



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO - XXI

DE MILAN "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

SECRETARIA DE SALUD
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

TRATAMIENTO DEL SINDROME DE DESGASTE EN EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

LA ESPECIALIDAD DE: MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. VERONICA SALAZAR PEREA



IMSS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FEBRERO 1994



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

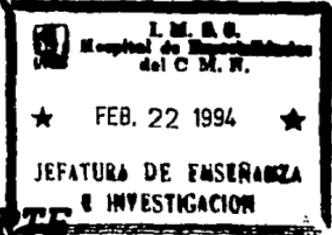
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Halabe

Dr. JOSE HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Wacher

Dr. NIELS WACHER RODANTE
JEFE DE ENSEÑANZA



Halabe

Dr. JOSE HALABE CHEREM
ASESOR DE TESIS

A D I O S .

Gracias, por dejarme vivir hasta este momento de mi vida y darme la fuerza de espíritu, para tener fe en él y culminar mi carrera con éxito. Así mismo le pido infunda en mi amor para practicar la medicina; y que me inspire cariño y caridad para mis enfermos.

A MI PADRE

Por la paciencia con la que me ha guiado y apoyado siempre, alentandome para lograr lo que me propuse. Por el amor y respeto que le tengo y que nos mantendrá unidos siempre.
Gracias, papá.

A MI MADRE

Por ser el baluarte en el que siempre me he apoyado, para salir adelante en todo momento. Por su ahínco y devoción por sus desvelos, su compañía en las largas horas de estudio, y por su arduo trabajo que nunca la doblega, tratándose de sus hijos.
Gracias, mamá.

A MIS HERMANOS

Por el amor fraternal que nos unirá por siempre, por su apoyo y compañía siempre que lo he requerido.

Gracias por todo lo que me han dado y por lo que se significa para ustedes el que lleque a su fin mi carrera.

A MIS MAESTROS

Por compartir sus experiencias y enseñanzas, para mi formación como profesionalista y ser humano.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Por compartir desvelos, derrotas y triunfos incondicionalmente.

A TODOS LOS PACIENTES

Por que gracias a ellos nuestra profesión se dignifica.

C O N T E N I D O .

1. *INTRODUCCION*
2. *OBJETIVOS*
3. *SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA*
4. *CAQUEXIA*
5. *SINDROME DE DESGASTE EN EL SIDA*
6. *TRATAMIENTO DEL SINDROME DE DESGASTE EN EL SIDA*
 - *NUTRICIONAL*
 - *FARMACOLOGICO : CIPROHEPTADINA*
 - SULFATO DE HIDRAZINA*
 - CANABINOIDES*
 - CORTICOSTEROIDES*
 - ACETATO DE MEGESTRIOL*
7. *CONCLUSIONES*
8. *ANEXOS*
9. *BIBLIOGRAFIA*

1. INTRODUCCION

Los primeros casos de Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida(SIDA) fueron reconocidos en Estados Unidos en 1981 con los reportes de neumonía por *Pneumocystis carinii* y Sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales previamente sanos (1).

Desde entonces ha habido un progreso importante en lo referente a la identificación del agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conociendo su biología, desarrollando terapias y actualmente enfrentándose aún al problema del desarrollo de una vacuna.

Dirigidos hacia este progreso, se ha limitado la atención a lo que conlleva el desarrollo y severidad de la enfermedad. Se han creado escalas para etapificar a los pacientes desde portadores del virus, asintomáticos hasta llegar a presentar el SIDA como tal esto en relación a las infecciones oportunistas definitorias utilizadas por los centros para el control de la enfermedad (CDC).

Dentro de las manifestaciones clínicas de los pacientes portadores del VIH o con SIDA, es el desarrollo de caquexia, conocida en los pacientes con cáncer y esta como el síndrome de desgaste comparten mecanismos fisiopatológicos interrelacionados de los cuales forman parte importante las interleucinas 1 y 6, el interferón, y el factor de necrosis tumoral que es el que juega el rol principal.

El Síndrome de desgaste tiene un origen multifactorial, desde ingesta pobre de nutrientes, desnutrición proteico calórica, malabsorción enteropatías y alteraciones metabólicas. se han determinada alteraciones a diferentes sistemas por deficiencia de los nutrientes. Por si mismo el síndrome de desgaste es devastador en los pacientes con SIDA, y aunándose a las infecciones oportunistas el detrimento en la constitución general de los pacientes se acentúa. Ante estos cambios y la importancia que va adquiriendo el desarrollo de la infección mundial se han dedicado estudios para determinar el mejor tratamiento para el control del desgaste. En base a la clasificación del estado nutricional con los pacientes con SIDA

auspiciada por el Hospital General de San Francisco se integra a los pacientes, en desgaste leve, moderado y severo y en base ha esto se determina el tratamiento a utilizar, desde apoyo nutricional, enteral o parenteral dependiendo de las características de cada paciente o bien de tratamiento farmacológico del cual los agentes progestacionales estudiados y utilizados en el cáncer, se ha visto que tienen un excelente efecto para controlar y reducir el síndrome de desgaste en los pacientes con SIDA así mismo la sintomatología constitucional de esto el utilizado con frecuencia dado los efectos colaterales es el acetato de megestrol (MEGACE), del que toda vía se desconoce el mecanismo de acción específico que pueda contribuir al control del desgaste.

R. O B J E T I V O

Conocer los mecanismos del síndrome de desgaste en el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y determinar las alternativas potenciales de tratamiento.

3. SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida fué definido originalmente por los Centros para el Control de la Enfermedad (CDC), de los Estados Unidos, como la presencia de una enfermedad oportunista diagnosticada de manera fiable y al menos moderadamente indicativa de un defecto subyacente en la inmunidad celular, en ausencia de causas conocidas de defecto inmunitario adyacente, como la inmunosupresión iatrogénica o los tumores malignos. (1)

En 1984 se demostró que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es el agente etiológico del SIDA, elaborándose pruebas fiables para la detección de anticuerpos frente al VIH y para determinar al mismo virus. (2)

A partir de entonces la definición de SIDA ha tenido varias revisiones en relación con los criterios de inclusión y exclusión; a pesar de su complejidad el denominador común más sencillo del SIDA es la infección por el VIH y el desarrollo posterior de sintomatología persistente y enfermedades definitorias del SIDA, así como infecciones secundarias, tumores y procesos neurológicos. (Anexo 1)

En relación con este aspecto es más adecuado considerar la gama de enfermedades producidas por el VIH que la presencia o ausencia de SIDA de acuerdo a los criterios estrictamente tomados. Siendo reforzado el concepto por los estudios sobre la historia natural de los pacientes infectados por el VIH. Siendo relacionado el porcentaje de aparición de infección oportunista definitoria de SIDA, a la determinación de los linfocitos T CD4, siendo esto proporcional al grado de inmunosupresión. (Anexo 1)(1,2)

El SIDA esta producido por el VIH un retrovirus humano del grupo de los lentivirus. Los 5 retrovirus humanos conocidos hasta el momento son correspondientes a dos grupos, los linfotrópicos que son los causantes de leucemias, el HTLV-1, el HTLV-II y el HTLV-IV y que son transformadores. Y los virus de

la inmunodeficiencia humana, el VIH-1 y el VIH-2 que son citopáticos. El VIH-1 es el más frecuentemente asociado al SIDA, el VIH-2 tiene una homología de secuencia de cerca del 40% con el VIH-1 y está más relacionado con inmunodeficiencias del mono, encontrándose predominantemente en diversos países de Africa occidental, es menos frecuente y menos patógeno que el VIH-1.(3,4)

Tiene el VIH tres genes esenciales para la replicación viral; gag, pol y env. El gen gag codifica un precursor poliproteínico que es desdoblado por una proteasa viral en 3-4 proteínas estructurales. El gen pol codifica la T1 y la proteasa e integrasa viral. El gen env codifica las glicoproteínas externas y de transmembrana del virus. Tiene una envoltura que rodea a un centro que contiene enzimas, entre ellas la transcriptasa inversa y la endonucleasa.

