

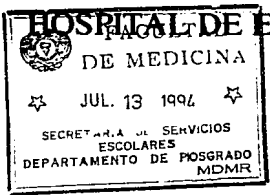
11227

17
2E1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Medicina Interna

Título:

**SINDROME DE DESGASTE EN
PACIENTES CON SIDA.
ALTERNATIVA TERAPEUTICA CON
ACETATO DE MEGESTROL.**

Presenta:

Dr. Rafael Castellanos Bueno.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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

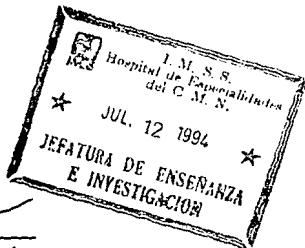
Dr. José Halabe Cherem
Asesor de tesis

Halabe

Dr. José Halabe Cherem
Profesor titular del curso

Wacher

Dr. Niels Wacher Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación



INTRODUCCION

El desarrollo de anorexia, pérdida de peso y desnutrición en un paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es un problema clínico serio. La caquexia, a su vez, lleva al paciente a una pérdida de la autoestima que puede condicionar estados depresivos serios, que también condicionan mayor anorexia llevando a un círculo vicioso de difícil manejo. Así mismo, los efectos de la desnutrición sobre el sistema inmunológico son bien conocidos, por lo que sin duda, la desnutrición del paciente con SIDA, empeora el pronóstico de la enfermedad. El poder revertir la anorexia tiene cuando menos, 2 efectos benéficos sobre el paciente: 1) mejorar la sensación de bienestar y con ello la autoestima, así como el estado funcional y 2) lograr una mejor calidad de vida al prevenir los efectos adversos de la anorexia sobre el estado funcional.

El acetato de megestrol (Megace) es una progesterona sintética oralmente activa, útil en el tratamiento de carcinoma mamario^{1,2,3}. Uno de sus efectos secundarios que se conocen es el aumento del apetito y peso, por lo que se han llevado a cabo varios estudios controlados con placebo para el tratamiento de la anorexia y la caquexia en pacientes con cáncer y, más recientemente en pacientes con SIDA. Un estudio clínico realizado por Von Roenn y cols. en el cual trataron 14 pacientes con SIDA y síndrome de desgaste utilizando megestrol a una dosis de 320mg por día, demostraron una ganancia de peso en todos los pacientes ^{4,5,6}.

Es bien conocido que las hormonas sexuales ejercen cambios en la ingesta de alimentos, en particular el aumento de la progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual. lo que condiciona un aumento de la ingesta calórica. Igual-

mente, la administración de progesterona aumenta las reservas grasas en animales de experimentación.

Otro mecanismo de acción que se ha postulado es el bloqueo del factor de necrosis tumoral o caquectina ^{7,8,9}, factor que se desencadena en pacientes con cáncer o con SIDA y que condiciona estados de desnutrición.

Uno de los principales inconvenientes del megestrol es el factor económico, ya que un día de tratamiento tiene un costo aproximado de N\$ 50 en la actualidad.

En resumen, si bien el mecanismo preciso de acción y la dosis ideal de megestrol no han sido aún definidos, este medicamento es útil en el tratamiento de la anorexia y síndrome de desgaste en pacientes con SIDA.

CONTENIDO

I. INTRODUCCION.

II. CAQUEXIA.

III. SINDROME DE DESGASTE.

A. Pérdida de peso en SIDA.

B. Consecuencias clínicas de la pérdida de peso.

IV. ACETATO DE MEGESTROL.

1. Mecanismo de acción.

2. Absorción, destino y excreción.

3. Preparados.

4. Efectos colaterales.

5. Embarazo y lactancia.

6. Alteraciones de laboratorio.

7. Contraindicaciones.

8. Dosis.

9. Indicaciones.

V. CONCLUSIONES.

VI. ANEXO.

VII. BIBLIOGRAFIA.

II. CAQUEXIA

La caquexia en las neoplasias es un complejo síndrome metabólico, caracterizado por una pérdida progresiva e involuntaria de peso. Esto ha tomado gran importancia, ya que cerca de 2/3 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, incluso antes de otros signos y síntomas de la neoplasia. La caquexia es importante, ya que juega un papel 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 significan 'condición muy pobre' y es descriptiva de todas la enfermedades que terminan en desgaste del paciente a nivel tisular¹⁰.

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 una adecuada ingesta de nutrientes, además de una absorción y utilización deficientes. Se expresa variablemente de acuerdo al tipo de tumor, paciente y de la interacción tumor-huésped indefinida¹¹.

El tumor dentro del paciente con cáncer representa mas que una masa inerte esperando ser removida, es un tejido activo metabólicamente, que induce cambios extensos en el metabolismo intermediario del huésped impidiendo de

esta forma una adecuada incorporación de los nutrientes ingeridos , a la masa celular corporal¹¹.

Las causas de caquexia en el cáncer que coadyuvan al detrimento en la constitución de los pacientes son:

A) Anorexia por neoplasia

1. Factores anorécticos producidos por el tumor
2. Dolor
3. Obstrucción gastrointestinal

B) Anorexia por terapia

- 1.- Quimioterapia
2. Radioterapia
3. Cirugía

C) Metabolismo intermediario anormal del huésped.

