

REVISIÓN

Relación inmunoendócrina en infecciones crónicas. Síndrome de Reconstitución Inmune en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana

Rateni, Liliana^{1*}; Ghersevich, Sergio².

¹Catedra de Microbiología, Virología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

²Área de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Contacto: Rateni, Liliana; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; Laprida 1024 2ª CP 2000, Rosario, Santa Fe, Argentina; lilirateni@yahoo.com.ar

Resumen

Algunos pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cuando comienzan la terapia antirretroviral (TAR), presentan un fenómeno paradójico denominado Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). Su sistema inmune comienza a reconstituirse, incrementa el recuento de los linfocitos T CD4+ y disminuye la carga viral en plasma, sin embargo, se presenta un deterioro clínico, debido a la aparición de infecciones preexistentes en forma subclínica y a las manifestaciones de enfermedades autoinmunes y/o neoplasias. Por lo tanto, el SIRI se define como una reacción inflamatoria no controlada contra patógenos oportunistas y/o antígenos tumorales que ocurre luego de iniciar la TAR, y estaría asociado con el incremento del recuento de linfocitos CD4+ y con una regulación alterada de la interacción entre los sistemas inmune y endócrino, causando un deterioro clínico de los pacientes. La patogénesis del SIRI es todavía desconocida y los factores de riesgo que conducen a su presentación no están claros. Se cree que el SIRI es el resultado de una respuesta inflamatoria, producto de una interacción inmunoendócrina alterada. En este trabajo se revisará el potencial rol del eje adrenal en el desarrollo del SIRI.

Palabras clave: insuficiencia adrenal, virus de inmunodeficiencia humana, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Abstract

When receiving antiretroviral therapy (ART), some patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) may undergo a paradoxical phenomenon, known as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Their immune system begins to reconstitute itself, increases the number of CD4+ T cells, and reduces the plasma viral load, but they present a clinical deterioration. This is due to the emergence of subclinical pre-existing infections, and manifestations of autoimmune diseases or cancer. Therefore, IRIS is defined as an uncontrolled inflammatory reaction against opportunistic pathogens and/or tumor antigens, which occurs after ART initiation, and would be associated with the increase in lymphocyte CD4+ count and an altered regulation of the interaction between the immune and endocrine systems, causing the clinical deterioration of patients. The pathogenesis of IRIS is still unknown, and the risk factors that lead to its presentation are not clear. It is believed that IRIS is the result of an uncontrolled inflammatory response resulting from an altered immuno-endocrine interaction. This review examines the potential role of the adrenal axis in the development of IRIS.

Keywords: adrenal insufficiency, human immunodeficiency virus, immune reconstitution inflammatory syndrome.

Introducción

Interacciones inmunoneuroendócrinas en procesos inflamatorios e infecciosos

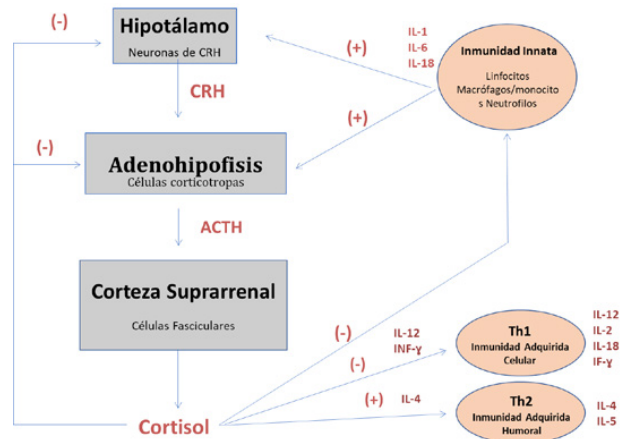
Las infecciones virales son fisiológicamente estresantes, por lo cual activan el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), sumado a la estimulación por las citoquinas proinflamatorias que se producen en dichos cuadros^{1,2}. La producción diaria de cortisol responde a un control circadiano que regula la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) que, a su vez, estimula la secreción de adrenocorticotrofina (ACTH) en las células hipofisarias. Esta última actúa sobre la glándula suprarrenal e induce la liberación de cortisol. Un primer mecanismo regulador importante de la secreción de ACTH y, por ende, del nivel de cortisol, es la retroinhibición que ejercen los glucocorticoides sobre la secreción de CRH y ACTH en hipotálamo e hipófisis (Figura 1).