GEN	PRODUCTO	DESCRIPCION
ENV (envoltura)	gp 160	gp precursora
	gp 120	gp externa
	gp 41	gp transmembrana
GAG (antígeno específico para grupo)	p55	Precursor
	p40	Precursor
	p24	Centro
	pi7	Matriz
POL(polimerasa)	p66(p64)	Transcriptasa inversa
	p51(p53)	Endonucleasa
	p32	

Gp = glicoproteína

El ciclo de vida del VIH comprende transcripción inversa del RNA hacia DNA, que debe ser integrado dentro del DNA proviral, en el DNA de la célula huésped. La replicación viral conlleva transcripción subsecuente de DNA proviral hacia RNA seguida por traducción hacia componentes virales estructurales y funcionales; comprendiendo en general: fijación del virus a la célula huésped, pérdida de la cubierta; transcripción inversa por la transcriptasa codificada por el virus; que es transportada por el virión infeccioso, integración del DNA recién sintetizado en el DNA de la célula huésped; transcripción y traducción del material genético viral hacia proteínas estructurales reguladoras y funcionales; modificación postraduccional de las proteínas de la envoltura viral por proteasas codificadas por los virus y las enzimas glicosilantes del huésped, así como ensamble y liberación del virus mediante gemación o lisis celular. (3,4)

El SIDA fué reconocido por primera vez en 1981 cuando el CDC dió a conocer la presencia de infecciones oportunistas raras hasta la fecha en pacientes homosexuales y previamente sanos, aparentemente. Desde entonces se ha propagado la infección en forma epidémica a través de todo el mundo predominantemente en Estados Unidos, Africa occidental, y central; Sudamérica (Brasil), México y Canadá. (1,2)

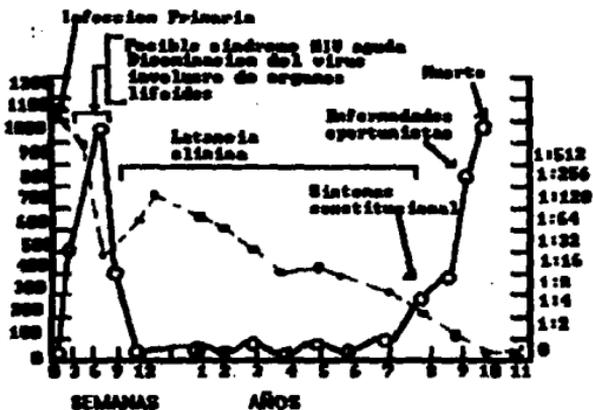
El contacto sexual, aún es el medio de transmisión más frecuente, en todo el mundo, pudiendo transmitirse, además por transfusión ya sea de sangre o sus derivados, en drogadictos por vía intravenosa, los que comparten las agujas. Las madres infectadas transmiten en grado suficiente de un 30-40% el virus a sus hijos, ya sea durante los 2 últimos trimestres del embarazo, en la etapa perinatal o durante el parto, y aún en la etapa de la lactancia. Hasta el momento sigue siendo la frecuencia más elevada en varones homosexuales hasta en un 60%

un 20% de las mujeres que se drogan por vía intravenosa, y hombres heterosexuales. Cerca de un 1% son pacientes hemofílicos. El curso de la infección por VIH puede variar respecto de cada individuo, pero en general inicia con una infección primaria con VIH seguida por el desarrollo de respuesta humoral y celular por un largo período de latencia durante el cual el paciente es asintomático y posteriormente con la aparición de signos y síntomas constitucionales. Se desarrolla enfermedad clínica evidente y la muerte puede sobrevenir en un período de hasta 2 años después del inicio de la sintomatología. (4,5) (tabla 1,2)

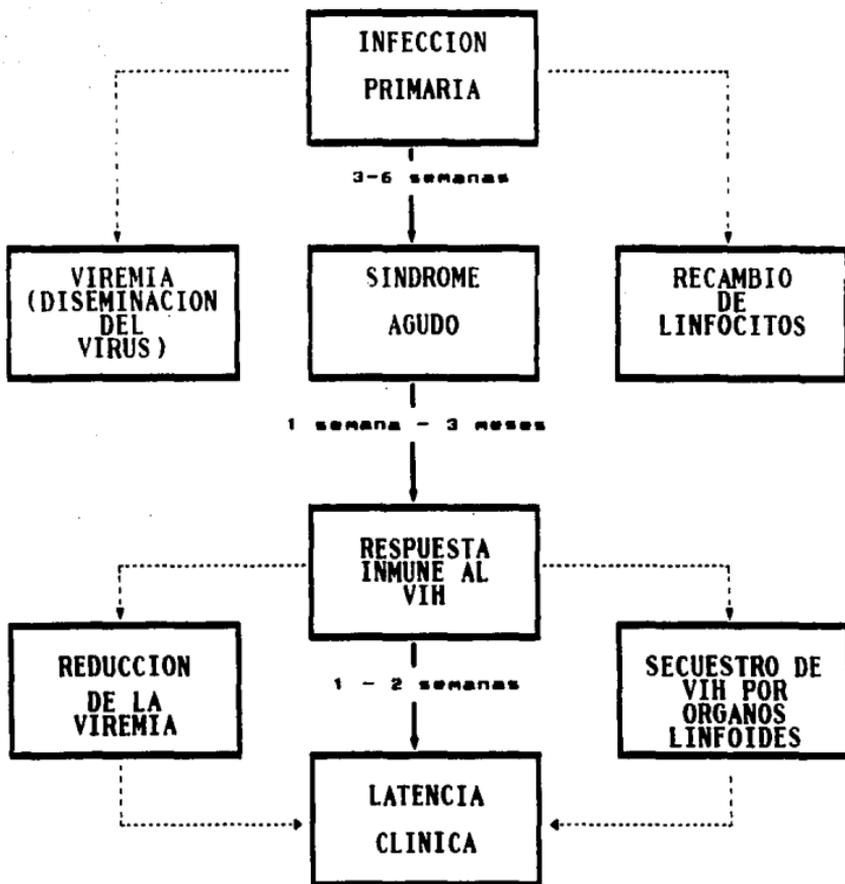
Dentro de las manifestaciones clínicas ya establecidas para la clasificación del SIDA, están infecciones oportunistas, ya sean bacterianas, virales, por protozoarios o micobacterias, o bien ocasionadas por el mismo VIH; así como las neoplasias.

