



11262
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO** 19

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"**

*EFFECTO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CON
TRIPLE ESQUEMA SOBRE LA COMPOSICION CORPORAL,
GASTO ENERGETICO EN REPOSO E INGESTION ALIMEN-
TARIA Y SU RELACION CON LOS CAMBIOS EN CARGA
VIRAL PLASMATICA EN PACIENTES CON SINDROME DE
DESGASTE RELACIONADO AL SINDROME DE INMUNO
DEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA).*

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A:
JOSE LUIS LOPEZ ZARAGOZA

TUTOR:

DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO

COTUTORES:

DR. JUAN JOSE CALVA MERCADO

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMIREZ



MEXICO, D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres y a mis hermanos

Agradecimientos

Al Dr. Juan Sierra Madero por la confianza depositada

Al Dr. Juan Calva Mercado por la revisión en metodología de la investigación

Al Dr. Sergio Ponce De León por la enseñanza de la visión dual de la investigación y la clínica

Al Dr. Juan A. Rull por las facilidades prestadas para la realización del presente trabajo de investigación

A mis dos sílfides y espíritus del aire, por ser cómplices de esto, por las horas de trabajo y esfuerzo compartidos a lo largo de estos años (en orden alfabético):

- Brenda Leticia Salgado Enriquez
- Jimena Mercedes Tovar Hirashima

A los pacientes que participaron en el estudio y que se convirtieron en el principal estímulo de los días de trabajo

A mis amigos de Medicina Interna con los cuales comparto este logro y este fin

A Tere Muñoz Trejo y Roberto Rodríguez Díaz, QFBs integrantes de la clínica de virología del INCMNSZ

A Norma López Orea, QFB en el laboratorio de Nutriología Clínica del INCMNSZ

A Ofelia Martínez, Psicóloga en CONASIDA por la organización y ayuda

A Carolina Rodríguez Padilla, Gabriela Aguilera Ulín, Sandra Nuñez Juárez y Amparo Espinosa Camacho en el Laboratorio Central del INCMNSZ

A Elsy Ramírez Ramírez, Rosa Martha Quintanar y Judith García, Secretarías de la Clínica de SIDA y de la Dirección Médica del INCMNSZ

CARÁTULA	
DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	3
RESUMEN	5
1.0. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Definiciones	7
1.2.0. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome de desgaste	7
1.2.1. Alteraciones metabólicas	8
1.2.2. Alteraciones hormonales	8
1.2.3. Alteraciones en la ingestión alimentaria y gasto Energético en reposo	12
1.2.4. Citocinas que median la caquexia y responsables de la pérdida ponderal	12
1.2.5. Relación entre leptina y factor de necrosis tumoral α en síndrome de desgaste	14
1.2.6. Infecciones oportunistas	15
1.2.7. Malabsorción intestinal como contribuyente del desgaste	16
1.2.8. VIH como agente responsable de la pérdida ponderal	16
1.2.9. Fármacos concomitantes al tratamiento como responsables de la pérdida ponderal	17
1.3.0. Composición corporal	17
1.3.1. Peso y talla	17
1.3.2. Masas	17
1.3.3. Análisis de composición corporal	19
1.3.3.1. Dxa-scan	19
1.4.0. Gasto energético	20
1.4.1. Gasto energético basal	20
1.4.2. Gasto energético en reposo	20
1.4.3. Gasto energético total	21
1.4.4. Calorimetría indirecta	22
1.5.0. Tratamiento antirretroviral en diferentes modalidades	23
1.5.1. Inicio del tratamiento antirretroviral	23
1.5.2. Relación del tratamiento antirretroviral con el incremento de peso	25
2.0. JUSTIFICACIÓN	26
3.0. OBJETIVOS	27
3.1. Objetivo principal	27
3.2. Objetivos secundarios	27
4.0. TRASCENDENCIA E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	27
5.0. DISEÑO DEL ESTUDIO	28
6.0. HIPÓTESIS PRINCIPAL	28
6.1. Hipótesis secundaria	28
7.0. PACIENTES	29
7.1. <i>Pacientes</i>	29
7.1.1. <i>Criterios de inclusión</i>	29
7.1.2. <i>Criterios de exclusión</i>	30
7.1.3. <i>Criterios de eliminación</i>	30
7.1.4. <i>Tratamiento concomitante</i>	30
7.1.5. <i>Grupo control</i>	30
8.0. MÉTODOS	31
8.1. Diagnóstico de infección por VIH, carga viral para VIH y conteo celular CD4*	31
8.1.1. Diagnóstico de la infección por VIH	31
8.1.2. ELISA	31
8.1.3. Western blot	32
8.1.4. Carga viral	32
8.1.5. Biometría hemática y subpoblaciones de linfocitos	35

8.2.0.	Antropometría	36
8.2.1.	Peso corporal	36
8.2.2.	Talla	36
8.2.3.	Anchura del codo	36
8.2.4.	Circunferencia del brazo	37
8.2.5.	Plegues cutáneos	37
8.2.6.	Plegue tricéptico	37
8.2.7.	Plegue bicipital	37
8.2.8.	Plegue subescapular	38
8.2.9.	Plegue suprailíaco	38
8.3.0.	Composición corporal	39
8.3.1.	Masa grasa	39
8.3.2.	Masa magra	39
8.4.0.	Gasto energético	40
8.4.1.	Gasto energético en reposo	40
8.4.2.	Gasto energético basal	40
8.4.3.	Gasto energético total	41
8.5.0.	Evaluación de la ingestión alimentaria	42
8.5.1.	Recordatorio de 24 horas	42
8.5.2.	Modelo típico de alimentación	42
8.5.3.	Diario de alimentos (7 días)	42
8.5.6.	Frecuencia de consumo	42
8.6.1.	Marcadores de actividad inmunológica	44
8.7.0.	Indicadores de malabsorción intestinal	44
8.8.0.	Investigación de infección oportunista	44
9.0.	DISEÑO DEL TRATAMIENTO	45
9.1	Toxicidad por fármacos	45
10.0	EVALUACIONES	45
10.1	Cronograma	46
11.0.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	47
12.0.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
13.0.	RECURSOS	49
14.0.	ÉTICA DEL ESTUDIO	49
15.0.	RESULTADOS	50
15.1.	Cambios en marcadores virológicos	51
15.2.	Cambios en el peso y composición corporal	53
15.3.	Cambios en el gasto energético	57
15.4.	Cambios en la ingestión alimentaria	60
15.5.	Cambios en concentraciones séricas de sTNFR-p55 y sTNFR-p75 y leptina	62
15.6.	Estudios de malabsorción intestinal	66
15.7.	Eventos adversos a fármacos	67
16.0.	DISCUSIÓN	69
17.0.	CONCLUSIONES	73
18.0.	REFERENCIAS	74
19.0.	ANEXOS	79
19.1.	ANEXO 1.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	80

RESUMEN

INTRODUCCION El síndrome de desgaste es una de las manifestaciones más frecuentes e iniciales en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en México. La pérdida de peso es un predictor importante de mortalidad en enfermos con SIDA. El efecto de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) sobre el peso corporal ha sido descrita. Sin embargo, el efecto sobre la composición corporal especialmente en pacientes con desgaste se desconoce. Asimismo, no se conoce si el aumento de peso observado con TARAA es debido a cambios en el gasto energético o bien a cambios en la ingestión calórica.

OBJETIVO Evaluar el efecto de TARAA sobre la composición corporal, gasto energético en reposo e ingestión alimentaria en pacientes con síndrome de desgaste relacionado a SIDA .

DISEÑO Estudio longitudinal, prolectivo y comparativo (antes y después), donde el paciente tratado con TARAA fue su propio control.

PACIENTES Se incluyeron pacientes adultos con síndrome de desgaste relacionado a SIDA, con carga viral plasmática mayor a 30 000 copias/ml, (4.47 log₁₀). Todos los enfermos fueron evaluados de manera inicial con química sanguínea, biometría hemática completa, radiografía de tórax, coproparasitoscópicos, hemocultivos para micobacterias, cortisol sérico y pruebas de funcionamiento tiroideo. Los pacientes con infección documentada y/o alteraciones endocrinológicas subyacentes fueron excluidos así como los que habían recibido tratamiento con inhibidores de proteasa.

METODOS Durante 24 semanas de tratamiento con diversos esquemas de TARAA se realizó medición de peso, pliegues cutáneos y composición corporal por densitometría corporal (DXA-SCAN). El gasto energético en reposo se calculó con calorimetría indirecta con medición previa de nitrógeno ureico en orina y se registró la ingestión alimentaria. Además se evaluaron las concentraciones plasmáticas de carga viral, linfocitos CD4, leptina y receptores solubles I y II de TNF- α (sRTNF α -p55 y sRTNF α -p75). Los pacientes incluidos en el estudio recibieron un esquema de tres fármacos, el cuál incluye al menos un inhibidor de proteasa y dos análogos de nucleósidos. Se administró profilaxis para infecciones oportunistas de acuerdo a las recomendaciones vigentes. Se considero falla virológica la carga viral plasmática mayor de 400 copias/ml, (2.60 log₁₀) en mediciones repetidas después de haber aparecido como indetectable en al menos una ocasión o cuando la carga viral no descendió a niveles indetectables después de 24 semanas de tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes con infección por VIH y síndrome de desgaste en quienes se inició TARAA . A la semana 24 de tratamiento se observaron los siguientes cambios expresados en medianas e intervalos de confianza al 95%, [IC 95%]: la *carga viral* plasmática disminuyó de 5.11 log₁₀ a 1.89 log₁₀, con una diferencia mediana de -3.03 [- 3.43 - - 1.73] log₁₀, (P= .001). Once de los quince pacientes (73.3%) presentaron carga viral indetectable al final del estudio. Hubo un *aumento ponderal* de 6.0 [4.37 - 9.98] kg, (P = 0.001).