La base principal de la caquexia es el agotamiento tisular del huésped, que se manifiesta físicamente con pérdida de peso. Ya se ha demostrado que mas de un 50% de pacientes con cáncer pueden tener pérdida de peso en la etapa inicial de su diagnóstico y en un 16% de los pacientes puede haber pérdida hasta del 10% de su peso corporal, antes que se manifieste la enfermedad¹². Otro de los factores principales es la anorexia, la cual implica alteración en la percepción de los alimentos, incluyendo alteraciones en el gusto y el olfato; lo que provoca una disminución en la ingesta de nutrientes, un desbalance energético y pérdida de peso. Además de los factores ya mencionados determinantes de la caquexia y anorexia, hay productos secretados por algunas neoplasias que provocan síndrome de desgaste, como la serotonina que es producida por algunos tumores

carcinoides intestinales y pulmonares y, la bombesina que es producida por el cáncer de células pequeñas del pulmón.

Las citocinas juegan un papel importante, sobre todo la interleucina 1 (IL1) y la interleucina 6 (IL6), ambas producidas por macrófagos en un inicio como respuesta protectora a la inflamación, choque séptico, fiebre y tumores. Se ha demostrado que la IL1 tiene efecto hipotálmico por estimulación del factor liberador de corticotropina, induciendo así anorexia^{12, 13, 14}.

El interferon gamma (INF) es producido por las células T activadas, y es un potente estimulador de macrófagos, que tiene propiedades antivirales, además inhibe la síntesis de la enzima lipoprotein 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 TNF¹⁵.

El TNF, en una monocina producida por los macrófagos y es el mediador mas importante de la caquexia en el cáncer y el síndrome de desgaste. Es un polipéptido de 12,000 daltons, que se produce como respuesta a una infección, trauma y tumores; los efectos más importantes del TNF son la inducción a la pérdida de peso e hiperlipidemia. La hiperlipidemia es producida por un deterioro en la depuración normal de los lípidos, siendo esto factible por el bloqueo de la lipoprotein lipasa, evitándose así el almacenamiento y síntesis de los lípidos dentro de los adipocitos por inhibición de las enzimas lipogénicas. Los receptores para TNF se encuentran en el músculo, hígado y tejido graso. Esto explica las alteraciones en todos los niveles del metabolismo intermediario^{10,13,16}. (ver anexo).

El tumor incita a una respuesta del huésped con producción de citocinas, las cuales cumplen una función primaria de defensa y son secretadas por células inmunes en un intento por destruir el tumor. Con el rápido crecimiento de los tumores sólidos esta defensa inmunológica es inefectiva e insuficiente, pero la secreción de las citocinas continúa. Desafortunadamente estas citocinas tienen efectos colaterales sobre los órganos del huésped, dando como resultado la anorexia, además de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas conduciendo a la caquexia, síndrome de desgaste y de ahí a la muerte del paciente.

III. SINDROME DE DESGASTE Y SIDA

Hay una correlación estrecha entre la caquexia y el síndrome de desgaste y si a esto agregamos los procesos infecciosos oportunistas que se presentan en pacientes con SIDA, hacen que el síndrome de desgaste (SD) sea una complicación devastadora. Mientras se realizan investigaciones profundas para el tratamiento tanto de las infecciones oportunistas, como del mismo virus; se ha dejado atrás el hecho que las desnutrición contribuye en forma creciente a una sobrevida corta en los pacientes con SIDA.

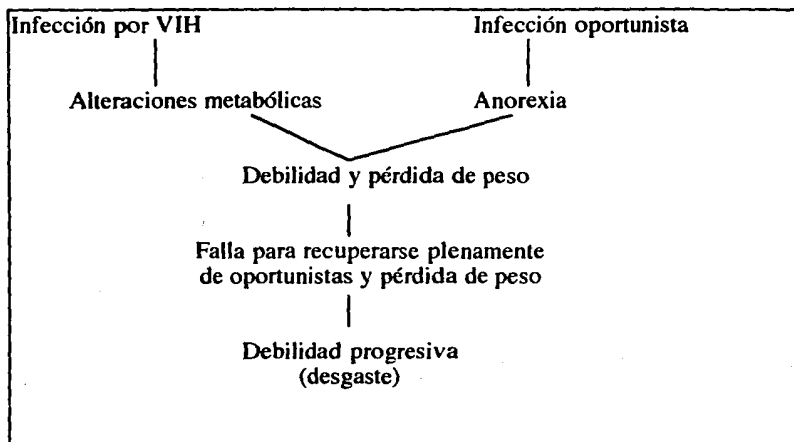
En estos pacientes la pérdida de peso tiene un valor predictivo, ya que puede ser un factor predisponente para infecciones oportunistas y deterioro en la morbi-mortalidad. El daño es tan importante que puede ir desde una pérdida del 10% hasta el 66% de la masa corporal. Numerosos estudios han demostrado que aún después de definirse el SIDA, el desgaste no es inevitable, sugiriendo que no es intrínseco a la inmunodeficiencia^{10,11,17}.

Además de los efectos del TNF y citocinas ya descritos previamente hay también alteraciones en los componentes del balance energético y además un balance nitrogenado negativo que contribuye al SD^{18,19}.

No todos los pacientes presentan un SD fatal, esto dependerá de la constitución física, afectación por oportunistas, depresión, tiempo de evolución y sobre todo la habilidad del organismo para conservar la masa y enfrentar la disminución del balance energético. La inactividad y los síntomas constitucionales pueden llevar a una disminución en la masa muscular y después

al desgaste, además de una inhabilidad para recuperarse después de cada proceso infeccioso. Aunado a esto se reportan miopatías como neuropatías, las que pueden estar en relación a un daño neurológico directo secundario a un proceso infeccioso agudo que daña el sistema nervioso central o periférico, o bien a una atrofia muscular severa originada por el SD^{10,20}.