Otro factor más importante ya que puede no estar ligado a daño intestinal y subsecuente malabsorción es un síndrome conocido como desgaste tisular progresivo que implica pérdida de peso, anorexia y como consecuencia desnutrición con sus manifestaciones tanto clínicas como bioquímicas; denominándose como síndrome de desgaste asociado al SIDA y que tiene cierta comparación en cuanto a fisiopatología con la caquexia del cáncer, viéndose también relación en cuanto al efecto de factores humorales con la caquexia. Se ha demostrado que los pacientes con SIDA ya establecido tienen niveles elevados de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) al que se le ha dado una amplia importancia en relación a la patogénesis tanto del síndrome de desgaste como en la caquexia. El síndrome de desgaste en el SIDA se considera que puede ser desarrollado por malabsorción, ayuno, y trastornos del metabolismo incluyendo el efecto del mismo virus así como su relación con infecciones oportunistas. El TNF interviene con la actividad de la lipoproteína lipasa y otros aspectos del metabolismo lipídico, proteico y de los carbohidratos. En base a lo determinado explicaremos los cambios involucrados en la caquexia y su

correlación con el síndrome de desgaste para posteriormente determinar el tratamiento establecido para este último .(6,7)



Curso típico de la infección por HIV



La progresion de infeccion por VIH desde infeccion a travez del sindrome agudo por VIH hasta el estado de latencia clinica.

4. CAQUEXIA

La caquexia en las neoplasias es un complejo síndrome metabólico caracterizado clínicamente por progresiva e involuntaria pérdida de peso. Esto ha tomado gran importancia ya que cerca de dos tercios de pacientes con cáncer mueren progresivamente debido al desgaste tisular por la misma actividad tumoral, así como por la acción de los productos humorales del huésped. Aún cuando la caquexia es asociada a pacientes con neoplasia preterminal o con metástasis; se ha presentado en las fases tempranas del crecimiento tumoral, aún antes de otros signos y síntomas de la neoplasia, es importante ya que juega un rol principal como predictor en la muerte de los pacientes con cáncer, en relación a la interacción huésped-tumor la cual al ser totalmente entendida y controlada puede llegar a prolongar la sobrevivida de los pacientes. La palabra caquexia proviene de dos vocablos griegos que son: kakos y hexis que simplemente significan -una condición muy pobre- y es descriptiva de todas las enfermedades que terminan en desgaste del paciente a nivel tisular.(7)

El síndrome clínico es caracterizado por una mezcla de anomalías metabólicas las que culminan en pérdida de peso a través de un acelerado desgaste corporal y falla de la adecuada ingesta de nutrientes, además de absorción y utilización deficientes. Se expresa variablemente de acuerdo al tipo de tumor, paciente e interacción tumor-huésped indefinida.(8)

El tumor dentro del paciente con cáncer representa más que una masa inerte esperando ser removida, es un tejido metabólicamente activo induciendo cambios extensos en el metabolismo intermediario del huésped impidiendo de esta forma una adecuada incorporación de los nutrientes ingeridos, a la masa celular corporal.(8)

Todas las causas de caquexia en el cáncer coadyuvan al detrimento en la constitución del pacientes, las más

significativas son :

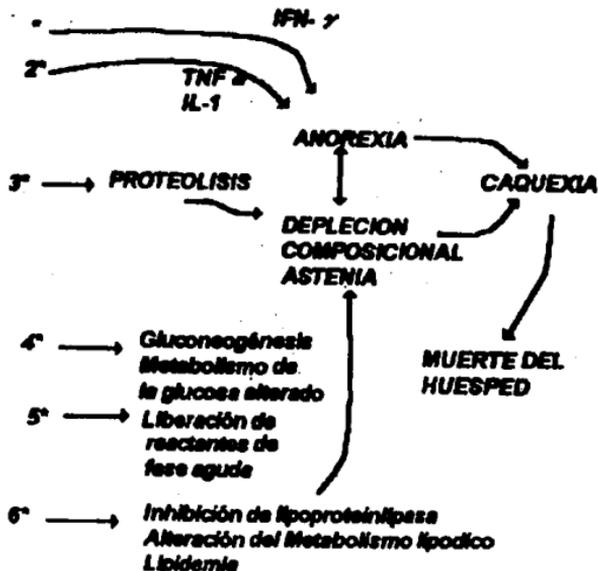
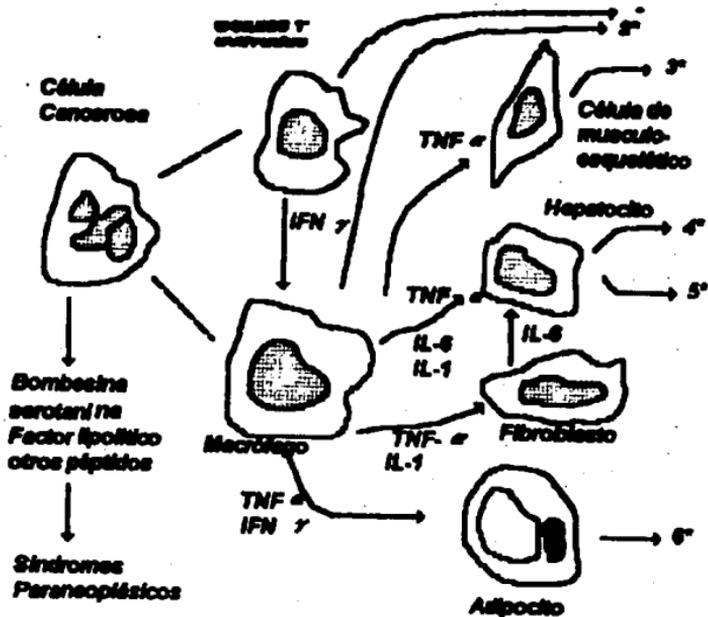
- Anorexia por neoplasia
 - Factores anorécticos producidos por el tumor
 - Dolor
 - Obstrucción gastrointestinal
- Anorexia por terapia
 - Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía
- Metabolismo intermediario del huésped anormal

La base principal de la caquexia es el agotamiento tisular del huésped que se manifiesta físicamente como pérdida de peso. Ya se ha demostrado que más de un 50% de pacientes con cáncer pueden tener pérdida de peso en la etapa inicial de su diagnóstico y en un 16% de pacientes pueden haber pérdida hasta el 10% de su peso antes de la enfermedad se haga manifiesta. Otro de los factores principales, es la anorexia, la cual implica alteración en la percepción de alimentos, incluyendo alteración en el gusto y el olfato. Resultando en la disminución de la ingesta de nutrientes, desbalance energético y pérdida de peso. Además de los factores ya determinados como causantes de la caquexia y anorexia, hay productos secretados por algunas neoplasias que al determinarse se ha visto correlación con la caquexia y el desgaste. La serotonina es producida por algunos carcinoides intestinales y pulmonares; y la bombesina que es producida por cáncer de células pequeñas de pulmón. Las citoquinas también juegan un papel importante y estrecha sobretodo, la interleucina 1, (IL-1) y la interleucina 6, (IL-6), ambas producidas por macrófagos en un inicio como respuesta protectora a la inflamación, choque séptico, fiebre y ante los tumores. La IL-1 se ha demostrado que tiene efecto hipotalámico por estimulación del factor liberador de corticotropina, induciendo así anorexia en cantidades tan insignificantes como 1mcg. (11,12,13).

