (Categoría 2) 15 (36.6%) e inmunosupresión severa (Categoría 3) 19 (46.3%) (tabla 3). La edad en la que se estableció el diagnóstico de la infección por VIH, en los 42 niños, fue de 1 año 4 meses (2 meses a 14 años 10 meses), y la edad en la cual los pacientes presentaron síntomas relacionados a la infección fue de 8 meses (1 mes a 17 años 2 meses).

En los pacientes con infección por el VIH, el número de copias de RNA viral (carga viral) al momento de realizar la medición de los niveles de PRL fue de 3.36  $\text{Log}_{10}$  (1.69 a 6.41). La CV inicial de estos pacientes (cuando fueron vistos por primera vez en el HP) fue de 5.31  $\text{Log}_{10}$  (1.69-6.70) y la CV más alta (detectada en cualquier momento durante su seguimiento en el HP) fue de 5.42 (1.46-6.70). El tiempo transcurrido para la medición de la PRL desde la CV inicial fue de 22.5 meses (3 meses a 14 años 8 meses) y desde la CV más alta de 24 meses (3 meses a 14 años 8 meses). Las cifras absolutas de linfocitos CD4+

TESIS CON  
FALLA EN ENTEN

al momento de medir los niveles de PRL fueron de 776/ $\mu$ l (18-1934), cuando el diagnóstico de la infección por VIH fue establecida de 500 (7-2553) y el nadir de dichas cifras (la cifra más profunda) de 316 (7-1379). El tiempo transcurrido para la medición de los niveles de PRL desde la medición basal de linfocitos CD4+ fue de 35 meses y desde las cifras de linfocitos CD4+ más bajas de 22.5 meses.

Entre los niños infectados por el VIH, 38 estaban recibiendo tratamiento antirretroviral al momento de tomar la muestra para la medición de los niveles de PRL. La mayoría de estos pacientes (68.4%) estaba recibiendo un esquema TARAA a base de Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) y Ritonavir (RTV); ocho (21%) estaban recibiendo un esquema cuádruple de tratamiento con AZT, 3TC, Saquinavir (SQV) y RTV; y el resto estaba recibiendo AZT, Didanosina (ddI) y SQV (1 paciente); AZT, Estavudina (d4T) y Lopinavir/ritonavir (1 paciente); d4T, ddI y Efavirenz (EFV) (1 paciente); o AZT, ddI, Nevirapina (NVP) e Indinavir (IDV) (1 paciente). El tiempo que estos pacientes tenían con tratamiento antirretroviral fue de 18 meses (2 meses a 8 años). Antes de recibir este esquema de tratamiento, 20 de estos pacientes habían recibido por lo menos otro esquema antirretroviral. Tres pacientes habían recibido un esquema doble con AZT y ddI, un paciente un esquema con tres antirretrovirales a base de AZT, 3TC y RTV, cuatro pacientes un esquema triple con AZT, ddI y SQV, y 12 pacientes más habían recibido un esquema cuádruple con AZT, 3TC, SQV y RTV. El tiempo durante el cual recibieron este tratamiento fue de 1 año 9 meses (límites 1 mes a 3 años 10 meses). Entre los pacientes en terapia antirretroviral, en 21 (55%) se habían detectado problemas en la adherencia al tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los niveles séricos de prolactina (PRL) medidos en los 76 niños incluidos fueron de 12.7 ng/ml (límites 2.8-50.4). Estos niveles fueron significativamente mayores en los niños con infección por el VIH (15.4 ng/ml, límites 2.8-35.8) que en aquellos sin dicha infección (10.9 ng/ml, límites 4.0-33.7) ( $p=0.05$ ). No hubo diferencia al comparar los niveles de PRL de acuerdo al sexo ( $n=76$ ), masculino 11.6 ng/ml y femenino 15.5 ng/ml ( $p=0.21$ ), y a la vía por la cual los niños con infección por VIH ( $n=42$ ) la adquirieron: perinatal 15.7 ng/ml (límites 2.8-35.8); sexual 11.3 (6.3-36.7), y transfusional 30.9 (11.3-50.4) ( $p=0.64$ ). Tampoco hubo diferencia al comparar los niveles de PRL por sexo sólo entre los pacientes con infección por el VIH ( $p=0.20$ ). Los niveles de PRL fueron más altos en los pacientes que tuvieron síntomas relacionados con la infección por el VIH (categorías clínicas A, B y C) con 16.6 ng/ml (límites 5.6-35.8) que en aquellos sin dichos síntomas (categoría N) con 6.0 ng/ml (2.8-6.9) ( $p=0.002$ ) (Figura 1).