Al final del estudio la *masa magra* aumentó 1.66 [0.573 – 3.82] kg y la *masa grasa* aumentó 2.49 [1.40 – 3.84] kg, (P = 0.001).

Por *gasto energético en reposo* 4 pacientes fueron hipo-metabólicos y 11 normo-metabólicos o hiper-metabólicos en la visita basal y ésta variabilidad metabólica se mantuvo durante y al final del estudio, con una diferencia de antes y después de -29.3 [-86 – -146.9] kcal/día, (P = .307).

La *ingestión calórica* aumentó una mediana de 310 [22.78 – 775.39] kcal/día, (P = 0.023).

Los *sRTNFa-p75* disminuyeron de 4370 a 3281 pg/mL , con una diferencia mediana de -1105 [-2154 – -530] pg/mL al término del seguimiento, (p= 0.001) y las concentraciones de leptina aumentaron, de 931 pg a 3293 pg. Para el final del estudio las concentraciones de *leptina sérica* aumentaron un valor mediano de 1388 [1070 – 4525] pg/mL, (P = 0.001). Mientras que los *sRTNFa-p55* disminuyeron marginalmente de 1520 pg a 1459 pg al término del seguimiento, con una diferencia mediana de 156.0 [-1803 – 300] pg/mL , (P = 0.069).

Cuando se buscó *correlación* entre la diferencia de carga viral antes y después en relación con las proporciones de cambio de las concentraciones de sRTNFa-p55 y de leptina sérica al final del estudio, se obtuvieron coeficientes de correlación de -.514 (P = 0.050) y de -.646 (P = .009), respectivamente .

Existió una *correlación negativa* y marginalmente significativa entre la magnitud de cambio en carga viral plasmática durante las primeras ocho semanas de TARAA y la magnitud de peso recuperado a lo largo del tratamiento. A la semana ocho de tratamiento la carga viral tuvo un cambio mediano de -14,613 [-9,057 - -43,338] copias / mL - y el cambio mediano en el peso corporal observado por mes de tratamiento fue de 1.03 [.791 – 1.80] kgs., (r = -.518, P = 0.048). Los cambios de peso corporal se correlacionó de manera positiva pero no significativa con los cambios en la ingestión alimentaria en todo el período (r = .229, P = .413).

CONCLUSIONES En este estudio se observó que en pacientes con síndrome de desgaste relacionado con infección avanzada por VIH, el uso de diversos esquemas de TARAA que incluyó un inhibidor de proteasa se asocia con aumento de peso de manera significativa. La mayor parte del peso recuperado es a expensas de tejido graso total, aunque también se aprecia aumento en la masa muscular. Existió una correlación negativa y marginalmente significativa entre la magnitud de cambio en carga viral plasmática durante las primeras ocho semanas de TARAA y la magnitud de peso recuperado a lo largo del tratamiento a la vez que se demostró que existe correlación negativa y significativa entre la diferencia de carga viral y las proporciones de cambio de concentraciones de sRTNF-a-p55 y de leptina. El aumento del peso se asocia con un aumento no significativo en la ingestión calórica y con cambios no significativos en el gasto energético. Con el tratamiento se observó una disminución significativa en los niveles de receptores solubles tipo II de TNF-a (sRTNFa- p75), lo cual puede indicar una normalización de una activación inmune no específica y no necesariamente el papel del TNF en desgaste. El aumento en las concentraciones de leptina se explica por el aumento de tejido graso, el cual aumentó significativamente en pacientes con TARAA.

1.- INTRODUCCION

1.1. DEFINICIONES

La pérdida ponderal progresiva es una complicación grave y común en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta pérdida ponderal suele ser periódica y se puede presentar en relación directa con la infección por VIH o con infecciones oportunistas (IO) agregadas, dentro de las que se encuentran de manera primordial las infecciones gastrointestinales, las infecciones sistémicas y neoplasias locales y sistémicas.^{1, 2,3,4}

El síndrome de desgaste se define como una condición clínica, en la cual existe disminución del peso corporal superior al 10% en los últimos 6 meses en relación con el peso habitual, acompañado de fiebre o diarrea intermitente, pero siempre, en ausencia de infecciones oportunistas, malignidad u otras causas que condicionen pérdida ponderal. La aparición y reconocimiento de este síndrome en un paciente infectado con VIH es considerado como un evento que establece el diagnóstico de Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA).⁵

En la evolución de la infección por VIH, la incidencia del desgaste se ha informado en aproximadamente 18% de los enfermos y en los estadios tardíos de la infección (v.gr. en los últimos 6 meses de vida), el desgaste se encuentra presente hasta en el 25% de los afectados.^{6, 7,8,9}

En México el síndrome de desgaste es aún uno de los eventos indicadores de SIDA más frecuentes.^{10, 11}

De acuerdo con estudios realizados por Kotler y cols. y las observaciones de otros investigadores, la muerte ocurre cuando en estos enfermos la pérdida de peso es igual o mayor al 45% del peso corporal ideal y cuando la reducción de la ingestión energética es crítica, debido a su relación estrecha con la pérdida ponderal a corto plazo. De manera que la magnitud de la pérdida ponderal es inversamente proporcional con la sobrevida.^{12, 13,14,15,16,17}

1.2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE DESGASTE

El desgaste se caracteriza por una pérdida desproporcional de la masa corporal magra, con impacto menor sobre la grasa corporal y el agua extracelular, el gasto energético en reposo (GER) aumenta o permanece sin cambios y se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), existe lipogénesis hepática *de novo*, incremento en las cifras de triglicéridos, traspaso lipídico oxidativo y no oxidativo, incremento en la recaptura de proteínas y disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica.

1.2.1. ALTERACIONES METABÓLICAS

Los estudios de desgaste relacionado a SIDA informan que los mecanismos son variados, complejos y aún poco entendidos. La hipertrigliceridemia es probablemente el trastorno metabólico más importante en la infección avanzada. Esta se asocia a disminución de la actividad plasmática de la lipasa lipoproteica mientras que la síntesis hepática de ácidos grasos se encuentra aumentada. Existen varias hipótesis que han tratado de explicar las anomalías en el metabolismo de los lípidos entre las que se encuentran involucradas una o más citocinas, como el TNF- α , el interferón α (INF- α) interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6).

Se ha demostrado un aumento en las concentraciones de TNF- α en algunos, pero no en todos los pacientes con seropositividad para VIH, por lo que su medición es poco predictiva, sin embargo en los últimos años el enfoque bioquímico se ha centrado en la medición de receptores solubles de TNF- α I y II (sTNFR-p55 y sTNFR-p75), los cuales también aumentan. Las concentraciones séricas de INF- α e IL-6 correlacionan de manera proporcional con el tiempo de evolución natural de la infección.

Las enfermedades crónicas, trauma por quemaduras o alimentación prolongada pueden activar una variedad de mecanismos compensatorios que disminuyen los requerimientos metabólicos con lo que se favorece la conservación de energía. El metabolismo intermedio en pacientes con infección por VIH se altera, la oxidación de los hidratos de carbono se suprime, la sensibilidad a la insulina se incrementa y el catabolismo de las proteínas aumenta, por lo que los resultados netos de estas alteraciones indican que probablemente los sustratos ingeridos se depositan como grasa más que masa magra

El catabolismo es una resultante directa del incremento del gasto energético en reposo, lo cual se manifiesta con una disminución de la albúmina en suero, la cuál es característicamente baja en éste grupo de enfermos.^{3, 4, 16, 17, 18, 19}

1.2.2. ALTERACIONES HORMONALES

Existen tres sistemas de hormonas que regulan el gasto energético. Estos mecanismos incluyen la disminución en la conversión de tiroxina a triyodotironina (síndrome del paciente eutiroideo enfermo), disminución de la producción hepática del factor de crecimiento tipo 1 semejante a la insulina (IGF-1) e hipogonadismo. Estas respuestas son similares en pacientes infectados por VIH, particularmente en presencia de infecciones oportunistas secundarias y complicaciones neoplásicas. Estos cambios exacerban alteraciones en el balance catabólico-anabólico, lo cual contribuye al desgaste.^{3, 4, 16, 17, 18, 19}

El hipogonadismo en pacientes infectados por VIH puede ser debido a falla testicular primaria. El papel del hipogonadismo en desgaste está enfatizado por los efectos de la terapia sustitutiva en hombres con hipogonadismo. Las dosis de reemplazo de testosterona o dosis equivalentes de otros esteroides, pueden incrementar la síntesis de proteínas y estimular la retención de nitrógeno, mejorar el estado mental, aumentar la fuerza muscular e incrementar la masa muscular en estos pacientes. Las dosis suprafisiológicas de estos esteroides anabólicos pueden aumentar la masa muscular, incrementar la fuerza muscular y aumentar el peso corporal así como mejorar la composición corporal en pacientes afectados por el VIH, aunque su efecto en el síndrome de desgaste es mínimo y no ha demostrado cambios importantes con el transcurso del tiempo y su uso conlleva a múltiples efectos adversos.

En pacientes con condiciones crónicas catabólicas y desgaste asociado a VIH, tanto la hormona de crecimiento (HC) como IGF-1, han demostrado tener eficacia en dosis suprafisiológicas cuando se administran solas o en combinación, dando como resultado un aumento de la masa tisular magra y mejoría del estado funcional, aunque las principales limitantes, al igual que en el caso de los esteroides anabólicos, el efecto transitorio y el alto costo económico de estos productos no hacen factible su uso a largo plazo.