Esta inhibición comprende dos mecanismos, uno rápido y otro tardío³. En la inhibición rápida, la disminución de la secreción de ACTH es dependiente del aumento de glucocorticoides. Esta fase es rápida y transitoria, lo que sugiere un mecanismo que involucra un receptor de glucocorticoides no citosólico, en tanto que la inhibición tardía depende tanto de la dosis de glucocorticoides como del tiempo. En presencia de una producción continua y elevada de glucocorticoides, el hipotálamo y la hipófisis perderían la capacidad de respuesta a la posterior estimulación, resultando en la supresión de la liberación de CRH y ACTH. El eje HHA resultaría suprimido y no mostraría respuesta al estrés ni a la estimulación. Este mecanismo parece actuar por medio del receptor de glucocorticoides clásico⁴.

En los procesos inflamatorios ocurren cambios hormonales, dado que algunas de las citoquinas producidas afectan mecanismos endócrinos que, a su vez, influyen en el curso de la inflamación. Los efectos de las citoquinas en las funciones neuroendócrinas han sido demostrados en modelos animales con varias enfermedades inflamatorias, autoinmunes e infecciosas⁵⁻¹⁰. El sistema inmune, a través de las citoquinas proinflamatorias, estimularía la liberación de glucocorticoides, actuando en los tres niveles del eje HHA^{11,12}. Las citoquinas proinflamatorias liberadas desde las células del sistema inmune actuarían directamente sobre el hipotálamo, induciendo la producción de CRH, que estimula la secreción de ACTH en las células hipofisarias (Figura 1)¹³⁻¹⁵.

Kageyama y col. reportaron que la citoquina proinflamatoria interleuquina 6 (IL-6) aumentó la expresión génica y la secreción de CRH en el núcleo paraventricular (NPV)¹⁶. Otros mediadores de la inflamación, como el Interferón α y el γ (INF- α y INF- γ), la interleuquina 2 (IL-2), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y el factor activador de plaquetas (PAF), podrían también participar en la regulación del eje HHA. Además de sus efectos sobre el hipotálamo, estas citoquinas estimularían la liberación de ACTH y cortisol, actuando directamente sobre la hipófisis y las glándulas suprarrenales, respectivamente^{2,17-20}.

Figura 1. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.



▶ Los glucocorticoides favorecen un importante cambio en la respuesta inmune transformando la respuesta celular (Th1/inflamación) en una respuesta de predominio humoral (Th2/anti-inflamatoria), protegiendo de este modo al organismo de las consecuencias perjudiciales de la hiperreactividad de la respuesta inflamatoria. CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, adrenocorticotrofina; IL, interleuquina; INF- γ , interferón- γ .

Los glucocorticoides tienen un papel crítico en el mantenimiento del equilibrio entre los efectos beneficiosos y perjudiciales de las citoquinas proinflamatorias, como parte de la comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el eje HHA. Los glucocorticoides actúan sobre el sistema inmune para suprimir la síntesis y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto, dentro de las principales acciones de los glucocorticoides, se encuentra su función anti-inflamatoria e inmunosupresora, inhibiendo la respuesta inflamatoria y alérgica y la movilización de linfocitos por el sistema inmune⁴. Finalmente, al disminuir el proceso inflamatorio, también disminuirían los niveles de cortisol. Los glucocorticoides también influyen en la respuesta inmune actuando en la selección y sobrevida celular, siendo el blanco los timocitos inmaduros (CD4/CD8 doble positivo)²¹⁻²³.

Con base en los datos mencionados, la respuesta glucocorticoidea es clave para el mantenimiento del equilibrio entre los efectos beneficiosos y dañinos de las citoquinas y en la regulación de la respuesta inmune, y ha sido considerada como un mecanismo inmunosupresor mediado por el aumento de glucocorticoides y de catecolaminas⁴.