La combinación de debilidad y pérdida de peso conllevan a una falla para recuperarse plenamente de los procesos infecciosos. El resultado final es un desgaste progresivo con aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes con SIDA^{10,11,17}.



A. Pérdida de peso en SIDA.

Las características que la definen son las utilizadas por el *Centers for Disease Control* (CDC) en Estados Unidos de América en 1987 y son las siguientes: Pérdida involuntaria del peso mayor del 10% del peso corporal basal, con diarrea crónica (Por lo menos 2 evacuaciones por día por más de 30 días) o debilidad crónica, documentada además con fiebre (por más de 30 días, pudiendo ser intermitente o constante), en ausencia de un proceso o condición debilitante asociado, además del SIDA, que pudieran explicar estos hallazgos ²¹. Debido a lo anterior 17.8% de los pacientes con SIDA reportados por la CDC entre septiembre de 1987 y agosto de 1991 tenían SD ²².

B. Consecuencias clínicas de la pérdida de peso.

1. Efectos en la sobrevida y hospitalización. La pérdida de peso es asociada frecuentemente con anorexia, malestar y debilidad generalizada. Sin embargo, los efectos adversos de la desnutrición sobre la función inmune pueden favorecer complicaciones como procesos infecciosos, exacerbando la inmunosupresión. La pérdida involuntaria de peso es un factor que disminuye la sobrevida y aumenta los casos de hospitalización. Chlebowski y cols. ²³ reportaron una diferencia significativa en la media de sobrevida en pacientes con pérdida de peso menor de 10%, comparado con pacientes con una pérdida mayor del 20% (media de sobrevida 520 vs 48 días respectivamente). Si el desarrollo del SD es antes de hacerse el diagnóstico de SIDA, la sobrevida disminuye comparado con los pacientes en los que el diagnóstico se hace posteriormente al diagnóstico de SIDA²⁴.

2. Efectos sobre la masa corporal celular. Al peso menor del 30 a 35% del peso corporal basal se le llama peso premórbido, el cual es incompatible con la vida. Kotler y cols. 25, relacionaron el peso corporal con el momento de la muerte y determinaron que el peso corporal al momento de la muerte era del 66% del basal.

Los pacientes con SIDA pueden conservar la grasa corporal gracias a la masa celular corporal. Lo anterior es a expensas de la pérdida del tejido corporal magro, el cual se pierde más en asociación con procesos infecciosos agregados.

3. Etiología del síndrome de desgaste en pacientes con SIDA. Es multifactorial.

a) Factores generales. La anorexia resulta en una disminución significativa de la ingesta oral, es un factor mayor en el SD. Las anomalías metabólicas, como un exceso en las citocinas también pueden contribuir a la anorexia que presentan los pacientes con SIDA. La disminución de la ingesta alimenticia puede resultar de factores psicológicos, o impedimentos mecánicos para la ingesta de alimentos o por síntomas gastrointestinales 26. Procesos infecciosos orales o esofágicos asociados con SIDA pueden provocar dolor al comer y disminuir la ingesta 26. Síntomas neuropsiquiátricos asociados con el SIDA y otras patologías del sistema nervioso central como : Demencia, depresión, ansiedad, psicosis, anomalías sensoriales y motoras pueden contribuir a un deterioro en la ingesta de alimentos.

La náusea y el vómito de las infecciones sobreagregadas y de los efectos secundarios de los medicamentos, o las alteraciones del sistema del gusto por los medicamentos puede disminuir la ingesta calórica. La diarrea ocurre en

por lo menos 50% de los pacientes con SIDA²⁷, se asocia frecuentemente con SD, desnutrición y deterioro de la calidad de vida. Hay que identificar un agente patógeno en la diarrea de los pacientes con SIDA que incluyen citomegalovirus, *criptosporidium*, campylobacter, salmonella, shigella, mycobacterium avium-intracelulare entre otros, para su tratamiento específico²⁸. Si no se encuentra el agente patógeno, hay alguna evidencia que la infección por SIDA pueda alterar el epitelio intestinal y contribuir a las manifestaciones intestinales del SIDA²⁹.

b) Factores metabólicos. El perfil metabólicos de los pacientes con SIDA varía con la situación clínica. Kotler y cols³⁰ ha reportado una conservación de la masa corporal magra como resultado del hipometabolismo en pacientes con SIDA clínicamente estables, con una ingesta oral adecuada y solo con una malabsorción intestinal leve. Además en otras situaciones hay un hipermetabolismo, sobretodo en pacientes con enfermedades sistémicas graves. En una proporción de pacientes con SIDA se ha observado una hipertrigliceridemia, que no se ha relacionado directamente con el SD; sino que se correlaciona con los valores de alfa interferón, mas no del TNF o IL1³¹. No se ha encontrado una correlación directa entre los valores elevados del TNF y el SD en los pacientes con SIDA³². Por otra parte se ha sugerido que el TNF contribuye a un aumento de ácidos grasos libres y triglicéridos por una sobreproducción hepática de lípidos y un incremento en la lipólisis corporal³³. Esto prodría explicar la preservación de la masa magra en pacientes con SD y SIDA .