El interferon gamma (INF) es producido por células T activadas, predominantemente, y es un potente estimulador de macrófagos, tiene propiedades antivirales, inhibe la actividad de

la enzima lipoproteín lipasa en los adipocitos 3T3 L1 y puede disminuir el grado de síntesis de lípidos de cadena larga a ácidos grasos de cadena corta semejando en todo el efecto del TNF. Este último es una monoquina producida por macrófagos y es el mediador más importante de la caquexia en el cáncer y el síndrome de desgaste. Es un polipéptido de 12,000 daltons y se produce como respuesta a infección, trauma o tumores, lo más importante de los efectos del TNF o caquexina son la inducción a la pérdida de peso e hiperlipidemia. Esta hiperlipidemia es debida a deterioro en la depuración normal de los lípidos siendo esto factible por el bloqueo a la LPL que ya se había comentado, evitándose el almacenamiento y síntesis de los lípidos dentro de los adipocitos por inhibición de las enzimas lipogénicas. Los receptores para TNF se encuentran en músculo, hígado y tejido graso, de ahí las alteraciones en todos los niveles del metabolismo intermediario. (figura 1)(tabla 2)(7,8,9,10,11,12,13).

El tumor incita a una respuesta del huésped con producción de citoquinas, las ya comentadas, con una función primaria de defensa, y son secretadas por células inanes en un intento por destruirlo. Con el rápido crecimiento de los tumores sólidos esta defensa inmunológica es inefectiva e insuficiente, pero la secreción de esos péptidos metabólicamente activos continúa. Desafortunadamente esas citoquinas tienen efectos colaterales sobre los órganos del huésped, resultando en anorexia, alteraciones extensas del metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas, conduciendo a la caquexia o al síndrome de desgaste y de ahí a la muerte del paciente. (tabla 3).



ANORMALIDADES METABOLICAS EN CAQUEXIA

COMPONENTES METABOLICOS	PARAMETRO	EFECTO
LIPIDOS	Masa lipidica corporal	Disminuye
	Actividad de lipoprotein lipasa	Disminuye
	Síntesis grasa	Disminuye
	Destrucción de grasas	Incrementa
	Niveles séricos de lipidos	Incrementa
	Niveles séricos de triglicéridos	Incrementa
AGUA	Agua corporal total	Aumenta
PROTEINAS	Masa muscular corporal	Disminuye
	Síntesis proteica muscular	Disminuye
	Destrucción proteica muscular	Incrementa
	Síntesis proteica hepática	Incrementa
	Síntesis proteica corporal total	Incrementa
	Balance nitrogenado	Disminuye
CARBOHIDRATOS	Glucógeno total	Disminuye
	Consumo de glucosa corporal	Incrementa
	Producción de glucosa	Incrementa
	Efectos de insulina	Directos
	Ciclo de Cory	Incrementa
ENERGIA	Balance energético	Negativo
	Almacenamiento energético	Disminuye

5. SINDROME DE DESGASTE EN EL SIDA

Como ya se ha comentado anteriormente en base a la correlación que guardan la caquexia y el síndrome de desgaste, añadiéndose a éste las infecciones de oportunistas que contribuyen a que el síndrome de desgaste sea una de las complicaciones más devastadoras del SIDA, ya que mientras se realizan investigaciones profundas para el tratamiento tanto de las infecciones oportunistas como del mismo virus se ha dejado un poco atrás el hecho de que la desnutrición contribuye en forma creciente a la sobrevida de los pacientes. En estos pacientes la pérdida de peso tiene también valor predictivo ya que puede ser un factor aún más predisponentes para infecciones oportunistas y deterioro de la morbimortalidad en los pacientes ya que éste les condiciona generalmente una pérdida mayor del 10% hasta en un 66% de los pacientes con SIDA, la afectación más importante es la depleción de la masa corporal, numerosos estudios han demostrado que aún después de definirse el SIDA, el desgaste no es inevitable, sugiriendo que no es intrínseco a la inmunodeficiencia. (6,7,8)

- Hipótesis de la caquexina

La pérdida de peso esta relacionada con la hipertrigliceridemia, por efecto probable en la disminución de la depuración de los lípidos y la disminución de la actividad de la LPL, llevando a cabo una disminución en el almacenamiento de grasas en el tejido adiposo. La actividad de la LPL disminuida por el TNF, disminuye a su vez el mismo almacenamiento, por promover la lipólisis en el tejido graso. Así mismo demostrados ya los efectos del IFN, alfa, beta y gamma, son idénticas al efecto del TNF sinergizándose.

- Efecto de las citoquinas en el metabolismo lipídico

El TNF incrementa los niveles de triglicéridos plasmáticos rápidamente por el incremento de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad; reflejando la poca actividad que tiene el TNF sobre la lipoproteín lipasa muscular, considerando a la lipasa hepática. La IL-1 aumentan también los niveles de

triglicéridos (TGC), sin disminuir su depuración. La IL-6 e IFN alfa aumentan la lipogénesis hepática, la cual solo se incrementa cuando hay exceso de calorías por carbohidratos consumidos, así la energía puede ser almacenada más efectivamente. Para incrementar la síntesis hepática de ácidos grasos, el TNF rápidamente moviliza ácidos grasos libres por la estimulación de lipólisis periférica. Los ácidos grasos modificados son reesterificados en TGC en el hígado y son resecretados, contribuyendo al incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad las que pueden depurarse normalmente. La anorexia puede contribuir a nivelar el desgaste en trastornos en los que el metabolismo es marcadamente alterado. La combinación TNF, IL-1 e INF disminuye el efecto del metabolismo de los lípidos, sugiriendo que estas interacciones puedan ser necesarias en el síndrome de desgaste.

Las concentraciones séricas de TNF son notablemente elevadas en los pacientes con SIDA, esto es además por periodos ya que dependerá en gran parte del seguimiento de los pacientes en el transcurso de cuadros de infecciones oportunistas agudas además de que se ha determinado que los niveles de TGC son altos, pero también se presentan en pacientes con VIH solamente y que están asintomáticos, lo que hace suponer que las citoquinas ejercen su efecto en un inicio defensor como ya se había determinado, y que posteriormente hace el efecto devastador produciendo el síndrome de desgaste. Hay alteración de los componentes del balance energético, de la misma forma que hay un balance nitrogenado negativo. (14,15)

CURSO CLINICO DEL SINDROME DE DESGASTE EN SIDA

No todos los pacientes presentan un síndrome de desgaste fatal, esto dependerá de constitución física, afectación por oportunistas, depresión, tiempo de evolución y sobretodo de la habilidad del organismo para conservar la masa y enfrentar la disminución del balance energético. La inactividad y los

síntomas constitucionales pueden dirigir a una disminución en la masa muscular e inhabilidad para mantenerla después del desgaste al recuperarse después de cada problema infeccioso agregados. Aunado a ésto se reportan tanto miopatías como neuropatías, las que pueden estar en relación a daño neurológico directo, a proceso infeccioso agudo que dañe el sistema nervioso central o periférico; o bien a atrofia muscular severa originada por el síndrome de desgaste. (5,6,7)

La infección por el VIH lleva a una serie de alteraciones metabólicas tales como el incremento en el gasto energético de reposo y una disminución en el grado de la síntesis protéica, los síntomas constitucionales, contribuyen a la debilitación.