Las catecolaminas también estarían involucradas en la interacción inmunoendócrina, estimulando el sistema inmune innato, las células endoteliales y otras células, y produciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1), la IL-6, endorfinas, óxido nítrico y radicales libres del oxígeno¹⁹. Las catecolaminas también causan profundos efectos en el sistema cardiovascular, riñones, pulmones, hígado, sistema nervioso central y sobre la cascada de la coagulación, pudiendo llegar a producirse fallas multiorgánicas^{19,24,25}.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

La respuesta inflamatoria a un agente infeccioso se inicia por la activación de los macrófagos y requiere de dos procesos; primero, el reconocimiento del patógeno y segundo, la interacción con INF- γ producido por las células T CD4+. Los macrófagos comienzan un proceso de activación completa con la producción de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6¹⁻². Las citoquinas interactúan en una compleja red, modulándose unas a otras, mediante sinergismo, antagonismo y diferentes funciones biológicas sobre diferentes tejidos¹¹. Así se produce la respuesta para controlar una infección dada.

Cuando una infección se produce en un huésped con déficit de células inmunes y con las células mieloides infectadas, tal como en los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el proceso de activación nunca puede completarse. Cuando los pacientes con infección por VIH reciben terapia antirretroviral (TAR), la inmunosupresión se resuelve pero en algunos pacientes puede existir una respuesta inflamatoria exacerbada al aumentar en número las células Th CD4+ (Figura 2). Este trastorno se conoce como SIRI y se genera cuando el sistema inmune es reconstituido por la TAR y las células CD4+ cambian tanto cuantitativa como cualitativamente, permitiendo que se desate una respuesta inmune hacia microorganismos virulentos que pudieron haber estado en el organismo sin producir enfermedad clínica previa^{20,26-31}. Este síndrome se asocia con un desequilibrio en la respuesta inmunológica del paciente y va acompañado de alteraciones en la función y en la redistribución de las subpoblaciones de linfocitos T helper CD4+ (Th1, Th2, Th17 y Th reguladores o Threg). Al activarse estos linfocitos, producen daño a las células y tejidos circundantes. La respuesta inflamatoria que causa el SIRI es de una cinética rápida de activación en respuesta a la TAR.

Estrés agudo vs. estrés crónico

El nivel de cortisol también puede cambiar por situaciones de estrés agudo físico o causado por enfermedades. Por ejemplo, durante los procesos de sepsis, se activa el sistema de estrés, induciendo el eje HHA y liberándose finalmente cortisol¹³⁻¹⁵. Por lo tanto, la activación del eje HHA y la liberación de los glucocorticoides tienen un papel fundamental en la adaptación a la infección por VIH mediante la modulación de la respuesta inflamatoria inmune.

A diferencia de lo que ocurre en la regulación normal del eje HHA y en el estrés agudo, en situaciones de estrés crónico, los niveles de cortisol y norepinefrina (NE) estimularían en la región de la amígdala la secreción de CRH, resultando en el aumento de la secreción de cortisol (Figura 3)³².

En cuadros clínicos de extrema gravedad, como traumas severos, quemaduras, cirugía mayor o en infecciones graves, el incremento en las necesidades metabólicas puede llevar a aumentar los niveles basales de cortisol plasmático varias veces. En pacientes que no posean una reserva funcional adrenal adecuada, la enfermedad crítica puede precipitar una insuficiencia corticosteroidea, la cual no presentaría manifestaciones clínicas muy evidentes. Este trastorno se conoce como

insuficiencia corticosteroidea relacionada con la enfermedad crítica, reflejada en una producción o acción inadecuada de cortisol respecto de la gravedad de la alteración³³⁻³⁴.

Respuesta inmunoendócrina en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

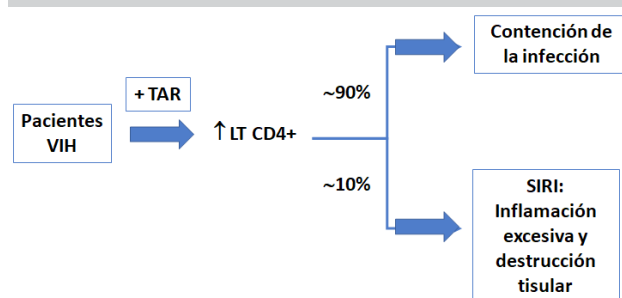
En pacientes con infección por VIH que desarrollan SIDA, se han reportado alteraciones en la producción de esteroides suprarrenales^{2,35}. Los niveles séricos de cortisol aumentarían en la infección crónica, mientras que los de dehidroepiandrosterona (DHEA) disminuirían^{36,37}. Este último es un andrógeno de síntesis principalmente adrenal y la disminución de sus niveles podría asociarse con cierto déficit de la función suprarrenal, que indicaría una mala evolución de la enfermedad^{2,38}.