4. Tratamiento del síndrome de desgaste. Es importante mejorar el estado nutricional como parte del tratamiento en pacientes con SIDA, sobretodo en una

fase temprana ³⁴. Por otra parte es importante tener en cuenta que muchos de los medicamentos empleados en el tratamiento de las infecciones sobreagregadas, producen náusea y vómito, que disminuyen la ingesta calórica, por lo tanto es importante valorar el riesgo-beneficio ²⁶.

a) Manejo nutricional y consejo nutricional. El estándar de oro es mantener el peso corporal y prevenir la desnutrición. Para ello es necesario hacer una valoración nutricional completa y determinar por peso los requerimientos energéticos y de proteínas para un desarrollo adecuado y además tener mediciones bioquímicas de albúmina. También es importante instruir al paciente para que ingiera suplementos alimenticios como multivitamínicos y preparados minerales que contengan el 100% de la dosis recomendada de micronutrientes.

b) Manejo de las infecciones por oportunistas. Es importante porque muchas de las infecciones por oportunistas cursan con SD, por lo tanto el tratamiento mejora el estado nutricional y los valores de albúmina, como se ha visto en el tratamiento con ganciclovir en pacientes con citomegalovirus ³⁵.

c) Tratamiento de la pérdida de peso de origen desconocido. Además del apoyo nutricional se han utilizado algunos de los fármacos conocidos para la caquexia del cáncer, en el SD en pacientes con SIDA.

c1. Ciproheptadina. se ha reportado una estimulación del apetito como un efecto colateral con este medicamento, como un efecto colateral asociado en el uso de los pacientes con cáncer, teniendo cierto efecto en el tratamiento de la caquexia. La dosis empleada es de 8mg., 3 veces al día, pero faltan estudios controlados para demostrar sus efectos benéficos.

c2. Sulfato de hidrazina. Este fármaco inhibe la gluconeogénesis, además puede influenciar el metabolismo de los carbohidratos a través de la estimula-

ción hepática, además se han demostrado efectos sobre la caquectina, inhibiendo sus actividades y su participación en el SD. En un estudio controlado, a un mes de evaluación, en tratamiento con sulfato de hidrazina a una dosis de 60mg 3 veces al día, midiendo el peso antes y después del tratamiento, 83% de los tratados con hidrazina obtuvieron mejoría en el peso, así como un incremento en la ingesta calórica y niveles séricos de albúmina; mejorando así la calidad de vida, sobrevida, estado constitucional y el peso³⁶.

c3. Corticoesteroides. Se han estudiado varios esteroides siendo el de mayor utilidad la metilprednisolona.

c4. Canabinoides. De estos el más usado es el dronabinol (Δ^9 -tetrahydrocannabinol), componente psicoactivo primario de la marihuana, es el que ha mostrado mejores efectos sobre el apetito en pacientes con cáncer y SD. Gorter y cols.³⁷, usaron dronabinol a razón de 2.5mg 3 veces al día en pacientes con SIDA y SD. en un estudio no comparativo y observó mejoría en el peso después de 3 meses de tratamiento, encontrando una ganancia de peso de 0.54kg/mes. Además Beal y cols.³⁸, mostraron una ganancia en el apetito con 2.5mg 2 veces al día, solo en 18% de los pacientes se les disminuyó a una dosis de 2.5 por día y en 38% de los casos hubo aumento de peso mayor de 2kg después de 6 meses de tratamiento.

c5. Alimentación enteral. La alimentación enteral en pacientes con SIDA, ya sea oral o nasointestinal, puede proveer proteínas de bajo peso molecular en la forma de aminoácidos libres o polipéptidos que contengan mínima cantidad de grasa. menor del 3%, una alta concentración de aminoácidos de cadena larga y glutamina, minerales, vitaminas y oligoelementos. La alimentación enteral puede liberar 100 a 150 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno, las cuales requieren mínima y limitada digestión. Para ello el más usado es el Vivonex Ten, sobre todo en pacientes con función intestinal normal o

levemente afectada; contiene en un 100% aminoácidos libres con un peso molecular menor de 500. Al restituirlo el 100% provee 38 gr de proteínas, 3 gr de grasas y 206gr de carbohidratos. Tiene una alta concentración de aminoácidos de cadena larga y glutamina, además es de fácil empleo.

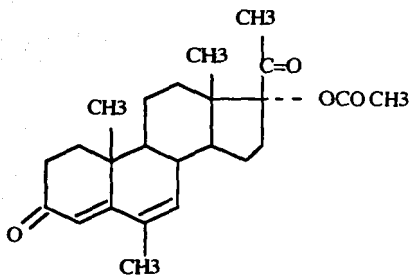
También se ha empleado al Resource, el cual contiene proteínas en forma de caseinato de calcio y sodio, también soya aislada pero contiene un alto contenido en grasa. También se ha usado la fórmula modificada completa, la cual es isotónica y contiene pectina, consiste principalmente en carne pulverizada la cual ha sido bien tolerada en pacientes con mínimo compromiso de la función intestinal. La principal desventaja es su alto contenido en grasas. Otra forma empleada es el BRAT (plátano, arroz, manzana, té o tostadas), los efectos proteicos son limitados y raramente son tolerados por largo tiempo.

c6. Alimentación parenteral. Se usa principalmente en pacientes con: Diarrea de etiología desconocida, refractaria a tratamiento, diarrea crónica secundaria, desequilibrio hidroelectrolítico progresivo, pérdida de peso, desnutrición, intolerancia a las dietas orales y nasointestinales y patología intraabdominal que curse con obstrucción intestinal ya sea intermitente o continua. La principal desventaja es el alto costo del tratamiento.

c7. Agentes progestacionales. El más usado es el acetato de megestrol, al que nos referiremos en el siguiente capítulo.