La presencia de infección secundaria o neoplasia, o ambos, da origen a anorexia, la cual combinada con el aumento del gasto energético en reposo; causa una rápida pérdida de peso y balance nitrogenado negativo. La combinación de debilitación y pérdida de peso conllevan a una falla para recuperarse plenamente de estos episodios. Siendo el resultado final desgaste progresivo con un incremento implícito de la morbilidad en los pacientes con SIDA. (6,7,8)

Infección por VIH

Infección oportunista

Alteraciones metabólicas

Anorexia

Debilidad y Pérdida de peso

Falla para recuperarse plenamente de oportunistas y pérdida de peso

Debilidad Progresiva
(Desgaste)

6. TRATAMIENTO DEL SINDROME DE DESGASTE EN PACIENTES CON SIDA.

En vista de la gran población de infectados por VIH y pacientes con SIDA y en base a las pocas facilidades y lo prohibitivo del costo para efectos de salud en pacientes con SIDA, el servicio de apoyo nutricional del Hospital General de San Francisco, se ha desarrollado un barato y efectivo régimen de terapia nutricional. Diversos factores importantes pueden ser considerados cuando se designa la terapia para este grupo de pacientes. Las anormalidades intestinales primordiales que son mecánicas y fisiológicas, frecuentemente presentes en este tipo de pacientes que pueden resultar en mal absorción y desnutrición severa, lo cual ya se documentó. El tiempo óptimo para iniciar el apoyo nutricional, no está bien establecido; los nutriólogos recomiendan terapia nutricional suplementaria si un paciente a tenido una pérdida de peso de un 10% o más, no intencional; sin embargo algunos han recomendado que la terapia debe instituirse en la fase temprana de la enfermedad. Dependiendo del estado inmunológico, más bien que la pérdida de peso, en pacientes que reciben intervención nutricional específica. Utilizando criterios inmunológicos es más costosa y compleja la monitorización.

Una consideración final importante en la designación del régimen terapéutico es la selección de la dieta apropiada y la ruta más efectiva de administración. Los pacientes con una pérdida de peso mínima o menor del 10% que no tengan una diarrea significativa o malabsorción pueden ser viables para mantener su peso con un suplemento vitamínico, rico en lípidos y carbohidratos a través de una dieta oral.

VALORACION NUTRICIONAL.

La meta primaria de la terapia nutricional es para mantener la homeostasis nutricional. Se han establecido líneas para el

inicio de la terapia nutricional con estres metabólico en pacientes no portadores de SIDA creando un índice Pronóstico Nutricional (PNI). La cual es una ecuación para determinar el estado nutricional en pacientes prequirúrgicos. Recomendando una terapia nutricional preoperatoria para pacientes con un (PNI) mayor a 40%

$$158 - (A \times 16.6) - (TS \times 0.78) - (T \times 0.2) - (SSF \times 5.8) = \% \text{ Riesgo}$$

A = albúmina

TS = Pliegue tricipital

T = transferrina

SSF = Factor de sensibilidad de la piel.

Sin embargo para los pacientes con SIDA elaboraron una forma de medición que incluye medidas antropométricas para determinar la reserva proteica somática (índice, peso / creatinina), reserva grasa (pliegue tricipital) y una colección de nitrógeno ureico en orina de 24 horas, para determinar el balance nitrogenado basal. Los pacientes quienes tienen de moderado a severa desnutrición son entonces tratados de acuerdo a regimenes nutricionales específicos. (Tabla del HGSSF)(Anexo 2). Cada régimen es individualmente establecido para proveer al paciente los requerimientos calóricos y proteicos; lo menos costoso y la más efectivo posible.

La terapia nutricional puede ser administrada como una dieta oral combinada con suplementos alimenticios, una dieta nasolntestinal.

Los requerimientos calóricos en los pacientes con SIDA son un poco mayores que en la población general y es de 35 - 40 Kcal por Kg por día para mantener una homeostasis y prevenir la perdida de peso, calculándose mediante el gasto energético o la calorimetría indirecta. Los requerimientos protéicos semejan a los requeridos por pacientes criticos, son de 2 - 2.5g/Kg para obtener un balance nitrogenado positivo; homeostasis nutricional y prevenir la pérdida de peso continuo. El óptimo gasto de calorías no protéicas, por carbohidratos, por gramo de nitrógeno es de 100 - 150: 1. Las determinaciones de balances

urinarios de nitrógeno, urea, creatinina así como química sanguínea, biometría hemática y pruebas de función hepática en conjunto con los requerimientos calóricos y protéicos calculados puede proveer una base que puede individualizarse en dos regimenes que sean designados. Severamente deben ser valorados con estos parámetros hasta que la homeostasis se estabiliza.

A. OPCIONES NUTRICIONALES.

Las diferentes dietas van con sus carbohidratos, proteínas, aminoácidos de cadena larga, glutamina, minerales, vitamina, oligoelementos, pectina y lactosa; requieren de digestión y una área de absorción intestinal y mayor beneficio nutricional. La dieta enteral en el SIDA ya sea oral o nasointestinal pueden proveer proteínas de bajo peso molecular en la forma de aminoácidos libres o polipéptidos que contengan mínima cantidad de grasas, < 3%, una alta concentración de aminoácidos de cadena larga y glutamina, minerales vitaminas y oligoelementos. La dieta enteral ideal puede también liberar de 100 - 150 calorías no protéicas, por gramo de nitrógeno, requiere mínima digestión y limitado.

Superficie de intestino normal , a menos costoso, provee un beneficio nutricional máximo y se consume oralmente por vía oral o bien sondas nasogástricas.

Los pacientes con función normal tienen frecuentemente respuesta al suplemento oral compuesto por aminoácidos libres elementales, modificado en calorías, proteínas, bajo en grasa y lactosa libre, denominado VIVONEX TEN.

VIVONEX TEN (manufacturado por la Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Norwich, New York). Una dieta elemental de aminoácidos libres es un excelente alimento ya sea administrado por vía nasointestinal u oral, en pacientes con SIDA que tengan función intestinal normal o comprometida levemente. Contiene proteínas, en un 100% aminoácidos libres con un peso molecular menor de 500. Al restituirlo a 1000cc provee 38g de proteínas, 3g de grasas , y 206g de

carbohidratos. Tiene una alta concentración de aminoácidos de cadena larga y glutamina, provee 1 cal/cc. Esta empaquetada en forma de polvo, se mezcla fácilmente con agua o leche, para consumo oral o bien a través de la sonda nasogástrica.

RESOURCE (Manufacturado por Sandoz Nutrition Corporation Minneapolis, Minnesota). También puede ser un excelente económico, modulado e intacto suplemento alimenticio para pacientes con SIDA. También esta en forma de polvo. Al reconstituirse con agua, 1000cc proveen 37.2g de proteínas como sodio y caseinato de calcio, proteína de soya aislada 37.2 g de grasa y 145 g de carbohidratos. Libera 153 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno que provee 1.06 cal/cc, es isotónica y contiene pectina. En pacientes con SIDA que tienen un normal o compromiso mecánico, fisiológico intestinal; puede ser utilizado porque contiene proteínas en forma de caseinato de calcio y sodio y soya aislada y tiene relativamente un alto contenido en grasa.

FORMULA MODIFICADA COMPLETA (Manufacturada por Sandoz Nutrition Corporation, Minneapolis, Minnesota) es un pulverizado, de carne, que puede ser usado por vía intestinal y que se usa en algunos pacientes , con SIDA. Al reconstituirse 1000cc provee 43g de proteínas, 37 de grasa y 140g de carbohidratos. Libera 131 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno, con 1.07cal/cc, es isotónica y contiene pectina, consiste de carne pulverizada, ha sido bien tolerada en pacientes con mínimo a moderado compromiso de la función intestinal y diarrea de moderada a severa. Desafortunadamente contiene proteínas en la forma de carne de res y caseinato de calcio y tiene un contenido relativamente alto de contenido graso. Este muchas veces no es tolerado en pacientes con SIDA con función intestinal alterada. Representando la segunda línea de tratamiento.