De los 42 pacientes infectados con el VIH, once (26.2%) tuvieron hiperprolactinemia (definida como  $\geq 20$  ng/ml); en cambio, de los 34 pacientes sin dicha infección sólo dos (4.7%) la tuvieron ( $p=0.018$ ). Ocho de 34 pacientes del sexo femenino (23.5%) y cinco de 42 del sexo masculino (11.9%) tuvieron hiperprolactinemia ( $p=0.15$ ). No hubo diferencia al comparar el número de niños con hiperprolactinemia por sexo sólo entre los pacientes con infección por VIH, entre las niñas 7/17 (41.2%) y entre los niños 4/25 (16%) tuvieron hiperprolactinemia ( $p=0.07$ ). Tampoco hubo diferencia al comparar el número de niños con hiperprolactinemia de acuerdo a la vía de adquisición de la infección ( $p=0.40$ ).

Aunque no se encontró diferencia significativa, ninguno de los cuatro pacientes de la categoría clínica N (sin síntomas) tuvo hiperprolactinemia; en cambio once de los 38

(18.4%) que tenían o habían tenido síntomas (categorías clínicas A, B y C) tuvieron hiperprolactinemia ( $p=0.28$ ).

Se observó una correlación moderada con los niveles de PRL de las cifras de CV medidas al momento de medir la PRL ( $\rho=0.43$ ,  $p=0.007$ ) (Figura 2), con los conteos absolutos de linfocitos CD4+ (medidos cuando la PRL fue medida) ( $\rho=0.35$ ,  $p=0.04$ ) (Figura 3), and los conteos basales de linfocitos CD4+ ( $\rho=0.35$ ,  $p=0.04$ ). No hubo correlación entre los niveles de PRL y las cifras de CV más altas ( $\rho=0.25$ ,  $p=0.13$ ) ni con las cifras más bajas de linfocitos CD4+ ( $\rho=0.26$ ,  $p=0.14$ ). Se encontró una correlación negativa moderada de los niveles de PRL con la edad al momento de hacer dicha medición ( $\rho=-0.38$ ,  $p=0.002$ ), pero no con la edad al diagnóstico ( $\rho=-0.12$ ,  $p=0.48$ ) ni con la edad al inicio de síntomas relacionados con el VIH ( $\rho=-0.24$ ,  $p=0.14$ ). Al comparar las cifras de PRL entre los pacientes con falla en la adherencia detectada en algún tiempo durante su seguimiento (17.7, límites 5.71 a 34.9) y aquellos sin dicha falla (11.35, límites 2.85 a 35.81) no se encontró diferencia significativa ( $p=0.15$ ).

TESIS CON  
FALLA DE CUMPLIMIENTO

## DISCUSIÓN.

Los resultados del presente estudio confirman que la detección de hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente durante el curso de la infección por HIV. Aunque la PRL es actualmente reconocida como una citocina,<sup>39,40</sup> y la activación inmune persistente es una característica inmunopatogénica común durante la infección por HIV, la causa y el significado del hallazgo frecuente pero no constante de hiperprolactinemia durante la infección causada por este agente continúa sin esclarecerse. La información al respecto es escasa y los datos acerca del papel que la PRL cumple durante la infección por HIV son contradictorios, ya que sólo en el 50% de los reportes se ha reportado el hallazgo de hiperprolactinemia.<sup>36-40</sup>

Cuando se analizan las relaciones entre hiperprolactinemia y otros parámetros clínicos conviene tomar en cuenta la prevalencia global de hiperprolactinemia en humanos. A este respecto, en un estudio de 4199 mujeres en edad fértil que presentaban trastornos menstruales, infertilidad y galactorrea o hirsutismo, se encontró que el 3% presentaban concentraciones plasmáticas de PRL superiores a 20 ng/ml.<sup>41</sup> La prevalencia de hiperprolactinemia más pronunciada parece todavía menos común ya que en un estudio japonés de detección de hiperprolactinemia en 10,550 sujetos en buen estado de salud se detectaron concentraciones de PRL superiores a 75 ng/ml en 1.2% de 2,100 mujeres y 0.17% de 8450 hombres.<sup>40</sup> La comparación de estos hallazgos con los resultados del presente estudio y de reportes previos en sujetos adultos con VIH/SIDA muestran que los infectados por el HIV presentan una prevalencia de hiperprolactinemia notablemente mayor que la población general.<sup>41</sup>