IV. ACETATO DE MEGESTROL

El acetato de megestrol (AM), pertenece a la familia de los progestágenos, el cual es un análogo 6-metilo del acetato de clormadinona; su fórmula abreviada es (17, α acetoxi- 6- metilpredna 4,6-dieno-3,20 dione.), el cual tiene un peso molecular de 386.53 .



Estructura química del acetato de megestrol.

1. Mecanismo de acción. El principal mecanismo de acción de los progestágenos en general, es a través de una difusión libre en el núcleo celular, en donde se fijan a los receptores de la progesterona y afectan la transcripción de un limitado grupo de genes. Los receptores para progesterona tienen escasa

distribución tisular de cualquier receptor de hormonas tiroideas, expresándose principalmente en el aparato reproductor femenino. La acción antiestrogénica de los progestágenos esta mediada en parte por la inducción de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa (cataliza la oxidación de estradiol a estrona, la cual es menos potente) y de la estrógeno sulfotransferasa (cataliza la sulfatación e inactivación de estrógenos); también está reprimida la acción de los receptores para estrógenos. La progesterona promueve la diferenciación celular a expensas del crecimiento, que es estimulado por los estrógenos ³⁹.

El mecanismo de acción por el cual el AM aumenta el peso corporal y el apetito en el SD no esta bien determinado, al igual que el efecto antineoplásico en el cáncer de mama y endometrio.

Sobre su efecto en el SD, se atribuye a un aumento en la ingesta calórica, con un posterior estímulo del apetito; presumiblemente por este incremento en el aporte calórico explique en parte la ganancia en el peso ⁴⁰. Además el AM es un potente inductor de la diferenciación de adipocitos en 3T3, esto demostrado en estudio *in vitro*⁴¹, quedando la posibilidad que el AM estimula la conversión de fibroblastos en adipocitos *in vivo*. Por otra parte se sugiere que los pacientes que toman AM tienen un balance nitrogenado positivo como un efecto anabólico⁴².

Por último dada la importancia del TNF en la patogénesis del SD, se ha postulado un efecto del AM sobre el TNF. Se ha demostrado que la pérdida de peso por TNF es en parte por deshidratación ⁴³. Uno de los efectos del AM en forma aguda, es aumentar el consumo de líquidos y evitar la inhibición de la lipoprotein lipasa por el TNF; lo primero lo consigue por un efecto sobre las

suprarrenales para retener líquidos (efecto esteroideo)⁷. A ciencia cierta no se ha demostrado que el AM disminuya los niveles de TNF.

El mecanismo de acción del AM sobre las neoplasias tampoco está bien fundamentado, pues se sugiere un efecto mediado por receptores de progesterona ⁴⁴, respuesta cruzada con otros receptores (no progesterona) como receptores sexuales esteroideos⁴⁵, siendo este efecto mayor para el cáncer de mama que para el de próstata y el de endometrio; además hay una supresión del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal ⁴⁶ y por último lo ya comentado de : Inhibición de la producción de factores de crecimiento tumoral.

2. Absorción, destino y excreción. La absorción del AM es adecuada por vía oral y no se altera con la presencia de alimento en el tubo digestivo. Su biotransformación ocurre principalmente en el hígado, por tal motivo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación generalmente es por vía urinaria, principalmete por uno de sus metabolitos, el pregnadiol; también hay excreción fecal aunque en menor proporción.

3. Preparados. Se encuentra en tabletas con 20 y 40 mg.

4. Efectos colaterales. Como el medicamento tiene tartrazine se han reportado alteraciones de hipersensibilidad como asma bronquial en algunos pacientes. Lo anterior sólo se ha visto en pacientes con hipersensibilidad a la aspirina.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con antecedentes de tromboflebitis pues es uno de sus principales efectos colaterales ⁴⁰.

Se han descrito casos de síndrome del túnel del carpo, alopecia e impotencia. Además como casos aislados se ha reportado un caso de colestasis intrahepática e ictericia secundaria a una dosis alta de AM 47, un caso de resistencia a la insulina con una diabetes secundaria 48 y un caso de catarata subcapsular posterior 49. Por último puede ocurrir un sangrado de tejido gingival en forma secundaria por una hiperplasia gingival.

El efecto secundario que nos interesa es el aumento de peso, siendo éste más importante cuando se dan dosis altas.

5. Embarazo y lactancia. El AM como los demás progestínicos está contraindicado en los primeros 4 meses del embarazo, por sus efectos de masculinización sobre los fetos femeninos. Además puede ocasionar aborto espontáneo.

El AM se excreta por la leche materna, por lo que está contraindicado en mujeres en etapa de lactancia.

6. Alteraciones de laboratorio. Cuando se usa el AM por largo tiempo se pueden elevar la fosfatasa alcalina y las lipoproteínas de baja densidad. Al contrario se ha disminuido de aminoácidos y lipoproteínas de alta densidad.

7. Contraindicaciones. a) Absolutas: Aborto incompleto, insuficiencia hepática, sospecha de embarazo y sangrado vaginal anormal sin saberse la causa. b) Relativas: Asma, insuficiencia cardíaca, epilepsia, migraña, diabetes mellitus, historia de embarazo ectópico, hiperlipidemia, depresión, antecedente de

tromboflebitis y de enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal ya que predispone a un aumento de líquidos e intolerancia a progestínicos.

8. Dosis. Para carcinoma endometrial: 40 a 320mg al día. Para cáncer de próstata 120 a 160mg al día. Síndrome de desgaste 320 a 800mg al día y cáncer de mama la dosis varía desde 160mg al día hasta 1600mg por día.