Existe una interrelación entre estos factores de crecimiento y testosterona. La testosterona estimula la liberación de GH y aumenta la síntesis hepática de IGF-1. La administración de IGF-1 es un factor importante que puede estimular la producción de testosterona al incrementar la actividad de enzimas gonadotrópicas y esteroidogénicas. Además, IGF-1 es un importante estímulo para la enzima 5- α reductasa, la cual se encarga de la reducción de testosterona a 5- α -dihidrotestosterona (5- α -DHT). Mientras DHT y testosterona se unen a un receptor nuclear único de andrógenos, DHT tiene una afinidad tres o cuatro veces mayor para el receptor, lo cual sugiere que DHT tiene un papel anabólico potente y propiedades androgénicas, aunque en estudios recientes se ha informado de manera similar que la DHT no tiene efecto anabólico, ya que en pacientes con deficiencia de 5- α -reductasa se ha demostrado un anabolismo normal.^{18, 19}

En informes en previos, donde se han estudiado las relaciones entre el gasto energético en reposo (probable responsable de la pérdida ponderal en pacientes con síndrome de desgaste asociado a SIDA), se ha observado que a pesar de que todos los pacientes tienen composición corporal, ingestión energética y calorimetrías indirectas similares, no se ha encontrado relación con las concentraciones de catecolaminas, hormonas tiroideas, cortisol o TNF- α , excepto por una disminución leve en las cifras de norepinefrina y de IL-6, mientras que en condiciones de inmunocompetencia el hipercatabolismo puede estar dado por concentraciones séricas elevadas de hormonas tiroideas, catecolaminas y cortisol.^{18, 19}

1.2.3. ALTERACIONES EN LA INGESTIÓN ALIMENTARIA Y GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO

La disminución de la ingestión alimentaria es una variable importante que explica en la mayoría de los estudios la pérdida ponderal en este grupo de enfermos. Los mecanismos para explicar la disminución de la ingestión alimentaria son variados, entre los que se incluyen: náusea y vómito, malabsorción, debilidad asociada con fiebre activa, diaforesis profusa, y probablemente, inhibición del apetito por acciones de citocinas proinflamatorias en el sistema nervioso central.⁷

El incremento del gasto energético en reposo (GER) es otro factor importantemente relacionado con la pérdida de peso en pacientes infectados por VIH. El gasto energético se encuentra aumentado en 8% a 10% en los pacientes infectados por VIH con una función inmune estable y sin infección oportunista alguna.^{20,21}

Conforme la infección progresa a SIDA, el gasto energético en reposo aumenta al 25% o más, sin embargo en ausencia de infecciones secundarias graves o malignidad, generalmente el peso corporal permanece estable. Esto probablemente da como resultado un aumento en la ingestión alimentaria y/o reducción del ejercicio, con lo cual tienden a disminuir los efectos catabólicos del aumento en el GER. Con el desarrollo de infecciones el GER puede incrementarse por arriba del 34%, con lo que se establece una rápida disminución de la masa muscular magra. Las evaluaciones en pacientes infectados por VIH sugiere que los cambios en la ingestión alimentaria son más importantes que los cambios en el GER en la génesis de la pérdida de peso.^{21,22}

Algunos estudios^{20, 21, 22, 23 24} han observado que el GER aumentado en pacientes con infección por VIH contribuye a un balance energético negativo y por lo tanto los pacientes pierden peso y padecen de desnutrición. En estos estudios^{20, 21, 23 24,} se observó de un total de 107 pacientes la mayoría se encontraba en etapas avanzadas de la infección por VIH,²⁰ incluyendo pacientes con fiebre, pacientes hospitalizados y pacientes con linfoma, el GER se encontró aumentado 4 %, 11% y 12% comparado con el GER de un grupo control.²⁰ Las mediciones del GER excedían a las predicciones de la fórmula Harris-Benedict por un 9% a un 13%.²⁰ Sin embargo en los estudios informados por Kotler y cols. se ha observado una disminución del GER de 15% A 30% en un grupo de pacientes con infección por VIH estable.²⁵

La importancia de la disminución de la ingestión alimentaria en el desgaste asociado a la infección por VIH ha sido enfatizada previamente por el estudio de Macallan y cols.,²² quienes midieron el gasto energético total y la ingestión alimentaria a través de cuestionarios de alimentación en diversos grupos de pacientes con infección por VIH. Definieron cuatro grupos, basando la definición en los patrones del comportamiento reciente del peso corporal (pacientes con pérdida

ponderal rápida, pérdida ponderal lenta, peso estable y aumento de peso) y encontraron que el gasto energético total (GET) estaba disminuido en aquellos sujetos que perdían peso corporal, en contraste con aquellos que aumentaban de peso y que tenían valores de GET mayores. En promedio los valores del GET en pacientes con peso estable o pesos con cambios mínimos no eran diferentes de aquellos informados por otros grupos de investigadores en estudios de pacientes VIH negativos. Consistente con estos datos Grunfeld y cols.²⁰ han informado que los cambios de peso (aumento o disminución) correlacionan de manera directa con la ingestión alimentaria. El GER se encontró notablemente aumentado en estos pacientes y no disminuyó en pacientes que tuvieron pérdida ponderal, lo cual proporciona una evidencia de una falla adaptativa de manera apropiada al balance de energía negativo.

En el estudio de Macallan y cols., el gasto energético no se relacionó con cambios en el peso, de manera detallada se informó que en los pacientes con síndrome de desgaste asociado a SIDA el gasto energético total (GET) está disminuido durante los episodios de pérdida de peso, existe un aumento del 3 al 10% del GER, que la reducción de la ingestión alimentaria se asocia de manera directa y de manera positiva con la pérdida de peso más que al incremento en el gasto energético en reposo y que la disminución de la ingestión de alimentos es la principal determinante de la pérdida de peso.²²

TABLA 1.- GASTO ENERGÉTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

El gasto energético total se encuentra aumentado en pacientes con aumento de peso
El gasto energético total se encuentra disminuido en pacientes con pérdida de peso
La ingestión alimentaria está disminuida en pacientes con pérdida de peso y correlaciona con la proporción de cambio de peso
El gasto energético asociado con la actividad, pero no el GER, disminuye en pacientes con pérdida de peso

Datos de Macallan y cols.²²

En otra investigación, las personas infectadas por VIH y con GER aumentado, aquellas que se encontraban asintomáticas mantuvieron peso estable por 30 días, mientras que los pacientes con infecciones secundarias agudas perdieron aproximadamente hasta el 5% del peso corporal total durante el mismo período y ésta pérdida de peso ocurrió en conjunto con una reducción importante de la ingestión alimentaria.²³

Cambios en el GER han sido informados en varios estudios de manera variable, tanto: *aumentado*, *inconsistentemente aumentado* y *disminuido* en estos pacientes y hasta hoy no se conocen aún los determinantes de esta variabilidad.^{20,21,22,23,24,26} Los datos disponibles sustentan la hipótesis que la infección por VIH da como resultado un aumento en el GER que se amplifica durante las infecciones intercurrentes y causa desgaste en períodos de ingestión calórica disminuida.

TABLA 2.- GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO EN PACIENTES COIN INFECCIÓN POR VIH

AUTORES	POBLACIÓN	(GER CONTROL %)
Hommes y cols.	Asintomática	109
Hommes y cols.	Asintomática	108
Sharpstone y cols.	Asintomática y clasificada por CD4 ⁺	103-109
Suttman y cols.	Clasificados por etapas de la enfermedad	95-116
Mulligan y cols.	Estables (Hombres y mujeres)	108
Kotler y cols.	Estables con desnutrición	78-85
Melchoir y cols.	Estables con desnutrición	114
Mulligan y cols.	Estables, 19% con pérdida ponderal	110
Grinfeld y cols.	VIH +	111
	SIDA	125
	SIDA + Infecciones oportunistas	129
Melchoir y cols.	Sin infección oportunista	111
	Con infección oportunista	134

1.2.4. CITOCINAS QUE MEDIAN LA CAQUEXIA Y RESPONSABLES DE LA PÉRDIDA PONDERAL

Recientemente las investigaciones se han enfocado al conocimiento del papel que tienen las citocinas en el síndrome de desgaste. Los linfocitos T, las células reguladoras principales del sistema inmune, son regulados por estas citocinas. La activación del sistema inmune está regulado por cambios en la expresión y secreción de citocinas o a ambas, en respuesta a la estimulación antigénica. El VIH por lo tanto, se convierte en un importante y persistente estimulador.

Con el propósito de resumir los cambios inmunológicos asociados a SIDA y a la desnutrición proteico-calórica se muestra la siguiente tabla.^{1, 7, 19, 28}

Tabla 3.-Cambios inmunológicos asociados con SIDA y desnutrición proteico-calórica.