Se ha planteado que la DHEA inhibiría la expresión de FoxP3 en linfocitos T reguladores humanos (LTreg-FoxP3), un factor regulador de la transcripción, que participa directamente en la función de las células reguladoras T CD4+³⁹. Este factor se asocia a la liberación de citoquinas inhibitorias de la inflamación (ej.: IL-10), por lo cual el déficit del esteroide podría agravar dicho proceso y podría estar relacionado con el desarrollo del SIRI.

Ciertos trabajos indicaron que los pacientes con SIDA con niveles séricos de DHEA-sulfato (DHEAS) disminuidos muestran una excesiva producción de citoquinas por las células Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) y una supresión de otras citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-12)^{2,40}. Esto afectaría negativamente la evolución de dichos pacientes. Como se mencionó previamente, esto podría deberse al estrés crónico de este tipo de infección.

Otra posible contribución al aumento de cortisol sérico reportado en los pacientes infectados con VIH podría ser la creciente concentración plasmática de la globulina transportadora del cortisol (CBG) observada con la progresión de la enfermedad, que aumentaría los niveles circulantes totales del glucocorticoide⁴¹. Sin embargo, en un estudio reciente, no encontramos valores plasmáticos de cortisol aumentados en ninguno de los pacientes estudiados, ni antes ni después de la TAR, aunque los valores de cortisolemia, en general, se ubicaron en el rango alto

Figura 2. Respuesta inmune luego de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con VIH.



- En la mayoría de los pacientes el tratamiento logra una mejoría clínica, sin embargo, alrededor de un 10% de los pacientes que reciben la TAR desarrolla el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI). LT CD4+, Linfocitos T helper.

de los valores de referencia²⁰. Se podría pensar que los niveles de cortisol pueden no encontrarse elevados debido a la evolución crónica de la infección por VIH, que podría producir una deficiencia del eje HHA, detectándose niveles del glucocorticoide dentro del rango de normalidad, pero tal vez, inapropiadamente bajos^{20,42-44}. También se ha sugerido que algunos de los pacientes desarrollan una respuesta suprarrenal deficiente, resultando en una regulación alterada del sistema inmune, lo cual ha sido asociado al SIRI^{20,42-44}.

En pacientes infectados con VIH que no desarrollaron el SIRI luego de la TAR, se puede encontrar una correlación positiva entre el recuento de linfocitos CD4+ y los niveles de cortisol previos a recibir el tratamiento, lo que no se observó en los pacientes que padecieron el síndrome^{20,37,45-46}. Se ha sugerido que esta correlación positiva indicaría una respuesta clínica más controlada, dado que un mayor nivel de cortisol resultaría en una menor activación de células T CD4+/CD8+ (CD38+)^{1,46,47}.

Como se mencionó previamente, se ha sugerido que la disminución en la concentración sérica de DHEAS en los pacientes infectados por VIH estaría relacionada con una peor evolución de la enfermedad^{2,20,37,38,45}. De hecho, la disminución del valor de la relación entre los niveles séricos de DHEAS/cortisol se asoció con el deterioro del estado inmunológico de los pacientes infectados por el VIH^{35,37,48}. Se ha planteado que la disminución de la relación DHEAS/cortisol podría reflejar una deficiencia de la función adrenal^{33,44}.