9. Indicaciones. Las principales indicaciones son el cáncer de mama, próstata, endometrio y recientemente en el SD.

a) Cáncer de mama: El AM ha sido usado por muchos años como una segunda línea de terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. También se ha usado como fármaco de primera línea con una respuesta que varía entre 14 y 56% y, cuando es usado como segunda línea varía de 6 a un 23%⁵⁰. También se ha usado como fármaco de tercera línea, con resultados poco alentadores, siendo solamente útil para prevenir la progresión mientras se da quimioterapia⁵¹. La principal discusión es sobre cual es su dosis terapéutica adecuada, la dosis estándar es de 160mg por día, pero recientemente se ha visto mejor efectividad y mayor sobrevida con dosis de 800 y hasta de 1600mg por día⁵².

b) Cáncer de próstata: Se ha usado el AM en el cáncer de próstata por su efecto bloqueador de andrógenos, ya que inhibe la 5α reductasa y también disminuye las concentraciones de los receptores de andrógenos y los puentes a los receptores⁵³. Ha mostrado mejores resultados combinado con dosis bajas de dietilbestrol (DES), comparado con la dosis habitual de DES sobretodo por que tiene menos efectos colaterales como: Ginecomastia, disminución del edema periférico, hipertensión e insuficiencia cardiaca⁵³. También ha mostrado buenos resultados con dosis bajas de dexametasona⁵⁴.

c) Síndrome de desgaste. El uso de AM en el SD tiene como base el estudio Tchekmedyan y cols. quienes reportaron un aumento de peso y del apetito en pacientes con cáncer de mama ¹. Posteriormente Von Roenn y cols. ⁵ usaron el AM en pacientes con SIDA y una pérdida de peso mayor del 10%, a los cuales se les dió 80mg de AM 4 veces al día; eran vistos cada semana durante cuatro semanas de tratamiento. Se estudiaron 14 pacientes donde todos recibían tratamiento con zidovudina. Dos pacientes tenían un Karnofsky mayor de 80%, 10 pacientes entre 60 y 79% y 2 pacientes menor de 60%. El promedio de baja de peso de los pacientes fue de 11.8Kg (rango de 5.5 a 26.8). Todos los pacientes ganaron un peso en promedio de 0.5 Kg por semana. El promedio al final fue de 6.3 Kg (rango 0.9 a 13.2), tres pacientes regresaron a su peso habitual. El AM fue bien tolerado por todos los pacientes y ningún paciente desarrolló edema periférico, fenómenos tromboembólicos o impotencia y en cambio todos reportaron aumento del apetito.

Posteriormente se realizaron 2 estudios controlados con AM en pacientes con SD. En un ensayo clínico de pacientes con SIDA y pérdida de peso mayor del 10%; 100 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir 800mg de AM o placebo. Los pacientes que fueron tratados con AM tuvieron una ganancia de peso, aumento del apetito y una sensación de bienestar comparado con el grupo control ²⁶.

Otro ensayo clínico con 271 pacientes con SIDA y SD donde se usó el AM en dosis de 100, 400 u 800 mg por día ²⁶. Von Roenn y cols en 1991. Los pacientes con dosis de 400mg y 800mg de AM tuvieron un aumento de peso. Se observó un aumento de peso de 2.27Kg en 64% de los pacientes del grupo con 800mg de AM comparado con el grupo placebo (21.4%), ($p < 0.0001$). El promedio

máximo de cambio en el peso corporal desde la etapa 0 hasta la última semana fue de 3.77Kg en el grupo con 800mg de AM comparado con un pérdida de peso de 0.5Kg en el grupo control ($p < 0.0001$). El aumento del apetito y la sensación de bienestar fue significativa en el grupo de 400 y 800mg de AM comparado con el placebo.

El efecto adverso observado más frecuentemente fue la impotencia.

Los principales beneficios del AM son el aumento del apetito y la ganancia en el peso, pero el mecanismo exacto por el cual hay un aumento en el apetito no se ha estipulado ⁵⁵. Otro de los beneficios con el AM es la sensación de bienestar y mejor calidad de vida, efecto mejor demostrado en pacientes con cáncer de mama ⁵⁶.

En México el primer reporte con AM en pacientes con SIDA y SD fue por del Rio y Tellez Gómez ⁵⁷, en el cual se estudiaron 10 pacientes con SIDA en estadio IV del CDC, con una pérdida total de más del 10%. Se obtuvo el peso corporal en la primer visita, el peso máximo alcanzado durante el tratamiento con zidovudina, el peso al inicio del tratamiento con AM y al final del tratamiento (el tratamiento fue 40mg cada 8 horas por 8 semanas). El peso promedio fue de 62.1 Kg (rango 53.5 a 82.5) y el peso máximo alcanzado durante el tratamiento con zidovudina fue de 64.3 Kg (rango 53.5 a 83) después de 22.4 semanas ($p = 0.02$). El peso cuando se inició el AM fue 61.3 Kg (rango 53 a 82), alcanzándose un peso promedio máximo de 63.9 Kg (rango 56 a 84) después de 8 semanas del tratamiento ($p = 0.002$). Nueve de 10 pacientes ganaron peso con AM (promedio de 2.7 Kg) y 7 regresaron al peso máximo que habían alcanzado con zidovudina.

V. CONCLUSIONES

La anorexia y la caquexia representan problemas clínicos graves en pacientes con cáncer avanzado, al igual que el SD y la anorexia en pacientes con SIDA. La pérdida involuntaria de peso en pacientes con SIDA es de mal pronóstico cuando se presenta en estos pacientes. La causa de la pérdida de peso en pacientes con SIDA es multifactorial y una terapia adecuada es de vital importancia para el revertimiento de los efectos secundarios, como pueden ser los procesos infecciosos. En los últimos tiempos se ha puesto especial atención a la fisiopatología del SD, por ello el uso reciente del AM.