BRAT : (Plátano, arroz, manzana, té o tostadas) Provee un excelente método para tratar a los pacientes con diarrea moderada a severa. Los beneficios calóricos y proteicos son

limitados y raramente se toleran por largo tiempo.

La nutrición parenteral provee el método más efectivo de tratamiento a las deficiencias nutricionales de los pacientes con desgaste en SIDA. Siendo administrada en forma parenteral periférica o central. Ambos métodos han provisto un efectivo establecimiento de la homeostasis en pacientes con SIDA con función intestinal severamente comprometida.

Un período corto de nutrición parenteral en tanto se corrige las alteraciones intestinales, se deja descansar el intestino y se espera que eventualmente el paciente pueda tolerar nuevamente la vía oral o nasointestinal.

Las indicaciones para Nutrición parental son: Diarrea crónica secundaria, desequilibrio hidroelectrolítico progresiva pérdida de peso y desnutrición. Diarrea de etiología desconocida refractaria a tratamiento. Intolerancia persistente a dietas orales y nasointestinales. Patología intraabdominal resultando en obstrucción intestinal intermitente o continuo. (Anexo 3)

MANEJO ESPECIFICO PARA TERAPIA NUTRICIONAL EN EL SIDA.

El incremento calórico especial, incremento protéico grasas bajas, lactosa oral libre o en combinación con cualquiera de las dietas de aminoácidos elementales. Los de primera línea que se mencionaron o bien las de segunda línea con incremento en las proteínas animales. Además de los parámetros obtenidos al calcular los requerimientos tanto calóricos como protéicos hay que tomar en cuenta la albúmina para determinar su administración como coadyuvante y esta, según se ha referido es útil solo cuando la hipoalbuminemia es menor de 2.5g si los pacientes tienen un cuadro diarréico moderado a severo puede correlacionarse con tratamiento a base de antidiarreicos como la pectina, difenoxilato, loperamida, butilhioscina.

Se ha dividido la enteropatía del SIDA en 4 clases: no específica, enteropática, colítica y colérica. Definidos de

acuerdo a la porción de intestino que este afectada, la frecuencia de movimientos intestinales y la textura de las evacuaciones aunándose al desgaste, las alteraciones hidroelectrolíticas intolerancia a la lactosa y grasas y pérdida de peso y la etiología bacteriológica de la diarrea. Con todas estas características se valora el régimen terapéutico nutricional. En general se sugiere que la nutrición parenteral solo se administre por periodos cortos y a excepción de la diarrea crónica por *Cryptosporidium* que requiere de un tratamiento a largo plazo con NPT, para reposo del intestino reemplazo de albúmina agentes antidiarreicos y restauración nutricional. Las implicaciones morales y éticas de nutrición parenteral prolongada en estos pacientes con SIDA debe ser cuidadosamente considerada. La preservación de la homeostasis nutricional puede prohibir pérdida de peso progresiva, reducir la frecuencia de infecciones secundarias, aumenta de respuesta a la quimioterapia, quizá retarda el deterioro del sistema inmune, por último mejorando la calidad de vida y sentido de bienestar de los pacientes con SIDA y síndrome de desgaste.

B. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

Además del apoyo nutricional se han utilizado alguno de los fármacos establecidos para la caquexia del cáncer, en el síndrome de desgaste por SIDA.

Ciproheptadina.

Se ha reportado una estimulación del apetito como un efecto colateral asociado con su uso en los pacientes con cáncer, gozando así de cierto favor en el tratamiento de la caquexia, es un antihistamínico. Aun cuando se ha establecido en grandes estudios que no hay significancia en su relación al incremento de peso o control de la anorexia en pacientes con síndrome de desgaste por lo que solo escasamente se ha utilizado a razón de 8mg, tres veces al día.

Sulfato de Hidrazina.

Es un importante fármaco que ha demostrado una variedad de efectos en estudios de humanos. Inhibe la gluconeogénesis.

Puede influenciar el metabolismo de carbohidratos a través de la estimulación hepática. Además se ha demostrado efectos sobre la caquectina / TNF, se ha mostrado que la hidrazina inhibe las actividades y su rol en el síndrome de desgaste. A un mes de evaluación en un estudio controlado, a razón de 60mg, tres veces al día, midiendo el peso antes y después del tratamiento, comparado con el placebo un 83% de los tratados con hidrazina tuvieron un incremento de peso. Así como el incremento en la ingesta calórica y niveles séricos de albúmina. El efecto de este fármaco contribuye a mejorar el peso, el estado constitucional, calidad de vida y sobrevida.

Canabinoides.

La ganancia de peso ha sido una características reconocida de el uso de la marihuana y sus derivados. Estudios recientes usando dronabinol han intentado valorar su efecto en el apetito, sin lograr determinar mejoría en el síndrome de desgaste como ganancia de peso, aún cuando el humor y el apetito mejoraron satisfactoriamente.

Corticoesteroides.

Se han estudiado tanto prednisona, metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona. Se han determinado que mejora el apetito y sensación de bienestar pero no en el peso de los pacientes. Además hay mejoría en el estado depresivo control del dolor, consumo de alimentos y mejoría en el estado general.

Siendo todas las respuestas observadas con mejor resultado en los tratados con metilprednisolona.

Agentes Progestacionales.

Primeramente fueron estudiados por Lelli y colaboradores quienes evaluaron el patente efecto anabólico de las altas dosis de acetato de medroxiprogesterona a razón de 500mg/día evaluándose a los 30 días, con un incremento en la ingesta proteica de 37.2 a 58.8/día e incremento en la ingesta calórica de 1407 a 2075 Kcal. También se demostró mejoría significativa en el balance nitrogenado, en el peso y masa corporal.

Concluyéndose únicamente el efecto anabólico de la MPA. El más reciente y que actualmente aún están en estudio para el tratamiento de los pacientes con síndrome de desgaste en el SIDA. Y que esta bien estudiado en el cáncer de mama, endometrio y más recientemente de pulmón y próstata como medicamento antineoplásico de tercera línea; es el Acetato de megestriol (Megace).

Acetato de Megestriol.

(M E G A C E)

Es un derivado progestínico que tiene como mecanismo de acción el incremento de la síntesis de RNA por medio de la interacción con la cromatina (DNA).

Grandes dosis inhiben la liberación de hormona luteinizante desde la adenohipófisis. Pequeñas dosis causan un incremento en la viscosidad del moco cervical de ahí su utilización como terapia antineoplásica en el Ca de endometrio y mama. Tiene un peso molecular de 384.51. Su biotransformación es hepática.

Al emplearse en los pacientes con cáncer como efecto secundario se evidenció incremento de peso y mejoría en la anorexia; síntomas que son descriptivas de la caquexia del cáncer.

Motivo con otro tipo de neoplasia que se acompaña de caquexia, a diferentes dosis, obteniendo una ganancia de peso significativamente importante en relación a terapias previamente administradas.