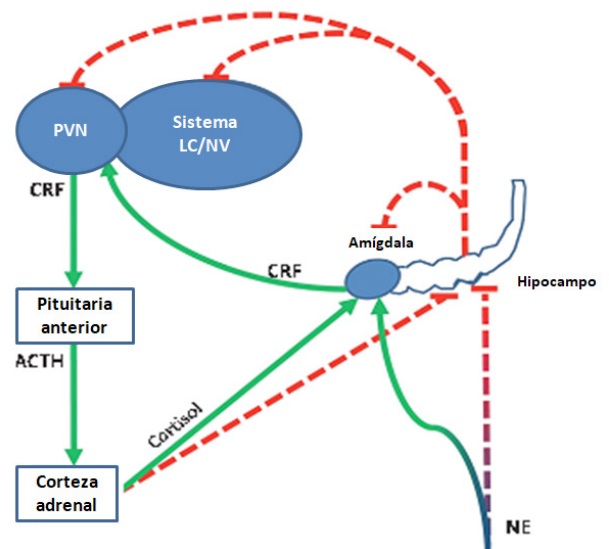
Algunos estudios han encontrado que, antes de la TAR, las concentraciones séricas de IL-6 e IL-18 fueron significativamente más altas en pacientes infectados por VIH que desarrollaron el SIRI, respecto de los que no lo hicieron^{20,49-50}. El aumento en los niveles de estas citoquinas podría ser una característica de los pacientes con alto riesgo de padecer el SIRI durante la TAR y podría reflejar una resistencia a la acción del cortisol, que no lograría reducir los niveles de dichas citoquinas⁵¹.

Algunos trabajos han indicado que los niveles plasmáticos de la citoquina proinflamatoria IL-6 en los pacientes que desarrollan el SIRI disminuyen significativamente después de la TAR^{20,28,52,53}. Se ha sugerido que la disminución de IL-6 debida a la TAR reflejaría la homeostasis inmune en el organismo, favoreciendo la expresión de los linfocitos Treg, los cuales mediarán un efecto inhibitorio sobre la activación de las diferentes poblaciones de linfocitos T y sobre los linfocitos B, a fin de controlar el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa, evitando que dañe los propios tejidos⁵⁴⁻⁵⁶.

En distintos trabajos se reportó que, en pacientes infectados por VIH, los niveles séricos de IL-18 disminuyeron en respuesta a la TAR^{20,57,58}. Este mecanismo contribuiría a regular la respuesta inmune, ya que esta citoquina proinflamatoria potencia la producción de INF- γ y orienta la respuesta a Th1^{59,60}. Es interesante mencionar que en un estudio reciente, en pacientes infectados por VIH, encontramos que los niveles de IL-18 antes del tratamiento fueron significativamente más altos en aquellos pacientes que luego desarrollaron el SIRI, comparándolos con los pacientes que no desarrollaron el síndrome²⁰.

El eje tiroideo también podría ser afectado por la infección

Figura 3. Vías de regulación del eje HHA en el estrés crónico.



► Flechas verdes: indican estimulación; líneas rojas punteadas: señales inhibitorias en la regulación normal del eje HHA y en el estrés agudo; ACTH, adrenocorticotrofina; CRF, corticotrofina; NE, norepinefrina; PVN, núcleo paraventricular; LC/NE, locus Coeruleus/Norepinefrina. Adaptado de Panagiotakopoulos y Neigh, 2014.

por VIH y su tratamiento. Distintos autores han observado que la concentración sérica de tiroxina [T4] disminuyó significativamente después de la TAR en los pacientes infectados por VIH que desarrollaron SIRI^{44,61}. En nuestros estudios, si bien observamos la disminución de los niveles de T4 luego de la TAR, los mismos siempre estuvieron dentro del rango de valores de referencia²⁰. El mecanismo de la disminución de los niveles de T4 reportada aún no se conoce con certeza. En el ser humano, el estrés prolongado inhibe la liberación de TSH⁶¹. Este efecto se comprobó al observar que en el llamado “síndrome del enfermo eutiroides” la existencia de unas concentraciones disminuidas de triyodotironina y T4 no causaban la aparición de aumentos compensadores en la secreción de TSH, como se observa en las personas sanas.⁶¹ La inhibición de TSH también podría deberse a alteraciones de la función hipotálamo-hipofisaria inducida por las citoquinas.⁶²⁻⁶³