Un apoyo nutricional adecuado puede dar una mejor calidad de vida; así como la nueva terapéutica para mejorar el SD, como es el caso especial del AM, el cual ha sido bien tolerado por los pacientes y lo más importante, que estimula significativamente el apetito y el aumento de peso en los pacientes. Aunque el mecanismo de acción no ha sido bien determinado y además, los estudios realizados hasta el momento no lo han demostrado a ciencia cierta; los únicos estudios al respecto son los que muestran que el AM disminuye los niveles de TNF, pero en forma aguda, mas no en forma crónica. Tampoco se han demostrado los cambios que ocurren en la composición corporal; esto es importante de determinar. ya que hay estudios que sugieren que la ganancia con el AM es a expensas de líquidos.

Por lo anterior estamos en una fase inicial de la investigación sobre la acción del AM. para lo cual hacen falta estudios en un futuro, en los que se valore la

composición corporal, con una valoración nutricional adecuada, además de medir niveles séricos de TNF antes y después del tratamiento.

De todas formas, es una buena opción terapéutica, que mejora el peso, por lo tanto aumenta el porcentaje de sobrevida y. los más importante mejora la calidad de vida de los pacientes.

VI. ANEXO

ANORMALIDADES METABOLICAS EN LA CAQUEXIA

COMPONENTES METABOLICOS	PARAMETRO	EFECTO
Lípidos	Masa lipídica corporal	Disminuye
	Actividad de la lipoprotein lipasa	Disminuye
	Síntesis grasa	Disminuye
	Destrucción de grasas	Incrementa
	Niveles séricos de lípidos	Incrementa
	Niveles séricos de triglicéridos	Incrementa
Agua	Agua corporal total	Incrementa
Proteínas	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 Cori	Incrementa
	Energía	Balace energético
Almacenamiento energético		Disminuye

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Tchekmedyan NS, Tait N, Moody M et al. High-dose megestrol acetate: A possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987; 9: 1195-1198.
2. Tchekmedyan NS, Hickman M, Heber D. Treatment of anorexia and weight loss with megestrol acetate in patients with cancer or acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol* 1991; 18(Suppl 2) :35-42.
3. Schmoll E, Wilke H, Thole R et al. Megestrol acetate in cancer cachexia. *Semin Oncol* 1991; 18 (suppl2) 32-34.
4. Von Roenn JH, Murphy RL et al. Megestrol acetate and cachexia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Int Med* 1989; 110 (8): 667-668. (letter)
5. Von Roenn JH, Murphy RL et al. Megestrol acetate and cachexia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Int Med* 1988; 109: 840-841
6. Von Roenn JH, Murphy RL et al. Megestrol acetate treatment of HIV-related cachexia. *Int Conf AIDS. Abstract #TH BP 309*, 1989: jun 4-9.
7. Beck SA, Tisdale MJ. Effect of megestrol acetate on weight loss induced by tumor necrosis factor alpha and cachexia-inducing tumor (MAC 16) in NMRI mice. *Br J Cancer* 1990; 62: 420-424.
8. Tchekmedyan NS, Hickman M, Siau J et al. Treatment of cancer anorexia with megestrol acetate: impact on quality of life. *Oncology* 1990; 4: 185-192.
9. Tchekmedyan NS, Tait N, Moody M et al. Appetite stimulation with megestrol acetate in cachectic cancer patients. *Semin Oncol* 1986; 13 (suppl 4) : 37-43.
10. Fauci A. Immunopathogenic mechanism in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Int Med* 1991; 114: 678-693.
11. Langstein HN and Norton JA. Mechanism of Cancer Cachexia. *Hemat Oncol Clin North Am* 1991; 5:103-123.
12. Kenneth A, Korn MP and Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN* 1988; 12: 286-298.
13. Moldawer L, Rogy M, Lowry S. The role of cytokines in cancer cachexia. *JPEN* 1992; 16: 435-495.
14. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316: 379-384.
15. Patton JS, Shepard HM, Wilking H et al. Interferons and tumor necrosis factor have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8313.

16. Aderka D, Fisher S, Levo U et al. Cachectin/tumor necrosis factor production by cancer patients. *Lancet* 1989; 2: 1190-1193.
17. White D, Gold J. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1. Diagnóstico y tratamiento. *Clinic Med North Am* 1992; 1: 1-17.
18. Fong Y, Lowry S, Cerami A. Cachectin/TNF: a macrophage protein that induces cachexia and shock. *JPEN* 1988; 12: 725-775.
19. Beutler B. Los factores de necrosis tumoral; caquectina y linfotóxina. *Hosp Practice* 1992; 6: 178-189.
20. Pantaleo G, Grazlósy C, Fauci A. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
21. Council of State and Territorial Epidemiologists, AIDS Program, Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 36 (Suppl 1) : 35-155. 1987.
22. Nahllen BL, Chu SY, Nwahyahwu OG et al. HIV wasting syndrome in the United States. *AIDS* 1993; 7: 183-188.
23. Chlebowskí RT, Grosvenor MB, Bernhard NH et al. Nutritional Status, gastrointestinal dysfunction and survival in patients with AIDS. *American Journal of Gastroenterology* 1989; 84: 1288-1293.
24. Palenicek JG, He D, Graham NM et al. Weight loss a predictor of survival after AIDS among HIV-infected gay men enrolled in the MACS. Abstract No WS-B34-1. Proceedings of the IXth International Conference on AIDS. Berlin. June-1993.
25. Kotler DP, Tierney AR, Wong J and Pierson JR. Magnitude of body-cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 50: 444-447.
26. Von Roenn JH. Management of HIV-Related Body Weight Loss. *Drugs* 1994; 47 (5): 774-783.
27. Gottlieb MS, Groopman JE, Wernstein WM et al. The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1988; 99: 208-220.
28. Smith PD, Quin TC, Stoberwarren JN, Masur H. Gastrointestinal infections in AIDS. *Ann Int Med* 1992; 116: 63-77.
29. Nelson JA, Willey CA, Reynolds-Kohler C et al. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* 1988; 1: 259-262.
30. Kotler DP, Tierney AR, Brenner SK et al. Preservation of short-term energy balance in clinically stable AIDS patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 51: 17-23.
31. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK et al. Circulating interferon alpha-levels and hipertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Amm J Med* 1991; 90: 154-162.