relación que existe entre el sistema inmune y el sistema endocrino. Diversas evidencias muestran que la PRL juega un papel en ambos sentidos: Las citocinas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  actúan como reguladores endocrinos y parácrinos sobre la secreción de PRL hipofisaria;<sup>43</sup> mientras que en presencia de antígenos y co-mitógenos, la PRL actúa como un co-mitógeno para las células T, B y NK (Natural killer),<sup>3,13,44,45</sup> en ratas hipofisectomizadas la respuesta inmune se depleta en presencia de eritrocitos o de lipopolisacaridos (LPS) de *Escherichia coli*, y esta respuesta se restaura con la administración de PRL exógena, pero no con otras hormonas hipofisarias.<sup>47</sup> Además, la infusión de PRL induce una mejoría dramática en la supervivencia de ratones tratados con bromocriptina después de la inyección intraperitoneal de *Listeria monocytogenes*.<sup>46</sup> Por otro lado, se ha observado que algunos pacientes humanos hiperprolactinémicos desarrollan enfermedades reumatológicas autoinmunes,<sup>22</sup> y que algunas mujeres desarrollan autoanticuerpos naturales durante el embarazo probablemente debido a los niveles elevados de PRL.<sup>23</sup>

La síntesis de prolactina no se limita a las células de la hipófisis anterior, otras fuentes de PRL han sido descritas, incluyendo los linfocitos.<sup>49,50</sup> A través de análisis estructurales de la PRL se ha demostrado que está relacionada con la familia de citocinas/hematopoyetina.<sup>51</sup> Además, el receptor de la PRL también está presente en los linfocitos B y T y en macrófagos.<sup>17,18,59</sup>

Los resultados del presente estudio muestran que la cantidad de PRL correlaciona con las manifestaciones clínicas, la carga viral plasmática y la cuenta de linfocitos CD4+, lo que significa que en la medida que el sistema inmune está intacto y respondiendo a la infección por el VIH, se pueden detectar niveles altos. En cambio, a medida que la enfermedad progresa, la cantidad de linfocitos CD4+ se reduce y las manifestaciones

TESIS  
FALLA DE CUBIEN

**FALTA  
PAGINA**

**19**

relación que existe entre el sistema inmune y el sistema endocrino. Diversas evidencias muestran que la PRL juega un papel en ambos sentidos: Las citocinas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  actúan como reguladores endocrinos y parácrinos sobre la secreción de PRL hipofisaria;<sup>43</sup> mientras que en presencia de antígenos y co-mitógenos, la PRL actúa como un co-mitógeno para las células T, B y NK (Natural killer),<sup>3,13,44,45</sup> en ratas hipofisectomizadas la respuesta inmune se depleta en presencia de eritrocitos o de lipopolisacáridos (LPS) de *Escherichia coli*, y esta respuesta se restaura con la administración de PRL exógena, pero no con otras hormonas hipofisarias.<sup>47</sup> Además, la infusión de PRL induce una mejoría dramática en la supervivencia de ratones tratados con bromocriptina después de la inyección intraperitoneal de *Listeria monocytogenes*.<sup>46</sup> Por otro lado, se ha observado que algunos pacientes humanos hiperprolactinémicos desarrollan enfermedades reumatológicas autoinmunes;<sup>22</sup> y que algunas mujeres desarrollan autoanticuerpos naturales durante el embarazo probablemente debido a los niveles elevados de PRL.<sup>23</sup>

La síntesis de prolactina no se limita a las células de la hipófisis anterior, otras fuentes de PRL han sido descritas, incluyendo los linfocitos.<sup>49,50</sup> A través de análisis estructurales de la PRL se ha demostrado que está relacionada con la familia de citocinas/hematopoyetina.<sup>51</sup> Además, el receptor de la PRL también está presente en los linfocitos B y T y en macrófagos.<sup>17,18,59</sup>

Los resultados del presente estudio muestran que la cantidad de PRL correlaciona con las manifestaciones clínicas, la carga viral plasmática y la cuenta de linfocitos CD4+, lo que significa que en la medida que el sistema inmune está intacto y respondiendo a la infección por el VIH, se pueden detectar niveles altos. En cambio, a medida que la enfermedad progresa, la cantidad de linfocitos CD4+ se reduce y las manifestaciones

TESIS  
FALLA DE CUBIEN

clínicas se incrementan, los niveles séricos de PRL son menores. De tal manera, si hay una disminución de la cuenta de CD4+, con manifestaciones clínicas, se espera que la prolactina no se eleve. Esto resulta relevante puesto que el estudio incluyó pacientes pediátricos en quienes los niveles hormonales de PRL son bajos, como el presente grupo y otros autores lo han reportado previamente en adultos.