Sistemas inmunológicos	SIDA	D.P.C.
Inmunidad Celular		
Células T	Disminuidas	Disminuidas
Células T cooperadoras	Disminuidas	Disminuidas
Relación CD4/CD8	Invertida	Invertida
Hipersensibilidad cutánea	Anergia	Anergia
Células T inmaduras	Aumentadas	Aumentadas
Producción de linfocinas	Disminuida	Disminuida
Células T citotóxicas	Disminuidas	DND
Alo reactividad	Disminuida	DND
Actividad de células T CD4.	Disminuida	Disminuida
Respuesta linfoproliferativa	Disminuida	Aumentada
Inmunidad Humoral		
Inmunoglobulinas séricas	Aumentadas	Aumentadas
Activación inmunológica	Aumentada	Disminuida
Complejos inmunes en suero	Presentes	Presentes
Respuesta primaria por Anticuerpos	Disminuida	Disminuida
Células B circulantes secretoras inmunoglobulinas	Aumentadas	Aumentadas
Afinidad por Anticuerpos	Disminuida	Disminuida
Misceláneas:		
Hormonas tímicas	Variable	Variable
Complemento sérico	Normal	Disminuida
Factores inhibitorios séricos	Presente	Presente

D.P.C.: Desnutrición proteico calórica

DND: Datos no disponibles

La lista de citocinas es grande y crece día a día, se han caracterizado de manera definida estas moléculas y a sus receptores. Han sido agrupados en familias de proteínas relacionadas. Las respuestas fisiológicas a este cóctel de citocinas liberadas en respuesta a la infección depende del balance entre la citocinas proinflamatorias y las citocinas anti-inflamatorias. En la siguiente tabla se reúnen a las principales involucradas

**Tabla 4
Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias**

Citocinas proinflamatorias	Inhibidor de la citocina o citocina antiinflamatoria
TNF- α	IL-6
IL-1	Antagonista de los receptores IL-1
IL-6	IL-10
IL-8	Receptor de TNF- α -I (sTNFR-p55)
IL-12	Receptor de TNF- α II (sTNFR-p75)
Interferón- γ (IFN- γ)	Receptor II de IL-1(IL-1RII,p68)

Referencia: Moldawer y Sattler²⁸

De las citocinas inducidas por el VIH el TNF- α es una de las más estudiadas. Específicamente, el TNF- α , se une a dos receptores solubles que son sTNFR-p55 y sTNFR-p75. Aunque las funciones específicas de estos receptores solubles es desconocida, se ha postulado que éstos representan un sistema de amortiguamiento, el cual prolonga los efectos biológicos del TNF- α al producir una liberación lenta de éste, a partir del reservorio e impedir la desnaturalización rápida de la citocina, por lo que se ha investigado y cuando se compara el TNF- α y sTNFR-p55 y sTNFR-p75 circulantes sus concentraciones permanecen elevadas por periodos prolongados y tienen un valor más importante para registrar la respuesta inflamatoria. El sTNFR-

p55 representa el receptor soluble mayor de TNF- α , el cual se ha encontrado en una variedad importante de células humanas y que incluye adipocitos, células hepáticas, endoteliales y granulocitos. Aunque el sTNFR-p75 puede tener un papel importante parece ser que el primero tiene un papel determinante en el control de la actividad citotóxica del TNF- α en general. Este último actúa sobre células blanco por medio de vías intracelulares que activan la transcripción de un factor nuclear de cadenas kappa de linfocitos murinos, NF κ B. Las porciones terminales repetitivas del genoma viral del VIH contienen en su porción terminal sitios de unión para NF- κ B, lo cual puede inducir su expresión génica y celular.

La IL-1 β puede afectar la transcripción viral por un mecanismo desconocido mientras que otras citocinas tienen efectos posteriores a la transcripción. Como se mencionó dichas citocinas tienen un papel determinante en los trastornos del metabolismo de los lípidos. El papel relativo de la disminución del apetito resultante de una ingestión inadecuada y un hipermetabolismo inducido por citocinas no se conoce con precisión. Las mediciones del TNF- α en estos enfermos son contradictorias y confusas, debido a que dichas concentraciones no se encuentran consistentemente elevadas en todos los pacientes y presentan una variabilidad enorme aún en los enfermos de un mismo grupo de riesgo para infección por VIH. En cuanto al interferón α se conoce que las concentraciones séricas de éste correlacionan con la gravedad de la infección por VIH y a su vez esto se relaciona con las concentraciones de triglicéridos.^{28,29,30,31,32,33,34}

En múltiples informes se contempla la inhibición del factor de necrosis tumoral para mejorar o disminuir del síndrome de desgaste. Se han empleado un número importante de fármacos con este fin, en especial la pentoxifilina y la talidomida las cuales han mostrado inhibición del TNF- α tanto *in vitro* como *in vivo*.^{35,36,37}

1.2.5. RELACIÓN ENTRE LEPTINA Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α EN SÍNDROME DE DEGASTE

En los últimos años el enfoque de la investigación endocrinológica ha mostrado avances significativos en cuanto al conocimiento de la leptina. La leptina es el producto del gen *ob* y es una proteína secretada en el tejido adiposo, que se encarga de controlar de manera directa las reservas energéticas desde el SNC, lo cual afecta la ingestión alimentaria y el balance energético total corporal. Cuando se administra a ratones *ob/ob* que no expresan esta proteína, la leptina incrementa el gasto energético, disminuye el peso corporal y normaliza la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.^{38, 39}

Se han asociado a leptina y al TNF- α , en la patogenia de caquexia, debido a que cuando este último se administra, la expresión de leptina se amplifica y sus concentraciones circulantes en roedores también aumentan. Debido a que la leptina induce pérdida ponderal e incrementa el gasto energético, se postula que el sistema del TNF- α puede regular o interactuar con el sistema de la leptina para incrementar el gasto energético y disminuir el peso corporal en enfermedades inflamatorias, enfermedades de la colágena y en el cáncer.^{38,39,40}

Si esta hipótesis se corroborara, se abriría un nuevo enfoque en cuanto al conocimiento así como al tratamiento de la importante comorbilidad de las enfermedades mencionadas. Las investigaciones de las interacciones importantes del TNF- α con la insulina y leptina podrían proporcionar nuevos conocimientos en la fisiopatología de la obesidad y la caquexia en humanos.

Se ha propuesto a la leptina como un mediador importante de la respuesta neuroendócrina al alimento. Existe la posibilidad de que la leptina pueda regular y mediar uno o más de los efectos del sistema inmune y del TNF- α sobre la función neuroendócrina. Finalmente, se involucra al TNF- α con un papel importante en el gasto energético y pérdida ponderal, posiblemente por una activación compensadora de este mismo sistema en el tejido graso de animales y en humanos y que llevan a un desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes en estas enfermedades. Como se mencionó, las citocinas circulantes se unen a un número importante de proteínas que alteran los índices de depuración y aumentan su actividad biológica.³⁸

En un estudio reciente sobre las concentraciones de leptina en sujetos sanos y pacientes con SIDA, se observó que a pesar de que los pacientes con SIDA tienen índice de masa corporal y porcentaje de masa grasa disminuido en relación con los controles, las concentraciones de leptina fueron similares a la de los controles e incluso presentaron un aumento en las concentraciones relativas de leptina, explicando que la activación del sistema inmune pudo compensar las concentraciones de leptina altas esperadas (basado en la disminución del índice de masa corporal y porcentaje de masa grasa). Otro hallazgo interesante de este estudio es que queda poco clara la asociación entre la leptina circulante y las concentraciones de sTNFR-p55, lo cual favorece la duda sobre el conocimiento de esta relación y haría pensar en la posibilidad de que el sistema de TNF- α podría junto con la leptina, incrementar el gasto energético y por lo tanto la pérdida de peso en humanos.³⁹

1.2.6. INFECCIONES OPORTUNISTAS

Existen varias infecciones oportunistas, particularmente *Mycobacterium avium intracellulare* y *citomegalovirus* que pueden condicionar malabsorción intestinal. Si existe diarrea, el estudio coproparasitológico puede revelar infección por *Criptosporidium parvum* o *Isoospora belli*; los cultivos bacterianos pueden revelar la infección por *Salmonella* o *Shigella*. En aquellos pacientes que han recibido tratamiento con múltiples antibióticos y con diarrea se debe sospechar la infección por *Clostridium difficile*. En caso de sospechar infección por *M. avium intracellulare* o *citomegalovirus*, el examen de heces puede ser poco útil por lo que se recomienda complementar el estudio con endoscopia para ser más específicos en el diagnóstico. En caso de que se hayan descartado todas las causas infecciosas de malabsorción se debe considerar que la infección por VIH *per se* se asocia a enteropatía, en la

cual la absorción intestinal se ve comprometida. Otro cofactor que se ha encontrado, es el desarrollo de hipocloridria que se observa hasta en el 74% de los casos de SIDA estudiados y esto se considera como un factor permisivo para el desarrollo de infecciones y sobrepopulación bacteriana. Además, la hipocloridria disminuye la absorción de ciertos micronutrientes como hierro y folatos.^{2,3,4,41,42}

1.2.7. MALABSORCIÓN INTESTINAL COMO CONTRIBUYENTE DEL DESGASTE

Otro factor importante en el desgaste son las alteraciones en la absorción intestinal; sin embargo la contribución de malabsorción en pacientes con infección por VIH es difícil de establecer debido a que esta malabsorción es frecuente solo en casos de infección avanzada y su efecto en la infección temprana no se ha cuantificado. La disfunción gastrointestinal, especialmente la malabsorción es prevalente en la infección avanzada por VIH con o sin patógenos identificables. Las diferentes patologías del intestino delgado que provocan malabsorción (infecciones, alteraciones estructurales o neoplasias) así como la insuficiencia pancreática pueden favorecer la malabsorción de las grasas, la pérdida de peso y la disminución de las vitaminas liposolubles.^{41,42}

En la literatura se informa que, las anomalías en las vellosidades son frecuentes en los pacientes infectados por VIH y que existe disfunción del intestino delgado demostrado por estudios de D-xilosa realizados a personas con infección por VIH, síndrome de desgaste y sin patógeno intestinal alguno, en los que se encuentran concentraciones séricas y urinarias de D-xilosa menores a las esperadas. Estos hallazgos indican que la malabsorción por parte del intestino delgado es un componente importante en el síndrome de desgaste. Los pacientes que tienen una prueba de D-xilosa anormal pueden requerir de terapia antidiarreica potente y se espera una mortalidad elevada a consecuencia de la disfunción intestinal.^{43,44}

1.2.8. VIH COMO AGENTE RESPONSABLE DE LA PÉRDIDA PONDERAL

El VIH *per se* puede condicionar anorexia y enteropatía asociada en algunos pacientes y se han descrito múltiples mecanismos por los cuales se trata de explicar la anorexia y la enteropatía. En estadios tardíos de la enfermedad las alteraciones del metabolismo se incrementan y estas pueden contribuir al síndrome de desgaste, el cual se observa frecuentemente en la infección avanzada (SIDA).^{4,7}

1.2.9. FÁRMACOS CONCOMITANTES AL TRATAMIENTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN COMO RESPONSABLES DE LA PÉRDIDA PONDERAL

La ingestión de fármacos puede contribuir de manera importante en el desarrollo del desgaste. Como ejemplos de ello, se tiene al trimetoprim con sulfametoxazol, la zidovudina y dapsona, los cuales son considerados como los participantes mayores. Si la lista de fármacos incluye un ofensor predecible o si la aparición de anorexia coincide temporalmente con el inicio de uno o más fármacos, se debe retirar el medicamento agresor para conocer su papel en la pérdida ponderal, aunque el diagnóstico de ésta causa de pérdida ponderal es por exclusión.⁷

1.3. COMPOSICIÓN CORPORAL

A continuación se describen los principales indicadores de la composición corporal así como los métodos más empleados para su medición:

1.3.1 PESO Y TALLA

Aunque los cambios progresivos del peso corporal pueden ser importantes e indicativos del desarrollo de una complicación de la enfermedad que afecta el estado nutricional, el peso corporal *per se* es una medida parcial para valorar dicho estado, además, los cambios en este indicador no siempre reflejan de manera adecuada los cambios en el estado nutricional.