Discusión

Se ha sugerido que los pacientes que experimentan el SIRI presentarían una respuesta deficitaria del eje HHA, la cual podría resultar de la supresión de dicho eje o de la falla adrenal, o tal vez, reflejar una resistencia a la acción glucocorticoidea^{34,64}. Este trastorno se conoce como insuficiencia corticosteroidea relacionada con la enfermedad crítica. A pesar de la intensa búsqueda de marcadores, tanto desde el punto de vista hormonal como inmune, que sean capaces de predecir cuáles de los pacientes con infección por VIH que comienzan la TAR pueden estar en riesgo de desarrollar el SIRI, no se han reportado hasta el momento marcadores confiables. Las potenciales diferencias en la concentración de ciertas citoquinas entre los pacien-

tes infectados con VIH que padecen el SIRI al recibir la TAR y los que no lo sufren, se han propuesto como posibles biomarcadores para poder predecir el desarrollo del síndrome^{20,65}. En un estudio, en nuestro laboratorio, encontramos diferencias significativas de los niveles de IL-6 e IL-18 entre estos dos grupos de pacientes infectados con VIH, aunque se requieren estudios con un mayor número de pacientes para establecer valores de corte de dichos parámetros que permitan diferenciar ambas poblaciones de pacientes con alta sensibilidad y especificidad. Además, en los pacientes que desarrollaron el SIRI encontramos una leve disminución de la función secretora adrenal, evidenciada por la disminución de los niveles de DHEAS. Ciertos trabajos indicaron que los pacientes con SIDA con niveles séricos de DHEAS disminuidos mostraron una excesiva producción de citoquinas por las células Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) y una supresión de otras citoquinas (IL-2, IFN- γ , IL-12). Esto afectaría negativamente la evolución clínica de dichos pacientes^{2,40}.

Se deben destacar los enormes avances de la TAR, que en los últimos años han cambiado las expectativas de supervivencia de los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, se estima que el 10% de los pacientes tratados sufrirán de SIRI^{66,67}. Dado que el síndrome representa un importante problema clínico, son necesarios más estudios sobre los factores de riesgo de SIRI que involucren un mayor número de pacientes, así como el hallazgo de biomarcadores para la detección de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el síndrome.

Referencias bibliográficas

- Bellavance MA, Rivest S. The HPA-immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Front Immunol* 2014; 5:1-13.
- Maniam J, Antoniadis C, Morris M. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Front Endocrinol* 2014;5:1-17.
- Verbeek E, Colditz I, Blache D, Lee C. Chronic stress influences attentional and judgement bias and the activity of the HPA axis in sheep. *PLoS ONE*. 2019; 14{1}.
- Stewart P, Krone N. The Adrenal Cortex. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Eds). *William's Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Saunders Elsevier. 2011; p.479-577.
- Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, Rose-Johny S. Complex of soluble human IL-6 receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol*. 1992; 149:2021-2027.
- Jehle AW, Khanna N, Sigle JP, Glatz-Krieger K, Battgay M, Steiger J, Dickenmann M, Hirsch H. Acute renal failure on immune reconstitution in a HIV-positive patient with military tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38{4}:32-35.
- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TIP, White AC Jr., Hamill RJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005; 19{4}:399-406.
- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV thepe I-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42{3}: 418-427.
- Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Vicaute E, Lagrange PH, Serene D, Autran B. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *Aids* 2006; 20 {2}: F1-7.
- Raison CL, Borisov A, Woolwine B, Massung B, Vogt G, y Miller A. Interferon- effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2010; 15{5}:535-547.
- Kim SH, Eisentein M, Reznikov L, Fantuzzi G, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 Binding protein to inhibit IL-18 Binding protein to inhibit IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1190-1195.
- Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens A, van der Plas H, Goliath R, Schutz C, Moreno-Reyes R, Mehta M, Martineau A, Wilkinson R. Corticosteroid Therapy, Vitamin D Status, and Inflammatory Cytokine Profile in the HIV-Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infectious Dis* 2012; 55{7}:1004-1011.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *J Am Med Assoc* 1992; 267:1244-1252.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: the good and bad sides of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51:2-4.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín-Cordero L, García JJ. 72 kDa extracellular heat shock protein (eHsp72), norepinephrine (NE), and the innate immune response following moderate exercise. En: *Heat Shock Proteins and Whole Body Physiology*. Ed: Asea A, Pedersen BK. USA: Springer; 2010:329-350.
- Kageyama K, Tamasawa N, Suda T. Signal transduction in the hypothalamic corticotropin-releasing factor system and its clinical implications. *Stress* 2011; 14{4}:357-367.
- Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 934-939.
- Besedovsky HO, Del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain Behav Immun* 2007; 21:34-44.
- Martín-Cordero L, García J, Hinchado M, Ortega E. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: Effect of exercise. *Cardiov Diabetol* 2011; 10:42
- Rateni L, Lupo S, Racca L, Palazzi J, Ghersevich S. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Arch*