TESIS CON  
FALLA DE SERIEN

## **CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio muestran que como sucede en el paciente adulto, los niños con infección por el VIH tienen niveles más altos de PRL y tienen hiperprolactinemia más frecuentemente que los niños sin dicha infección. Además, los niños con SIDA (sintomáticos) tienen niveles séricos de PRL más altos que aquellos sin síntomas y los niveles séricos de PRL se correlacionan con los niveles de CV y de linfocitos CD4+. Todo esto apoya la hipótesis de que la síntesis elevada de PRL en estos pacientes es el resultado de un esfuerzo del sistema inmune en un intento por mantener las cifras de linfocitos CD4+ normales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS.

1. Reber M. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med.* 1993; 95: 637-644.
2. Yu-Lee LY. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol. Med.* 1997; 215: 35-52.
3. Clevenger CV, Freier DO, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol.* 1998; 157: 187-197.
4. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F y col. Serum prolactin is associated with apoptosis in men with human immunodeficiency virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79: 285-290.
5. Blanco-Favela F, Quintal MaG, Chavez-Rueda AK, Leñanos-Miranda A, Berron-Peres R, Baca-Ruiz V, Lavalle-Montalvo C. Anti-prolactin autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2001; 10: 803-808.
6. Blanco-Favela F, Chavez-Rueda K, Leñanos-Miranda A. Analysis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001; 10: 757-761.
7. Grací AS, Gonzalez SS, Baca VR, Ramírez ML, Daza LB, Blanco FF, Ortiz OA, Lavalle CM. High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994; 72: 390-393.
8. Parra A, Ramírez-Peredo J. The uncoupled couple? Prolactin and CD4 lymphocytes in HIV infection. *Med Hypotheses.* 1999; 53: 425-428.
9. Montero A, Bottasso OA, Luraghi MR, Giovannoni AG, Sen L. Association between high serum prolactin levels and concomitant infections in HIV-infected patients. *Human Immunol.* 2001; 62: 191-196.
10. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, y col. Decreased dopaminergic tone and increased

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

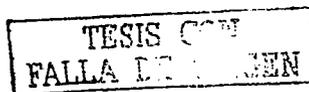
11. basal bioactive prolactin in men with human immunodeficiency virus infection. *Clin Endocr.* 2001; 54: 731-738.
12. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. *Endocr Rev.* 1995; 16: 354-369.
13. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: Distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev.* 1996; 17:639-669.
14. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation.* 1997; 4: 171-180.
15. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996; 17: 64-102.
16. Athreya BH, Pletcher J, Zulian F, Weiner DB, Williams WV. Subset-specific effects of sex hormones and pituitary gonadotropins on human lymphocyte proliferation in vitro. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 66: 201-211.
17. Clevenger CV, Sillman AL, Hanley-Hyde J, Pristowsky MB. Requirement for prolactin during cell cycle regulated gene expression in cloned T-lymphocytes. *Endocrinology.* 1992; 130: 3216-3222.
18. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol.* 1992; 6: 1023-1031.
19. Dardenne M, de Morales MCL, Kelly PA, Gagnerault MC. Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytometry. *Endocrinology.* 1994; 134: 2108-2114.
20. Leff MA, Buckley DJ, Krumenacker JS, Reed JC, Miyashita T, Buckley AR. Rapid modulation of the apoptosis regulatory genes, bcl-2 and bax by prolactin in rat Nb2 lymphoma cells. *Endocrinology* 1996; 137: 5456-5462.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