1.3.2. MASA CORPORAL TOTAL

La masa corporal total incluye la masa intra y extracelular y puede ser considerada como el indicador más sensible del balance de nutrimentos energéticos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). La masa celular incluye las células no adiposas de los músculos y órganos, eritrocitos circulantes, linfocitos y el compartimento acuoso de los adipocitos; esta masa celular consume oxígeno y produce bióxido de carbono y por ello se han empleado diversas técnicas para estimar el tamaño de la masa celular corporal de manera indirecta, en función de estos gases como la calorimetría indirecta. Otros métodos emplean la medición de potasio, el volumen de agua intracelular y el contenido de proteínas (nitrógeno corporal total) para estimar la masa celular.

1.3.2.1. MASA LIBRE DE GRASA

La masa libre de grasa (MLG o FFM -fat free mass-) se define como la masa total (MT) menos la grasa (G): $MLG = MT - G$. La MLG está en función de los componentes químicos del organismo (agua, proteínas, grasa, glucógeno y electrolitos), y excluye a la grasa de los adipocitos y de las membranas celulares.

1.3.2.2. MASA MAGRA

La masa magra (MM o LBM -lean body mass-) se define como la masa total menos el tejido adiposo: $MM = MT - \text{tejido adiposo}$. Debido a que el tejido adiposo contiene grasa, agua y las proteínas de las membranas de los adipocitos, la MM es menor que la MLG. La MM está en función de los diferentes tejidos del organismo: tejido óseo, nervioso, muscular, adiposo, etc. y sólo excluye el tejido adiposo incluyendo la grasa de la membrana celular de los tejidos no adiposos. El cuerpo

humano tiene la siguiente composición aproximada: masa grasa 25% y masa libre de grasa: 75%, la que se divide en músculo 30%, vísceras 10%, proteínas plasmáticas 5%, líquidos extracelulares 20% y esqueleto 10%. El peso corporal es la suma de la masa magra y el tejido adiposo, o bien de la masa libre de grasa y la grasa.

El término tejido adiposo, no es sinónimo de "grasa" puesto que el primero está constituido por un 83% de grasa, un 2% de proteína y un 15% de agua. La evaluación de la composición corporal es de gran importancia para determinar el estado de nutrición de un individuo.^{45, 46}

1.3.3. ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN CORPORAL

1.3.3.1. ESPECTROMETRÍA DE FOTONES DE DOS NIVELES DE ENERGÍA DOBLE (DXA-SCAN)

Aún cuando existe una diversidad de métodos para medir composición corporal, la mayoría de ellos están limitados a la investigación o al laboratorio clínico e incluyen: medición de sodio, potasio y calcio corporal, densitometría y medición de agua corporal total.⁴⁷ Para conocer con exactitud la composición corporal, actualmente, se considera necesario cuantificar el volumen de agua corporal total por absorciometría de fotones de dos niveles de energía (espectrometría de fotones de dos niveles de energía doble o DXA, por sus siglas en inglés: Dual-Energy X-ray Absorptiometry).⁴⁸ El principio de ésta técnica está basado en que el contenido mineral del hueso es directamente proporcional a la cantidad de energía que absorbe el hueso. El espectrometro se compone de una mesa donde el sujeto a medición se coloca en decúbito dorsal, dentro de esta mesa hay una fuente de rayos-X que genera fotones a dos niveles de energía diferentes (70 Kvp y 140 Kvp). Tanto el detector como la fuente de rayos X están controlados por computadora. Los fotones de rayos X que salen de la fuente, pasan como un rayo muy delgado a un disco de calibración que contiene varios materiales que absorben los rayos-X. Después pasan directamente a través del sujeto hasta el detector, para que finalmente se obtenga la información de la absorción tanto de los materiales de calibración como la de los componentes del cuerpo del sujeto al que se está evaluando.⁴⁸

El mineral tiene una atenuación característica, muy diferente a la del tejido blando de tal manera que cuando el rayo pasa al través del cuerpo, se puede distinguir entre el mineral óseo y el tejido blando.⁴⁸

La grasa y la masa libre de grasa también tienen diferente atenuación entre ellas, por lo que es posible cuantificar la cantidad de grasa y masa libre de grasa a través de este método. Finalmente se obtiene la cantidad de contenido mineral óseo, de la grasa y de masa libre de grasa presentes en cada brazo, en cada pierna, en el tronco y en la cabeza del sujeto. Se considera que el tejido magro contiene un 73.2% de agua, el adiposo un 15% de agua y el óseo un 8.1% de agua y puede calcularse el volumen total de agua corporal.

Existen otras técnicas más antiguas y más simples, como la medición de pliegues cutáneos los cuales son predictores de la densidad corporal, y que, por tanto, correlacionan con la grasa corporal total, pero que son menos precisas que la medición grasa corporal total y masa magra estimadas por DXA.^{49, 50}

1.4.0. GASTO ENERGÉTICO

1.4.1 GASTO ENERGÉTICO BASAL

En 1919 Harris y Benedict midieron mediante calorimetría indirecta la producción de calor generado por el ser humano, esto es, el gasto energético basal (GEB) expresándolo en kilocalorías por 24 horas. Se realizó calorimetría indirecta a una muestra de 239 sujetos sanos, 136 hombres (edad 27 ± 9 años) y 103 mujeres (31 ± 14 años). Se establecieron por regresión lineal y coeficiente de correlación dos fórmulas, una para cada sexo, por medio de las cuales se puede conocer el GEB cuando no se cuenta con calorimetría indirecta.⁵¹

En 1928 Benedict validó las fórmulas con un grupo de 60 sujetos de ambos sexos con un promedio de edad de 33 años y en 1935 utilizó como muestra a 38 sujetos seniles con edades entre los 71 y los 81 años con la finalidad de observar la utilidad de las fórmulas en sujetos de mayor edad. Con estos dos estudios Benedict concluyó que dichas fórmulas podían ser utilizadas en cualquier adulto.

El GEB se define como el gasto energético después de 12 horas de sueño, con el paciente en ayuno, en posición supina y en un ambiente termoneuro. Los alimentos son la principal fuente energética y según el tipo de alimento ingerido la producción de calor se puede elevar entre un 15% a 20% sobre los valores basales. Se considera que el GEB representa entre 60% y 75% del gasto energético total.

El GEB representa el costo mínimo de energía necesario para que el cuerpo realice las funciones vitales de mantenimiento que no se detienen y son inevitables. Entre las funciones vitales se encuentran la cardiovascular, la respiratoria, la endocrina, la del sistema nervioso central, la renal, la hepática, la inmunológica, la termogénesis y, en su caso las de ayuno y reposo y puede incluir desde la ingestión de alimentos hasta la exposición a diversos factores que favorecen el aumento del gasto de energía, como la exposición al frío y condiciones de traumatismo, sepsis y fiebre.

Algunos estudios han demostrado que el GER se encuentra elevado, aunque otros estudios no han confirmado que el hipermetabolismo sea un fenómeno común a todos los pacientes con VIH / SIDA.

1.4.3. GASTO ENERGÉTICO TOTAL

El gasto energético total (GET) de un paciente incluye el metabolismo basal, el efecto térmico de los alimentos (aumento en la producción de calor resultante del metabolismo de los nutrimentos energéticos), las actividades voluntarias (actividad física) y el incremento en los requerimientos energéticos por procesos catabólicos (estados patológicos, fiebre, hipermetabolismo) o anabólicos (crecimiento o embarazo) .

El GET se encuentra conformado por cuatro componentes:

A.- El gasto energético basal (GEB): que es la energía que se utiliza para las actividades "metabólicas basales" que son la respiración, circulación, mantenimiento del tono muscular y temperatura corporal; así como para mantener la función de varios órganos y sistemas. Esta energía también se utiliza para el crecimiento, desarrollo, mantenimiento de las funciones homeostáticas, transporte iónico transmembranal, síntesis de triglicéridos; y síntesis, transporte, utilización y almacenamiento de nutrimentos.

Este gasto se mide en condiciones estrictas que en ocasiones son difíciles de establecer en la práctica ya que es en el momento inmediato de despertar, cuando el sujeto esté en un reposo mental y físico, ayuno de 12 a 16 horas y bajo un ambiente termoneutral de 20° a 25° C. El GEB consume 60% a 70% del GET.

B.- El GER es la energía que utilizan principalmente cuatro órganos: el corazón, el riñón, el hígado y el cerebro. Se mide en condiciones posabsortivas, al menos de dos a cuatro horas de ayuno, incluyendo a los pacientes que reciben nutrición enteral o parenteral y a este gasto se debe sumar el efecto térmico de los alimentos.

C.- El efecto térmico de los alimentos (ETA), es la energía que se consume en el momento en el que los alimentos son digeridos, se absorben y son utilizados. Se refiere a un aumento en el gasto energético que ocurre después de la ingestión de alimentos y varía con la cantidad y tipos de alimentos que se consumen. Se considera que en una dieta mixta el efecto térmico de los alimentos es de 10% a 15% del GER.