A dosis altas de 800mg/día y sin tener diferencia significativa en relación a las dosis promedio de 160mg/día. En base a estos hallazgos se adicionó al tratamiento de los pacientes con síndrome de desgaste en el SIDA. Esto desde principios de 1987. Utilizando tratamientos con dosis desde 320 - 640 mg/día se ha demostrado que hay una ganancia de peso de hasta 7Kg como promedio (4.1 - 17.3) en un promedio de 6 semanas. Sin asociarse algún tipo de toxicidad. Teniendo implícito un mecanismo de acción diferente, se cree que transforma los fibroblastos en adipocitos y la acumulación de

lípidos. Además de que in vitro se ha ratificado el efecto sobre las células 3T3L1. Y hasta el momento no se ha logrado demostrar que el acetato de megestrol tenga un efecto inhibitorio del TNF en el bloqueo de esta diferenciación de los adipocitos. Las dosis actuales para el tratamiento en el síndrome de desgaste con resultados del todo satisfactorios, dado que además de incrementar el peso en los pacientes, disminuir la anorexia, mejoran el estado depresivo y la calidad de vida; esto último no se ha determinado que tenga un mecanismo de acción específico, si no más bien que este relacionado a la mejoría experimentado por los pacientes al mejorar peso e incrementar la ingesta de alimentos. No se ha visto involucrado con el mecanismo de acción de la terapia antiretroviral.

7. CONCLUSIONES

Como se ha visto, la patogénesis de la desnutrición en el SIDA, o lo que se conoce como Síndrome de desgaste es multifactorial, desde la infección por el VIH, pasando por afección tanto de oportunistas como neoplasias así como trastornos intestinales; de estos por alteración mecánica o bien por procesos infecciosos agudos o crónicos, y los factores determinantes, las citoquinas, que en un inicio fueron defensoras se convierten en agresoras y se manifiestan como todo un síndrome, el que como manifestaciones principales tiene a la anorexia y a la pérdida de peso, pasando por las múltiples alteraciones bioquímicas y clínicas de la desnutrición, así como el trastorno a todo el metabolismo intermediario de cada huésped afectado por el SIDA.

Lo determinante es considerar el tratamiento, sobretodo en nuestro medio, ya que lo considerado en la literatura habla más de tratamientos establecidos en el extranjero y que solo algunos se conocen o son del dominio de especialistas únicamente.

La base del tratamiento es la dieta enteral, ya que es la más fisiológica y fácil de manejar en casa, así mismo como se mencionaba, es de las menos costosas. Estos pacientes generalmente se mantiene n con cuadros enterales tanto infecciosos como mecánicos y es difícil iniciar una dieta oral, se ha hecho uso de sondas nasogástricas y nasoyeyunales para éste fin. Lo cual condiciona al paciente a mayor traumatismo.

Efectivamente la Nutrición parenteral, tanto central como periférica solo se podrán manejar por periodos cortos, para hacer que el intestino descansa y si hubiese neoplasias agregadas al SIDA, dependiendo de la evolución del paciente, ya que esta implica mayor costo difícil manejo y complicaciones aun mayores sobre todo infecciones por los catéteres aplicados.

Se ha demostrado además el efecto de los fármacos utilizados como terapia coadyuvante para mejorar el síndrome de desgaste, en los pacientes con SIDA, y que van desde esteroides, canabinoides, antihistaminicos, estimuladores de vaciamiento gástrico. Y los que más recientemente se ha establecido como tratamiento es con los agentes progestacionales y de estos, el acetato de megestrol (Megace) el cual es un antineoplásico de tercera línea para neoplasias como Ca de mama y de endometrio y que dados sus efectos colaterales se inicio el estudio para control de caquexia o desgaste.

Que si bien no es del todo ideal, al menos se han relacionado mecanismo de acción satisfactorios para su utilización en el síndrome de desgaste, como todos los anabólicos tiene efectos colaterales, los que afortunadamente en los estudios bien fundamentados que se han realizado acerca de este fármaco han sido muy leves y reversibles; de ellos los principales fuerón hiperglucemia, controlable, colestasis hepática, cefalea y retención hidrica. En contraposición al efecto benéfico en los pacientes que además de la mejoría física se obtiene un alto porcentaje de mejoría respecto a los cuadros depresivos que son inherentes a su patologia de fondo. El resto de los medicamentos no se ha demostrado realmente beneficio aún cuando todavía algunos se encuentran en estudio.

Para determinar si efectivamente el Megace tiene efectos sobre el TNF que es el principal responsable del síndrome de desgaste, será necesario realizar formalmente investigaciones con determinaciones de los niveles séricos de TNF, iniciar dosis estándar de megace que equivale a 160mg/día por un tiempo de 6 semanas y volver a tomar controles para de alguna forma indirecta verificar si el mecanismo de acción incluyese el bloqueo al TNF, lo que sería un hallazgo de suma importancia.

Asimismo no podemos dejar de largo que par iniciar cualquier tratamiento llámese nutricional o farmacológico debemos valorar integralmente a cada paciente en base a los parámetros ya establecidos por el Hospital General de San

Francisco y si no fuera factible, al menos realizar lo básico para evitar complicaciones o efectos secundarios severos.

Es un tema extenso y que aún se encuentra en etapa de investigación dado los adelantos que diariamente se presentan.

B. A N E X O S

ANEXO 2

CLASIFICACION DE SIDA REVISADA EN 1992, SEGUN LA CDC.

CATEGORIA CLINICA A	CATEGORIA CLINICA B	CATEGORIA CLINICA C.
<p>Pacientes con SIDA asintomáticos. Linfadenopatía generalizada persistente Enfermedad aguda primaria.</p>	<p>Endocarditis bacteriana, neumonía, meningitis, sepsis. Candidiasis vulvovaginal persistente más de 1 mes. Candidiasis orofaríngea, displasia cervical o carcinoma severo. Síndrome constitucional (fiebre mayor de 38.5°C., o diarrea de más de un mes). Leucopenia oral. Herpes zoster, con 2 o más episodios en más de un dermatoma. Púrpura trombocitopénica idiopática. Lisferiosis. Mycobacterium tuberculosis, nocardiosis pulmonar. Enfermedad inflamatoria pélvica. Neuropatía periférica.</p>	<p>Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial. Coccidioidomycosis extrapulmonar. Cryptococcus extrapulmonar. Cryptosporidiosis crónica intestinal (más de 1 mes). Corticetritis por Citomegalovirus o a otro nivel como hígado, bazo, ganglios. Encefalopatía por HIV. Herpes simple con úlceras mucocutáneas, más de 1 mes, bronquitis, neumonía. Isosporiasis crónica más de 1 mes. Sarcoma de Kaposi. Linfoma no Hodgkin; tipo Burkitt, sarcoma inmunoblástico, linfoma primaria de sistema nervioso central. Mycobacterium avium, o Mycobacterium kansasii extrapulmonar. Mycobacterium tuberculosis extrapulmonar. Mycobacterium u otra especie diseminada o extrapulmonar. Neumonía por Pneumocystis carinii. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Bacteremia recurrente por Salmonella. Toxoplasmosis cerebral. Síndrome de desgaste secundario a SIDA.</p>

CD4 Cell Category	A	B	C
(1) > 500/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm ³	A3	B3	C3

**ESCALA ESTADO NUTRICIONAL PACIENTES CON SIDA HOSPITAL GENERAL
DE SAN FRANCISCO.**

Parámetros Clínicos/laboratorio	Estado de malnutrición.		
	leve	moderado	severo
Albúmina gms/dl	3.8 - 3.2	2.1 - 2.7	- 2.1
Transferrina (mg/dl)	150 - 200	100 - 150	- 100
Cuenta total linfocitos (células / mm ³)	1200 - 2000	800 - 1200	- 800
Indice creatinina/talla (%) (actual / ideal x 100)	60 - 80	40 - 60	- 40
Peso corporal ideal (%)	80 - 90	70 - 80	- 70
Peso corporal usual (%)	85 - 95	75 - 85	- 75
Intradermoreacciones	normal	dudosa	anergica
Pérdida peso/unidad tiempo	-5% mensual -7.5% 3 meses -10% 6 meses	-2% semanal +5% mes +7.5% 3 meses +10% 6 meses	+2% semanal
Mediciones antropométricas normales		Masculino	Femenino
Pliegue tricípital (milímetros)		12.5	16.5
Circunferencia media brazo (cm)		29.3	25.5

9. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Fauci AS, Lane H. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS.)
In Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, et al; eds.
Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. Vol 2.
Mc Graw - Hill, 1991:1402 - 10.
- 2.- Levy J. The transmission of HIV and factors influencing progression
to AIDS.
Am J Med 1993; 95:86-97.
- 3.- Levy J A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection.
Microbiol Rev 1993; 57:183-289.
- 4.- Levy J A. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of
AIDS. JAMA 1989 ;261:2997-3006.
- 5.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A. The immunopathogenesis of human
immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1993;328:327-335.
- 6.- White D, Gold J. Infección por virus de la inmunodeficiencia
humana-1: diagnóstico y tratamiento. Clin Med North Am 1992;1:1-17.
- 7.- Fauci A. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency
virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1991;114:678-93.
- 8.- Lungstein H, Norton J, Mechanisms of Cancer Cachexia. Hemat Oncol
Clin North Am 1991;5:103-123.
- 9.- Eng - Ken N, Lowry S, Nutritional support and cancer cachexia.
Hemat Oncol Clin North Am 1991;5:138-178.
- 10.- Adenka D, Fisher S, Levo V, et al: Cachectin/tumour necrosis
factor production by cancer patients. Lancet 1989;2:1190-93.
- 11.- Korn K, Norton J. Cancer Cachexia. JPEN 1988;12:286-298.
- 12.- Moldauer L, Rogy M, Lowry S. The role of cytokines in cancer
cachexia. JPEN 1992;16:435-495.

- 13.- Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-384.
- 14.- Tong Y, Lowry S, Cerami A. Cachectin/TNF: a macrophage protein that induces cachexia and shock. *JPEN* 1988;12:0725-0775.
- 15.- Beutler B. Los factores de necrosis tumoral; Caquectina y linfoloxina. *Hosp Pruc* 1992;6:178-189.
- 16.- Beutler B. Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common mediator. *Ann Rev Biochem* 1988;57:505-518.
- 17.- Dinarello Ch. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor Necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *JID* 1991;163:1177-1183.
- 18.- Mc Namara M, Alexander H, Norton J. Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. *JPEN* 1992; 16:505-555.
- 19.- Grimfeld C, Kotler D, Hamadeh R, Tierney A, Wang J. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
- 20.- Helcher M. A. colorimetric method for estimating triglycerides. *Clin Chem* 1968;22:393-397.
- 21.- Lahdevirta J, Maury J, Teppo A, Repo H. Elevated 1 levels of circulating cachectin/ tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:289-291.
- 22.- Granfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J M* 1993;321:329-335.
- 23.- Chlebowski: R. Grosvenor M, Bernhard N, Morales L, Bulcavage L. Nutritional, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenteral* 1989;84:1288-93.
- 24.- Kutler D, Tierney A, Brenner S, Cauture S, Pierson R. Preservation of short - term energy balance in clinically stable patients with AIDS. *Am J Clin Nutr* 1990;51:7-13.
- 25.- Hommes M, Romijn J, Gdfried M, Increased resting energy expenditure

- in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism* 1990;39:1186-90 .
- 26.- Kruss R, Granfeld C, Doerrler W, Feingold K. Tumor necrosis factor α acutely increases plasma levels of very low density lipoproteins of normal size and composition. *Endocrinology* 1990;127:1016-21.
- 27.- Kotler D, Tierney A, Culpener J, Wang J, Pierson R Effect of home total parenteral nutrition upon body composition in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:458-8.
- 28.- Conman L. Efectos de nutrientes especificos sobre la respuesta inmunitaria. Aplicaciones clinicas seleccionadas. *Glin Med.Gastroenterol* 1990;2:799-831.
- 29.- Dworkin B, Womser G, Axelrod F, Pierre N, et al. Dietary intake in patients with AIDS-related complex, and serologically positive human immunodeficiency virus patients: correlations with nutritional status. *J, Parenter Enteral Nutr* 1990;14:605-609 .
- 30.- Gell A Miller S. AIDS and gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1986;81:619-622.
- 31.- Hickey M, Weaver K. Nutritional management of patients with ARC on AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:545:561.
- 32.- Brison R, Hypoalbuminemia, diarrhea and the acquired immunodeficiency syndrome . *Ann Intern Med* 1985;102:413-18.
- 33.- Buzby G, Mulle J, Matthews D, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139:160=167.
- 34.- Chlebowski, R, Significance of altered nutritional status in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) *Nutr Cancer* 1985;7:86-89.
- 35.- Singer P, Katz D, Dillon L, Kiruela O, Lozarus T, Askanazil J, Nutritional aspects of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:265-273.

- 36.- Wiric K M, Andrassy R, Armstrong D et al. Guidelines for nutrition support in AIDS. *Nutrition* 1989;5:39-46.
- 37.- Kotler D, Harold G, Longe M, Klein E, Holt P. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1984;101:421-428.
- 38.- Bec K S, Tindale M. Effect of megestrol acetate on weight loss induced by tumour necrosis factor and a cachexia inducing tumour (MAC 16) in NRM1 mice. *Br J Cancer* 1990;62:420-424.
- 39.- Bruena E. Clinical Management of anorexia and cachexia in patients with advanced cancer. *Oncology* 1992;49(suppl2):35-42.
- 40.- Von Koern J, Ruth E, Craig R. Hiu-related cachexia: potential mechanisms and treatment. *Oncology* 1992;49(suppl2):50-54.
- 41.- Dworkin B, Axelrod F, Pierre N, et al. An analysis of nutrient intake in patients with AIDS, ARC and asymptomatic HIV positive controls. *Gastroenterology* 1989;96:A133.
- 42.- Bruena E, McMillan K, Kuehn N, et al. A controlled trial of megestrol acetate on appetite caloric intake, nutritional status and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990;66:1279-1282.
- 43.- Loprinzi Ch, Jensen M, Jiang N, Schaid D. Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1160-62.
- 44.- Von Koern J. Megestrol acetate in hyperpnea. *Ann Int Med* 1989;110:1034-1036.
- 45.- Henry K, Rathgeber S, Sullivan Ch, McCabe K. Diabetes mellitus induced by megestrol acetate in a patient with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1992;116:53-54.
- 46.- Von Koern J, Murphy, Weber K, Williams L, Weitzman S. Megestrol acetate for treatment of cachexia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1988;109:840-841.

- 47.- Tche Knedytan N, Tail N, Moody M, Aisner J. High-dose megestriol acetate a possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987;9:1195-8.
- 48.- Von Koern J, Murphy K, Wegener N, Megestriol acetate for treatment of anorexia and cachexia associated with human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 1990;17(suppl9):17-33.
- 49.- Forth P, Megestriol acetate and cachexia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. [Letter]. *Ann Intern Med* 1989;110:667.
- 50.- Hec Kmayn M, Gatzemeier V. Treatment of cancer with lossin patients with advanced lung cancer. *Oncology* 1992;49:32-34.