21. Krumenacker JS, Buckley DJ, Lefl MA. Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression, *Endocrine*. 1998; 9: 163-170.
22. Weimann E, Baixeras E, Zamzani N, Kelly P. Prolactin blocks glucocorticoid induced cell death by inhibiting the disruption of the mitochondrial membrane. *Leuk Res* 1999; 23: 751-762.
23. Gutiérrez de la Barrera M, González-Castillo MC, Clapp-Jiménez C. Participación de la prolactina y sus derivados en la angiogénesis inducida por el cáncer de colon y recto. En: Martínez-Salgado H, Torres-López J, Martínez-Cairo-Cueto S, García-Peña MC, eds: *Las múltiples facetas de la investigación en Salud 2: Proyectos Estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social*. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2002: 65-74.
24. Montgomery DW, Shen GK, Ulrich ED, Steiner LL, Parrish PR, Zukoski CF. Human thymocytes express a prolactin-like messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology*. 1992; 131: 3019-3026.
25. Ferrara N, Clapp C, Weiner RI. The 16 k fragment of prolactin specifically inhibits basal or fibroblast growth factor stimulated growth of capillary endothelial cells. *Endocrinology*. 1991; 129: 896-900.
26. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev*. 1985; 6: 564-589.
27. Bergquist J, Tarkowski A, Ekman R, Ewing A. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation on lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 12912-12916.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

28. Montero A, Fernandez MA, Cohen JE, Luraghi MR, Sen L. Prolactin levels in the cerebrospinal fluid of patients with HIV infection and AIDS. *Neurol Res.* 1998; 20: 2-4.
29. Berger JR, Kumar M, Kumar A, Fernández JB, Levin B. Cerebrospinal fluid dopamine in HIV-1 infection. *AIDS.* 1994; 8: 67-71.
30. Parra A, Ramírez-Peredo J, Coutino B, y col. Impaired metoclopramide-induced pituitary prolactin release in men with human immunodeficiency virus infection. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 70-74.
31. Palacios GC, Palafox VL, Alvarez-Muñoz MT, Vázquez G, Miranda G, Muñoz O, Solórzano F. Response to two consecutive protease inhibitor combination therapy regimens in a cohort of HIV-1 infected children. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34: 41-44.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. December 2001:1-68.
33. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-4): 1-31.
34. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research. Applications to practice.* Norwalk: Appleton & Lange. 1993: 191-437.
35. Lang TA, Secic M. *How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers.* Philadelphia: American College of Physicians, 1997: 65-80
35. Croxon TS, Chapman WE, Miller KL, Levit CD, Senie R, Zumoff B. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus infected homosexual men. *J. Endocrinol. Metabolism.* 1989; 68: 317-321.
36. Graef AS, González SS, Baca VR, et al. High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Immunology Immunopathology.* 1994; 72:390-393.



37. Croxon TS, Rudolph S, Chapman WE, Miller LK, et al. HTLV-III/LAV infection of the CNS with elevated serum prolactin. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on AIDS. 1986.
38. Nelson R, Wright D, Russell D, Ledford D, et al. Serum prolactin levels in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Conference on AIDS, 1989.
39. Chernow B, Schooley RT, Dracup K, Napolitano LM, Stanford GG, et al. Serum prolactin concentrations in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Critical Care Medical*. 1990; 18: 440-441.
40. Hooghe R, Delhase M, Vergani P, Malaur A, et al. Growth hormone and prolactin are paracrine growth and differentiation factors in the haemopoietic system. *Immunology Immunol. Today*. 1993; 14: 212-214.
41. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in the general population: mass screening by paired assays of serum prolactin. *Horm Metab Res*. 1992; 24:384-91.
42. Walker SE, Allen SH, Hoffman RW, McMurray RW. Prolactin: a stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:3-9.
43. Spangel R, Hertz A, Shippenberg TS. The effect of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: An in vivo microdialysis study. *J Neurochem*. 1990; 55: 1734-1740.
44. Russell DH, Matrisian L, Kliber R, Larson DF, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors in human lymphocytes and their modulation by cyclosporine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 21: 899-906.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

45. Hartmann DP, Holaday JW, Bernton EW. Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J.* 1989; 3: 2194-2202.
  46. Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science.* 1988; 239: 401.
  47. Berezi I, Nagy E, Kovacs K, Horvath E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinol.* 1981; 89: 530.
  48. Di Mattia GE, Gellersen B, Bohnet HG, Friesen HG. A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinol.* 1986; 122: 2508-2517.
  49. Gellersen B, Kempf R, Telgman R, DiMattia GE. Pituitary human prolactin gene transcription is independent of pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Molecular Endocrinology.* 1994; 8: 356-373.
  50. Ginsburg E, Vonderhaar BK. Prolactin synthesis and secretion by human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1995; 55: 2591-2595.
  51. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia.* 1997; 78: 97-99.
  52. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1991; 198: 513-527.
  53. Ruiz-Arguelles A. Flow cytometry in the clinical laboratory. Principles, applications and problems. *Clin Chim Acta.* 1992; 11: 513-527.
- 