D.- El gasto energético por actividad física es la variable que más afecta al gasto energético total de un individuo. El cálculo de la energía que se gasta por actividad o deporte específico se puede calcular considerando el 10% del GEB para sujetos encamados sin hipermetabolismo, 20% para sujetos con actividad sedentaria, 30% para sujetos con actividad moderada y 40% con sujetos con actividad importante.

El GET se obtiene sumando el gasto energético basal, el efecto térmico de los alimentos y la energía gastada por actividad física o por estrés metabólico.⁴⁵

Aunque el GER es el mayor determinante del GET, otros componentes, particularmente la energía destinada a la actividad física, puede verse afectada por enfermedades como en la infección por VIH y debe ser considerada en la evaluación del balance de energía.

Al restar el GER del GET, Macallan y cols.²² derivaron un estimador del gasto energético por actividad, el cual fue menor en aquellos pacientes que perdían peso. La disminución de la cantidad de energía gastada en actividad redujo la magnitud del déficit de energía en estos pacientes. Sin embargo hay que recordar que la disminución de la actividad se asocia con una pérdida de la masa muscular y no puede ser considerada como medida apropiada del balance de energía en la ecuación.

Tres son los procesos indispensables para medir el gasto energético individual: 1) la preparación del sujeto, 2) la técnica de medición usada y 3) la evaluación de la composición corporal.

Para el estudio del gasto energético se emplean métodos como la calorimetría indirecta que mide el tipo y la cantidad de sustrato oxidado por el organismo y el gasto de energía mediante la cuantificación del oxígeno consumido, el CO₂ producido y la excreción de nitrógeno. Se trata de un estudio no invasor, que puede realizarse en la cama del paciente y que proporciona información importante acerca del metabolismo de un sujeto en relación con la dieta, ejercicio físico, reposo, estrés, enfermedad, etcétera.

Los productos finales de la oxidación de los hidratos de carbono y de la grasa son el CO₂ y el agua, tanto en el organismo como en el calorímetro. El producto final de las proteínas en el calorímetro es CO₂, agua, SO₄ y N₂; en el organismo además de estos componentes se produce urea.

1.4.4. CALORIMETRÍA INDIRECTA

La calorimetría indirecta es la técnica que determina el gasto energético a través de mediciones de consumo de oxígeno (VO₂) y la producción de bióxido de carbono (CO₂). En el presente trabajo de investigación, se empleó la calorimetría indirecta para conocer el GER de los pacientes y también proporcionó datos para conocer su estado metabólico a lo largo del estudio.

Para el estudio del GER se emplea la calorimetría indirecta que mide el tipo y la cantidad de sustrato oxidado por el organismo y el gasto de energía mediante la cuantificación del oxígeno consumido y el CO₂ producido y permite calcular el gasto de energía mediante una serie de supuestos y ecuaciones. La calorimetría indirecta tiene la ventaja de ser un estudio no invasor y puede realizarse en la cama del paciente.

La calorimetría indirecta se ha convertido en una herramienta insustituible para el cuidado del paciente hospitalizado en el apoyo nutricional y en la investigación clínica.⁵²

Un calorímetro indirecto brinda dos tipos de información: una medida del gasto de energía o requerimientos energéticos en 24 horas o también conocido como GER y la medición de la utilización de sustratos, que se refleja en el cociente respiratorio.

El cociente respiratorio es la relación que existe entre el VCO_2 y el VO_2 . En condiciones de referencia ("normales") es mayor el consumo de oxígeno que la producción de bióxido de carbono, y se debe establecer un valor aproximado de 0.85, se debe recordar que el VCO_2 es el resultado de la oxidación de los nutrientes, los cuales mantienen el adecuado funcionamiento de la célula, mientras que el VO_2 es la cantidad necesaria para el metabolismo aerobio de la mitocondria.⁵²

1.5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN DIFERENTES MODALIDADES

1.5.1. INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En los últimos cinco años se han descrito importantes avances sobre terapia antirretroviral. El momento de inicio del tratamiento se basa en el conteo celular CD4, en la carga viral plasmática para VIH y en la sintomatología del paciente. Los regímenes de tratamiento inicial en la infección avanzada, sintomática o progresión inminente (v.gr. síndrome de desgaste) incluyen la combinación de análogos de nucleósidos con un inhibidor de proteasa, llamado esquema TARAA o HAART, por sus siglas Tratamiento Antirretroviral altamente Activo o en inglés Highly Active Antiretroviral Therapy.^{53,54}

Los estudios de evolución natural y de tratamiento han demostrado que dicha progresión es mayor cuando la carga viral plasmática para VIH es alta y la cuenta celular CD4 es baja. En caso de emplearse un antirretroviral efectivo se puede observar una disminución importante en la concentración de virus circulante después de iniciar el tratamiento en una o dos semanas después de haber iniciado el tratamiento, efecto que se ve reflejado en el número de células infectadas, cifra que disminuye al inicio, seguido por un incremento en la cantidad de virus libres. Los virus resistentes al inhibidor se incrementan subsecuentemente, y el índice de replicación viral depende de la capacidad de transmisión del virus mutante a las células infectadas en ausencia de virus de tipo salvaje.

Para el inicio de TARAA, las recomendaciones actuales de la DHHS es para pacientes sintomáticos o asintomáticos y que además tengan linfocitos CD4 menores a 350 células y con carga viral mayor a 30 000 copias/mL⁵⁵, debido a que existen indicadores de mal pronóstico o rápida progresión de la enfermedad.⁵⁵

Las guías de tratamiento de la DHES⁵⁵ reconocen a la medición de los niveles de ácido ribonucleico (ARN) viral (carga viral) como un dato individual del manejo del paciente. La carga viral debe ser medida a las ocho semanas después de iniciar o cambiar el tratamiento. La mínima reducción en los títulos de ARN viral de VIH que indican actividad antirretroviral es 0.5 Log₁₀ aunque el objetivo del tratamiento es lograr una carga viral indetectable.

El tratamiento con inhibidores de proteasa ha permitido conocer aún mas la cinética viral. Dos a tres semanas después de iniciado el tratamiento, la carga viral circulante (la cual previamente se había mantenido estable por semanas o meses), disminuye de manera considerable en más del 99% de esa carga viral. Esta rápida disminución implica, primero, que la célula típicamente infectada produce virus para uno o dos días y, segundo, que el ciclo de vida del virus (desde la infección hasta la replicación) es muy corto. Con la inicial caída de los virus circulantes existe un pequeño aumento en el conteo celular CD4. El índice de células CD4 recuperado después del tratamiento se puede utilizar y considerar con éste, que al menos una cantidad de células de 10⁹ muere y es remplazada día a día.

Existen estudios en donde se informa que la terapia con indinavir o ritonavir (inhibidores de proteasa) disminuye los niveles de ARN y aumenta el conteo celular de manera importante. Este grupo de enfermos había recibido tratamiento antirretroviral previo con zidovudina sola o en combinación y se observó que la combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina redujo la carga viral en suero en mas del 80% de los pacientes infectados por VIH en un año de seguimiento. Dicha carga viral fue menor a 500 copias por mililitro y la respuesta observada y sostenida ha sido superior que con indinavir en monoterapia o que con la combinación zidovudina y lamivudina. En cuanto al conteo celular CD4, éste aumentó en los tres grupos tratados, pero se demostró que este aumento es mayor en los grupos tratados con indinavir; otro estudio en donde se combinó dos análogos de nucleósidos (zidovudina o estavudina) e indinavir demostró que la proporción de enfermos que progresó a SIDA o muerte fue menor en el grupo tratado con triple esquema en relación con el grupo que recibió lamivudina o zidovudina en monoterapia. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la cuenta celular CD4 y su incremento en relación con el tratamiento administrado fue similar.^{53,54}

Por otra parte, se encontró que, los pacientes tratados con triple esquema antirretroviral en donde se incluyeron dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasa (indinavir) hayan presentado hiperglucemia hasta en el 2% de los casos y que al final del estudio se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus en cinco pacientes, dos en el grupo con dos análogos de nucleósidos y tres pacientes en el grupo tratado con indinavir.^{53,54}

1.6.2. RELACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON EL INCREMENTO DE PESO

En múltiples estudios^{56,57,58,59,60,61} se ha informado de la relación directamente proporcional entre la inhibición de la carga viral con tratamiento antirretroviral y el incremento de peso sin que se haya podido establecer el mecanismo preciso por el cual estos pacientes incrementan su peso corporal y a expensas de que componente corporal se hace.