- Endocrinol Metab. 2018; 62(1):64-71.
21. Chiappelli F, Gormley GJ, Gwirstman HE, Lowy MT, Nguyen LD, Nguyen L, Esmail I, Strober M, Weiner H. Effects of intravenous and oral dexamethasone on selected lymphocyte subpopulations in normal subjects. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17(2-3):145-52.
 22. Herold K, McPherson KG y Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 60–72.
 23. Cohen O, Ish-Shalom E, Kfir-Erenfeld S, Herr I, Yefenof E. Nitric oxide and glucocorticoids synergize in inducing apoptosis of CD4 CD8 thymocytes: implications for 'Death by Neglect' and T-cell function. *Int Immunol* 2012; 24(12):783-791.
 24. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840:33–44.
 25. Riedeman N, Guo R, Ward P. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112:460-7.
 26. Pomerantz RJ. Immune Reconstitution Síndrome in AIDS. *AIDS Patient Care and STDs*. 2003; 17(3):99-101.
 27. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefikis MJ. The incidence of risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2):169-174
 28. Bonham S, Meya D, Bohjanen P, Boulware D. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomark Med* 2008; 2(4): 349–361.
 29. Sereti I, Rodger AJ, and French MA. Biomarkers in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Signals from Pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5(6): 504-510.
 30. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients Treated with Combination Antiretroviral Therapy After AIDS-Defining Opportunistic Infection. *CID* 2012; 54(3):424-433.
 31. Barber D, Andrade B, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(2): 150-156.
 32. Panagiotakopoulos L y Neigh G. Development of the HPA axis: Where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35(3):285-302.
 33. Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G, de Borja EL. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. Diagnóstico de insuficiencia adrenal em pacientes críticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 295–302.
 34. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency in Children. *Horm Res Paediatr* 2013; 80:309–317.
 35. Clerici M, Trabattini D, Piconi S, Fusi ML, Ruzzante S, Clerici C, Villa ML. A possible role for the cortisol/anticortisol imbalance in the progression of human immunodeficiency virus. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 (1): 27-31.
 36. Membreno L, Irony I, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 482-487.
 37. Zapanti E, Terzidd K, Chrousos G. Dysfunction of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in HIV infection and disease. *Hormones* 2008; 7 (3): 205-216.
 38. Ferrando SJ, Rabkin JG, Poretsky L. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and testosterone: relation to HIV illness stage and progression over one year. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Oct 1; 22(2):146-54.
 39. González Parias JL, Duque Giraldo V, Velásquez-Lopera M. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. *Inmunología* 2010. 29(2):74-84.
 40. Quiroga MF, Angerami MT, Santucci N, Ameri D, Francos JL, Wallach J, Sued O, Cahn P, Salomón H, and Bottasso O. Dynamics of Adrenal Steroids Are Related to Variations in Th1 and Treg Populations during Mycobacterium tuberculosis Infection in HIV Positive Persons. *PLoS One* 2012; 7(3): e33061.
 41. Schurmeyer TH, Muller V, von Zur MA, Schmidt RE. Thyroid and adrenal function in HIV-infected outpatients. *Eur J Med Res* 1997; 2: 220-226.
 42. Robinson FP, Mathews HL, Witek-Janusek L. Psychoendocrine-immune response to mindfulness-based stress reduction in individuals infected with the human immunodeficiency virus: a quasixperimental study. *J Altern Complement Med*. 2003; 9(5):683-94.
 43. Fleseriu M, Loriaux D. Relative adrenal insufficiency in critical illness. *Endocr Pract*. 2009; 15 : 632-40.
 44. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2014; 383: 2152–2167.
 45. Christeff N, Gherbi N, Mammes O, Dalle MT, Gharakhanian S, Lortholary O, Melchior JC, Nunez EA. Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 11-18.
 46. Patterson S, Moran P, Epel E, Sinclair E, Kemeny M, Deeks S, Bacchetti P, Acree M, Epling L, Kirschbaum C, Hecht FM. Cortisol Patterns Are Associated with T Cell Activation in HIV. *PLoS ONE* 2013; 8(7):e63429.
 47. Djuric Z, Bird Ch, Furumoto-Dawsonc A, Rauscherd G, Ruffin M, Stowee R, Tuckerf K, Masic Ch. Biomarkers of Psychological Stress in Health Disparities Research. *Open Biomark J*. 2008; 1: 7–19.
 48. Bozza VV, D'Attilio L, Mahuad CV, Giri A, del Rey A, Besedovsky H, Botasso O, Bay M. Altered cortisol/DHEA ratio in tuberculosis patients and its relationship with abnormalities in the mycobacterial-driven cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol* 2007; 66 (1): 97-103.
 49. Ledwaba L, Tavel J A, Khabo P, Maja P, Qin J, Sangweni P, Liu X, Follmann D, Metcalf J A, Orsega S, Baseler B, Neaton J D, Clifford Lane H. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a South African cohort with advanced HIV disease. *PLoS One* 2012; 7(3):e24243.
 50. Hattab S, Guiguet M, Carcelain G, Fourati S, Guihot A, Autran B, Caby F, Marcelin AG, Costagliola D, Katlama C. Soluble biomarkers of immune activation and inflammation in HIV infection: impact of 2 years of effective first-line combination