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

**ANEXOS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

NO TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Tabla 1. Clasificación de los 76 niños incluidos en el estudio de acuerdo a su estado de infección por el VIH.**

Niños infectados	Categoría E (Expuestos pero no infectados)	Niños control (No expuestos ni infectados)
42(55%)	10(13.2%)	24(31%)

**Tabla 2. Categoría clínica al momento del diagnóstico de la infección por el VIH en 42 niños.**

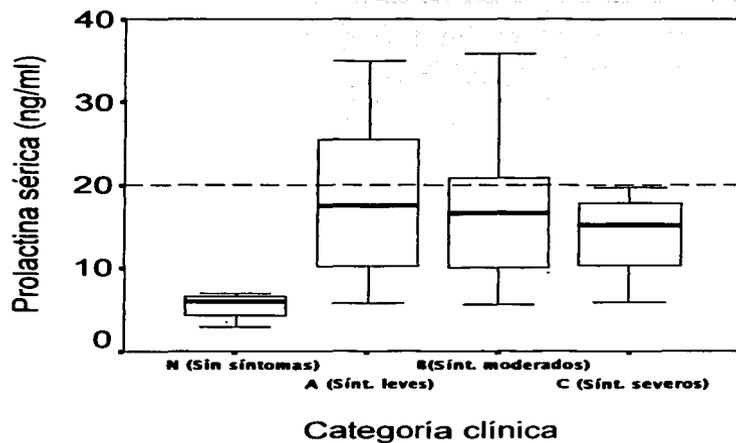
Categoría Clínica	No. de Pacientes	Porcentaje
N	4	9.5%
A	12	28.6%
B	13	31.0%
C	13	31.0%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100.0%</b>

N: asintomático; A: sintomatología leve; B: sintomatología moderada;  
C: sintomatología severa.

**TABLA 3. Categoría inmunológica al momento del diagnóstico de la infección por el VIH en 42 niños.**

	No. de Casos	Porcentaje
1. Sin evidencia de supresión	7	15.3%
2. Supresión moderada	15	36.63%
3. Supresión severa	19	46.3%
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>98.5%</b>

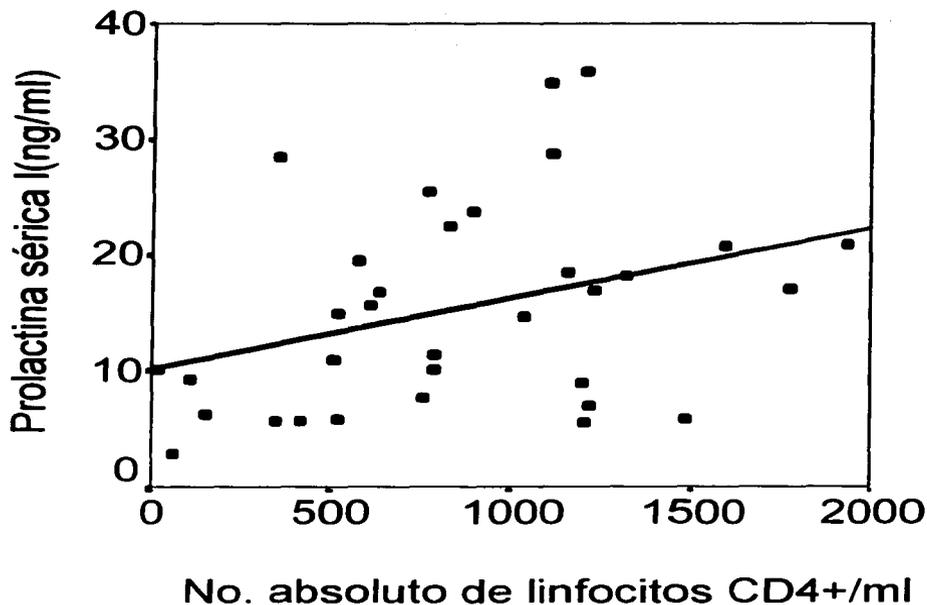
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Figura 1. Concentraciones séricas de prolactina en 42 niños con VIH/SIDA de acuerdo a sus categorías clínicas.**

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR





**Figura 3. Análisis de correlación de las cifras absolutas de linfocitos CD4+ y las concentraciones séricas de prolactina en 42 niños con VIH/SIDA.**

TESIS C  
FALLA DE CUREN