En una observación clínica se ha demostrado que el incremento del GER esta relacionado directamente con la carga viral. En conjunción con otros datos de que la TARAA reduce la carga viral y también se asocia con aumento de peso, sugiere que el incremento en el GER puede ser un cofactor importante en la patogénesis del desgaste. En este estudio se encontró una correlación significativamente positiva entre las concentraciones plasmáticas de carga viral para VIH y el gasto energético en reposo. La relación entre la cuenta de linfocitos CD4+ y el GER es débil y no demostró significancia estadística.⁶²

2. - JUSTIFICACIÓN

- En estudios multicéntricos se ha informado que los hallazgos clínicos de enfermedad avanzada por VIH predice la pérdida de peso; sin embargo, no existen estudios que hayan explorado la relación entre los cambios en la carga viral, la composición corporal y el efecto del tratamiento antiviral con triple esquema sobre la restitución de la masa corporal y la relación con cambios en aspectos metabólicos.
- Hasta ahora toda la evidencia supone que una carga viral alta se relaciona con pérdida de peso, incremento en el gasto energético y desarrollo de síndrome de desgaste (incluido el aumento en la producción de citocinas y actividad de sus receptores solubles en plasma. El presente estudio considera que el tratamiento antirretroviral con triple esquema tendrá diferentes respuestas sobre la carga viral, habrá enfermos que respondan de manera óptima con supresión de esta carga viral de manera sostenida a 24 semanas de seguimiento como se demuestra en estudios semejantes (tanto en pacientes como en el tratamiento administrado,^{52,53} habrá enfermos que responderán en una proporción menor y también se considera que habrá quien no responda al tratamiento antirretroviral y que se manifieste con cambios nulos en la carga viral y se buscará la relación de la magnitud de respuesta y la reversión del síndrome de desgaste, manifestada por un incremento de peso, mejoría de la composición corporal, disminución del gasto energético en reposo y aumento de la ingestión alimentaria.
- Debido a la controversia existente sobre el papel de la ingestión alimentaria y/o el gasto energético en reposo en el síndrome de desgaste relacionado a SIDA con este estudio se espera tener un dato claro y preciso que contribuya al entendimiento de la etiopatogenia del síndrome de desgaste relacionado a SIDA en ausencia de enfermedades oportunistas o neoplásicas.
- Con el advenimiento del tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa y su uso en combinación con otros antirretrovirales (TARAA), se estima que el patrón del síndrome de desgaste en VIH/SIDA puede ser modificado. Las consecuencias nutricionales, metabólicas y endocrinológicas de este tipo de tratamiento no se han establecido.

3.0. OBJETIVOS

Para efectos de este estudio se considera como:

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar el efecto de un esquema antirretroviral altamente activo (dos inhibidores análogos de nucleósidos de transcriptasa inversa más un inhibidor de proteasa) sobre la restitución de la masa corporal perdida, ingestión alimentaria y gasto energético en reposo en pacientes con síndrome de desgaste relacionado a SIDA.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Correlacionar el *grado* de disminución de la carga viral con los *grados* de cambio en la masa corporal, gasto energético e ingestión alimentaria.
- Conocer si existe alguna relación entre el tratamiento antirretroviral altamente activo y las concentraciones de leptina, los receptores solubles de TNF α (sTNFR-p55 y sTNFR-p75) e interacción directa con el sistema del TNF- α en la génesis del aumento de peso, disminución del gasto energético en reposo, aumento de la ingestión alimentaria y mejoría de la composición corporal en pacientes con síndrome de desgaste relacionado a SIDA.
- Evaluar el papel del VIH *per se* en la etiopatogenia del síndrome de desgaste. Se considera que habrá una relación directamente proporcional entre la disminución de la carga viral plasmática y disminución del síndrome de desgaste relacionado a SIDA.
- En caso de reversión del síndrome de desgaste conocer a expensas de que variable de la composición corporal se hace dicha recuperación.

4. - TRASCENDENCIA E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

- Conocer y entender mejor los efectos de la TARAA sobre la composición corporal así como algunos mecanismos fisiopatogénicos del desgaste.

5. - DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se trata de un *estudio* con propósito *comparativo* – *antes y después* –, donde el paciente tratado por 24 semanas será su propio control, de *maniobra* (tratamiento antirretroviral altamente activo), de asignación *experimental*, seguimiento *longitudinal*, con recolección de datos *prolectivo* y con direccionalidad de *cohorte*.

6.0. HIPÓTESIS PRINCIPAL

El tratamiento antirretroviral con esquema altamente activo suprime la replicación viral y por lo tanto disminuye la carga viral plasmática en diversos grados de magnitud. Mientras mayor sea la supresión, mayor será el incremento de la masa corporal magra (lo cual refleja mejoría de la composición corporal), incremento de la ingestión alimentaria y con una subsecuente disminución del gasto energético en reposo y por lo tanto, con reversión del síndrome de desgaste.

6.1. HIPÓTESIS SECUNDARIA

El grado de replicación del virus de inmunodeficiencia humana tiene relación inversa con la composición corporal en pacientes con síndrome de desgaste. De tal manera que la disminución de la carga viral plasmática producida por la terapia antirretroviral altamente activa disminuirá el gasto energético en reposo, los receptores solubles de TNF- α y concentraciones séricas de leptina con lo que se espera que aumente el peso corporal, la masa muscular magra y la ingestión alimentaria.

7.0. PACIENTES

7.1. Pacientes

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes:

7.1.1. Criterios de inclusión

- **Edad** igual o mayor a 18 años
- **Sexo** masculino o femenino
- **Infección por VIH** demostrada por ELISA y Western blot
- **Conteo de linfocitos CD4** cualquier conteo celular
- **Síndrome de desgaste** pérdida ponderal de al menos 10% en relación con el peso habitual en los últimos 6 meses.
- **Residencia** en Ciudad de México o dentro de un perímetro de 80 kilómetros
- **Medición de carga viral** 30 000 copias virales ARN/VIH por mililitro
- **Hoja de consentimiento escrito** firmada por el paciente, investigador y dos testigos

Se excluyeron del estudio a todos aquellos enfermos que hayan reunido los siguientes:

7.1.2. Criterios de exclusión

- **Sospecha clínica y/o evidencia microbiológica de infecciones oportunistas activas en los últimos seis meses** de acuerdo con los resultados de una evaluación clínica rutinaria, apoyado con la búsqueda de infecciones por estudios de laboratorio y gabinete
- **Malignidad** de acuerdo a los resultados de una evaluación clínica rutinaria
- **Embarazo**
- **Endocrinopatías que condicionen aumento del gasto energético en reposo**
- **Lactancia materna**
- **Contraindicación para el uso de los fármacos de éste estudio**
- **Tratamiento inmunomodulador o de investigación dentro de los primeros 30 días previos al inicio del estudio**
- **Tratamiento previo con cualquier inhibidor de proteasa**
- **Pacientes con trastornos hidro-electrolíticos** (*v.gr.* insuficiencia suprarrenal)
- **Pacientes bajo tratamiento con esteroides anabólicos, estimulantes del apetito, hormona del crecimiento humana recombinante o antagonistas de citocinas**
- **Sobrevida** pacientes en quienes la posibilidad de sobrevida a 6 meses sea baja de acuerdo a la opinión de los investigadores principales.

A la vez, a lo largo de la investigación se tuvieron presentes los siguientes:

7.1.3. Criterios de eliminación:

- Desarrollo de infección oportunista o de malignidad
- Embarazo
- Lactancia materna
- Eventos adversos graves por el uso de los antirretrovirales considerados en el estudio
- Inasistencia al seguimiento del estudio

7.1.4. Tratamiento concomitante:

Los pacientes recibieron tratamiento estándar recomendado para la prevención de enfermedades oportunistas (tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y para el complejo *Mycobacterium avium*) de acuerdo con los lineamientos locales de la clínica de SIDA del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", los cuales se ajustan a las recomendaciones internacionales de la DHHS.⁷²

De manera ideal e inicial se propuso que los enfermos recibieran: AZT, 3TC e Indinavir. Sin embargo, por los efectos adversos de la Zidovudina, ésta fue cambiada en el momento de detectar el evento adverso por otro análogo de nucleósidos, como la estavudina (D4T) a las dosis establecidas en el presente estudio. Un fármaco adicional fue ddI el cual se añadió en lugar de lamivudina o algún otro inhibidor de proteasa disponible en el momento.⁵⁵ Por la implicaciones de éxito y mantenimiento del tratamiento al término del estudio fue recomendable que el enfermo incluido, recibiera el tratamiento antirretroviral por medio de adquisición propia o que se encontrara en un sistema de salud en donde se le suministrara de manera cotidiana, segura e independientemente del hecho de encontrarse incluido en el presente estudio, por lo que las recomendaciones del tratamiento, en cuanto a la indicación de indinavir no siempre fueron llevadas a cabo y a cambio el paciente recibió como tratamiento saquinavir.

7.1.5. Grupo control

Debido a que el tratamiento antirretroviral ha demostrado tener eficacia en múltiples estudios controlados^{53,54,55,56} para prolongar la sobrevida y mejorar la función del sistema inmune y a la gravedad de los pacientes sintomáticos por infección por VIH, el grupo de pacientes con síndrome de desgaste requiere tratamiento antirretroviral con triple esquema y desde el punto de vista ético no fue posible la administración de placebo o de un solo antirretroviral por razones evidentes.

8.0. MÉTODOS

A continuación se detallan los métodos que se llevaron a cabo para la medición de las variables principales del estudio, consideradas también como las más importantes. Para la mayoría y el resto de las variables laboratoriales que no se detallan en extenso, sólo se especifica el método por el cuál se llegó a su determinación y las unidades en las que el resultado fue informado.

8.1. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH, CARGA VIRAL PARA VIH Y CONTEO CELULAR CD4

Las siguientes pruebas fueron realizadas por el personal especializado en el departamento de infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en el Instituto Nacional de Cancerología.

Diagnóstico de la infección por VIH

El diagnóstico de infección por VIH se realizó con pruebas de ELISA para VIH-1 y VIH-2 así como con Western Blot.

ELISA

El primer método de diagnóstico de la infección y el más empleado hasta ahora es el ensayo inmunoenzimático conocido como ELISA que detecta anticuerpos contra la proteína del core, p24 y contra la proteína de envoltura glucosilada gp41, capturándolas sobre una superficie previamente revestida del antígeno viral y demostrando su presencia por medio de una reacción de color fácilmente visible y cuantificable. Esta prueba es rápida, poco costosa y permite tamizar un gran número de muestras.

Principio del ensayo

En esta prueba los anticuerpos contra p24 se unen en el fondo de un pozo y en una microplaca. Los anticuerpos unidos se incuban a 37°C por una hora con suero del paciente. Si hay presencia del antígeno p24 libre en el suero, éste antígeno se une con firmeza y de manera específica al anticuerpo anti-p24 capturado. Después de un procedimiento de lavado, se añade un segundo anticuerpo anti-p24 "detector" seguido por la adición de una inmunoglobulina que se liga a una enzima (peroxidasa de raíz picante anti-VIH-1), la cual se dirige contra el segundo anticuerpo anti-p24. Con la adición del sustrato para formar un producto colorido que se mide por espectrofotometría.