32. Lahdevirta J, Maury CP, Teppo A et al. Elevated levels of circulating cachectin/TNF in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-291.
33. Grunfeld C, Kotler DP. The wasting syndrome and nutritional support in AIDS. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 1991; 2:25-36.
34. Mcklinley MJ, Goodman-Block J, Salbe AD. Improved nutritional status as a result of nutrition intervention in adult HIV positive out-patients. Abstract No PO-B36. 2365. Proceedings of the IXth International Conference on AIDS, Berlin. June 1993.
35. Kotler DP, Tierney AR, Alttillo D et al. Body mass depletion during gancyclovir treatment of cytomegalovirus infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Int Med* 1989; 149: 901-905.
36. Chlebowski RT, Bulkauage L, Grossvenor M et al. Hydrazine sulfate in cancer patients with weight loss: A placebo controlled clinical experience. *Cancer* 1987; 59: 406-410.
37. Gorter R, Seefried M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infections. *AIDS* 1992; 6: 127-138.
38. Beal J, Olson R, Shepard KV. Effects of dronabinol on appetite and weight in AIDS: Long-term follow-up. Abstract No PO-B36-2345. Proceedings of the IXth International Conference on AIDS, Berlin. June 1993.
39. Goodman and Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica Edic 8ava en español*, Edit. Médica Panamericana 1991: 1354-1356.
40. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *JNCL* 1990;82:1127-1132.
41. Hamburger AW, Parnes H, Gordon GB, et al. Megestrol acetate induced differentiation of 3T3L1 adipocytes in vitro. *Semin Oncol* 1988; 15: 76-78.
42. Lelli G, Angelelli B, Biambiasi MF, et al. The anabolic effect of high dose medroxy-progesterone acetate in oncology. *Pharmacol Res Commun* 1983; 6: 561-568.
43. Mahony SN, & Tisdale MJ. Induction of weight loss and metabolic alterations by human recombinant tumour necrosis factor. *Br J Cancer* 1988; 58: 3-5.
44. Jeffrey SA, Gutheil J and Asner J. Potential Applications of High-Dose Megestrol Acetate in Breast Cancer. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2): 12-17.
45. Parnes HL, Tchekmedyan NS, et al. A phase I/II of megestrol acetate in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 171-177.
46. Loprinzi CL, Jenssen MD, Jiang NS, et al. Effect of Megestrol Acetate on the Human Pituitary-Adrenal Axis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1160-1162.

47. Fostl D, Hyman G, Lefkowitch J. Jaundice and Intrahepatic Cholestasis Following High-Dose Megestrol Acetate for Breast Cancer. *Cancer* 1989; 63 :438-439.
48. Keith H, Rathgaber S, Sullivan C, et al. Diabetes Mellitus Induced by Megestrol Acetate in a Patient with AIDS and Cachexia. *Ann Int Med* 1992; 116:53-54.
49. Aronson NE, Amegin GP. Posterior subcapsular cataracts associated with megestrol acetate therapy. *J-Cataract-Refract-Surg* 1993;19: 90-91.
50. Sedlacek SM. An overview of megestrol acetate for the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15 (suppl 1): 3-13.
51. Cruz JM, Muss HB, Russell G. High-Dose Megestrol Acetate as Third-Line Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2) 8-11.
52. Muss HB, Case D, Capizzi R, et al. High- versus Standard- Dose Megestrol Acetate in Women with Advanced Breast Cancer: A Phase III trial of the Predmont Oncology Association. *Journal of Clinical Oncology* 1990 ;8: 1797-1850.
53. Venner P. Megestrol Acetate in the Treatment of Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Oncology* 1992; 49 (Suppl 2) :22-27.
54. Patel SR, Kuols LK, Hahn RG et al. A phase II Randomized Trial of Megestrol Acetate or Dexamethasone in the Treatment of Hormonally Refractory Advanced Carcinoma of the Prostate. *Cancer* 1990; 66: 655-658.
55. Aisner J, Parnes H, Tait N, et al. Appetite Stimulation and Weight Gain With Megestrol Acetate. *Sem Oncol* 1990; 17 (Suppl 9): 2-7.
56. Kormblith A, Hollis D, Zuckerman et al. Effect of Megestrol Acetate on Quality of Life in a Dose-Response Trial In Women with Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11: 2081-2089.
57. Del Rio CH y Tellez G. Ganancia de peso con el uso de acetato de megestrol (Megace®) en pacientes con SIDA y pérdida de peso en México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1993; 13: 249-252.