- antiretroviral therapy. *HIV Med* 2015;16(9):553-62.
51. Chrousos GP, Zapanti ED. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(3):791-806
 52. Bettelli E, Carrier Y, Gao W et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441:235–238.
 53. Conradie F, Foulkes A, Ive1 P, Yin X, Roussos K, Glencross D, Lawrie D, Stevens W, Montaner J, Sanne I, and Azzoni L. Natural Killer cell activation distinguishes M. Tuberculosis-mediated. Immune reconstitution syndrome (IRIS) from chronic HIV and HIV-MTB co-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58 309–318.
 54. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 167:1245–1253.
 55. Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:419–424.
 56. Kleinewietfeld M y Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. *Semin Immunol* 2013; 25(4): 305–312.
 57. Veenhuis R T., Astemborski J, Chattergoon MA, Greenwood P, Jarosinski M, Moore R, Mehta SH, and. Cox corresponding AL. Systemic Elevation of Proinflammatory Interleukin-18 in Human Immunodeficiency Virus (HIV)/Hepatitis C Virus (HCV) Coinfection Versus HIV or HCV Mono-infection. *Clin Infect Dis* 2017 Mar 1; 64(5): 589–596. Published online 2017 Feb 9. doi: 10.1093/cid/ciw771
 58. Oliver B, Elliott JH, Price P, Phillips M, Saphonn V, Chhi Vun M, Kaldor J, Cooper DA, French MA. Mediators of Innate and Adaptive Immune Responses Differentially Affect Immune Restoration Disease Associated with Mycobacterium tuberculosis in HIV Patients Beginning Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2010; 202(11):1728-37.
 59. Neighbors M, Xu X et al. A critical rol for IL-18 in primary and memory effector responses to Listeria monocytogens that extemds beyond its effects on Interferon γ productin. *J. Exp. Med* 2001; 194(3): 343-354.
 60. Maxwell JR, Yadav R, Rossi RJ, Ruby CE, Weinberg AD, Aguilera HL, Vella AT. IL-18 bridges innate and adaptive immunity through IFN-gamma and the CD134 pathway. *J Immunol* 2006; 177:234–245.
 61. Castañeda Cortés D, Langlois V, Fernandino J. Crossover of the Hypothalamic Pituitary–Adrenal/Interrenal, –Thyroid, and –Gonadal Axes in Testicular Development. *Front Endocrinol [Lausanne]* 2014; 5: 139.
 62. Ahima RS, Prabakaran D. Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:259-252.
 63. Langford D, Baron D, Joy J, Del Valle L, and Shack J. Contributions of HIV infection in the hypothalamus and substance abuse/use to HPT dysregulation. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(5): 710–719.
 64. Marik P Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit Care* 2011; 15(3): 158.
 65. Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *Journal of Dermatology* 2018; 45(1):3-9.
 66. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS ONE* 2010;5:e11416.
 67. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Novaka RM, Richardson JT, Buchacz K et al.; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Immune reconstitution inflammatory syndrome : incidence and implications for mortality. *AIDS* 2012; 26:721-30.