Las absorbancias obtenidas del espectrofotómetro deben ser transferidas a un programa de computación para su análisis. La mayor absorbancia en el desarrollo del color indica la existencia de más anticuerpos séricos unidos a antígenos víricos en el pocillo. En la práctica se consideran negativos los índices inferiores de 3:1, intermedios los comprendidos entre 3:1 y 5:1 y positivos los superiores de 5:1. En la actualidad un índice de ELISA superior a 5 constituye una prueba notable de infección por el VIH.⁶³

WESTERN BLOT

El propósito de las pruebas confirmatorias es el diferenciar los falsos positivos del método de ELISA de los verdaderos infectados por VIH. A diferencia de la prueba de ELISA, la prueba Western blot, no sólo permite identificar la presencia de anticuerpos contra el VIH-1, sino que además permite la identificación del antígeno específico contra el cual se dirige el anticuerpo.

En esta prueba se preparan antígenos VIH-1 a partir de un lisado de células infectadas con VIH-1 y se preparan por electroforesis en un gel de poliacrilamida. El procedimiento electroforético separa los antígenos de acuerdo con su tamaño: los fragmentos más grandes permanecen cerca de la parte superior del gel y los más pequeños emigran hacia abajo, por lo cual se crea un gradiente de antígeno por tamaños dentro del gel. Después, las proteínas contenidas en el gel se transfieren a un papel filtro de nitrocelulosa, el cual mantiene a los antígenos en su lugar con objeto de realizar pruebas adicionales. El papel filtro de nitrocelulosa se corta en tiras que se incuban con el suero del paciente. Los anticuerpos contra el VIH-1 presentes en este suero se unen con firmeza y especificidad a los antígenos contenidos en el papel de nitrocelulosa en el punto donde emigraron dichos antígenos. Se detectan anticuerpos contra el VIH al agregar anticuerpos de cabra contra globulina humana gamma, los cuales se conjugan con una sonda radioactiva. Una vez que se procesan estas tiras de papel filtro aparecen bandas en la localización en donde los anticuerpos se unieron al antígeno. Mediante el uso de bandas de referencia producidas como control positivo se determina la reactividad de los anticuerpos contra antígenos específicos.

Los criterios precisos de los que constituye una prueba de inmunoelectrotransferencia (Western blot) positiva aún están en controversia. En general, es necesario que aparezcan bandas positivas que correspondan a dos de los tres principales grupos antigénicos; es decir, las regiones *gag*, *pol* y *env* del virus para que se considere como positiva. Las proteínas *gag* consisten de las proteínas p55, p24 y p18; la región *pol* codifica para la transcriptasa inversa (p76 y p51) y una endonucleasa (p31) y la región *env* codifica para la glucoproteína de envoltura gp160 y sus dos subunidades mayores, gp 120 y gp41. Los criterios según CDC/ASTPHLD cuando menos requieren de la presencia de dos de las siguientes bandas: p24, gp41 o gp 160/120, para considerar un resultado como positivo; la ausencia de bandas para considerar un resultado como negativo y la presencia de

cualquier banda o bandas en relación con VIH-1 que no cumplan los criterios antes mencionados, con objeto de considerar un resultado como indeterminado.

Carga viral

La carga viral se determinó en plasma por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, Amplicor HIV monitor test, Roche Diagnostics Systems, Branchburg N.J., al inicio del estudio y a las semanas 4, 8, 12, 16 y 24 después de haber iniciado el tratamiento.

Amplicor monitor para VIH-1 es una prueba de amplificación *in vitro* de ácidos nucleicos para la cuantificación del ARN viral del VIH-1 en plasma humano. Esta prueba puede utilizarse como indicador del pronóstico de la enfermedad y como un método auxiliar para valorar la respuesta del VIH al tratamiento antiviral, determinada mediante la evolución de las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH.

Principios del ensayo:

La prueba de AMPLICOR MONITOR para VIH se basa en cinco procesos fundamentales:

- a) Obtención del ARN viral a partir del plasma mediante la lisis de las partículas víricas con un agente caotrópico y precipitación del ARN con alcohol. Con el reactivo de lisis (solución tamponada de Tris con tiocinato de guanidina), se introduce en cada muestra un número conocido de moléculas de ARN del patrón de cuantificación.
- b) Transcripción inversa del ARN diana para generar ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc)
- c) Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de este ADNc por medio de la enzima polimerasa rTth (DNA-polimerasa termoestable de *Thermus thermophilus*). En presencia de manganeso y en las condiciones de tampón adecuadas, la polimerasa posee una doble actividad como transcriptasa inversa y polimerasa de ADN. Ello hace posible llevar a cabo tanto la transcripción inversa como la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la misma mezcla reactiva.
- d) Hibridación de los productos amplificados en presencia de sondas oligonucleotídicas específicas como trifosfatos de desoxirribonucleósidos, como los de desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina, desoxiuridina y timidina.
- e) Detección por colorimetría de los productos amplificados y unidos a sondas y
- f) Cuantificación del ARN del VIH.

La prueba Amplicor monitor para VIH permite cuantificar la cantidad de virus presente en la muestra con la ayuda de una segunda secuencia diana (el patrón de cuantificación) que se añade a la muestra en una concentración conocida. Este patrón de cuantificación es una molécula no infecciosa de ARN, transcrita *in vitro*, con 219 pares de bases y regiones de fijación a los iniciadores, idénticas a las de la secuencia diana con la misma composición de bases que el VIH. Ahora bien, su región de fijación a las sondas se ha modificado, con el fin de poder diferenciar el amplicón específico del patrón de cuantificación y amplicón diana del VIH.

La densidad óptica en cada pocillo de la microplaca es proporcional a la cantidad de amplicón del VIH o el patrón de cuantificación (PC) presente en el pocillo; la densidad óptica es proporcional a la cantidad de ARN del VIH o del patrón de cuantificación, presente en cada reacción de transcripción inversa y amplificada por PCR.

La cantidad de ARN del VIH en cada muestra se calcula a partir del cociente entre la densidad óptica total para el VIH y la densidad óptica total para el patrón de cuantificación, multiplicado por el número de moléculas de patrón de cuantificación introducidas, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Total VIH DO}}{\text{Total PC DO}} \times \text{Input PC copias por reacción de PCR} \times 40 = \text{ARN VIH copias / mL}$$

La prueba de amplicor monitor para VIH-1 se realizó con muestras de plasma. Las muestras de plasma se colectaron en tubos estériles con EDTA (tubos de Becton-Dickinson no. 6454 de tapón color violeta) como anticoagulante. La sangre completa se pudo conservar en temperatura ambiente durante 6 horas como máximo, por lo cual, la mayoría de las muestras fueron separadas de la sangre total y se procedió a su cuantificación o a la congelación a menos 20 grados para su ulterior cuantificación.⁶⁴

Características de la prueba:

El límite de detección de la prueba de amplicor monitor para VIH se calculó determinando el número mínimo de copias de ARN de VIH que puede detectar en forma reproducible. Para ello se analizaron diluciones seriadas de una transcripción purificada de ARN del VIH. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la prueba permite detectar menos de 2 copias de ARN del VIH por reacción, y que las cantidades ≥ 7.5 copias de ARN del VIH se detectaron en el 100% de las ocasiones. Una cantidad de 5 copias de ARN por reacción de PCR equivale a 200 copias de RNA por mililitro de muestra.

La prueba amplicor monitor de acuerdo a varios estudios, puede cuantificar el ARN en concentración de tan sólo 400 copias por mililitro de plasma, siempre que la densidad óptica del pocillo seleccionado se encuentre dentro del intervalo especificado.⁶⁴

Biometría hemática y subpoblaciones de linfocitos

El conteo celular CD4⁺ y la relación CD4⁺/CD8 se realizó con citometría de flujo y para su procesamiento fue necesario enviar las muestras sanguíneas al Instituto Nacional de Cancerología.

La cuenta celular se realizó con citometría de flujo al inicio del estudio y a las semanas 4, 8, 12, 16 y 24 después de haber iniciado el tratamiento.

El número de células CD4⁺ se midió a través del uso de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra la glucoproteína de superficie. Estos anticuerpos monoclonales se etiquetaron como marcadores fluorescentes, los cuales se detectaron cuando se pasó luz a través de la muestra. Se desarrollaron máquinas de clasificación de células con anticuerpos fluorescentes que en forma automática contaron el número de células marcadas con el anticuerpo monoclonal. Con el uso de citometría de flujo se determinó el porcentaje de células que portaron los marcadores de superficie celular CD4⁺.

El número absoluto de células CD4⁺ no se puede medir de manera directa, pero se calculó mediante la siguiente fórmula:

Número absoluto de CD4⁺ = Cantidad total de leucocitos x % de linfocitos x % de células CD4⁺ .

La variabilidad en el porcentaje de células CD4⁺ y en el número absoluto de las células CD4⁺ constituye un problema significativo con el tiempo y con las determinaciones repetidas. Normalmente, la cantidad de células CD4⁺ sufre variación diurna, con fluctuaciones de 150 a 300 células/mm³ de diferencia entre los valores matutino y nocturno en sujetos sin patología alguna. Además, mientras más tiempo se dejan las muestras para su proceso es mayor la posibilidad de que el valor del recuento de las células CD4⁺ se eleve fácilmente.

También de manera drástica, la refrigeración aumenta la cuenta de células CD4⁺. Dicha variación causa dificultades en la determinación de la etapa clínica del paciente y en la respuesta de seguimiento al tratamiento en estudios clínicos.

La medición de carga viral plasmática, biometría hemática y linfocitos CD4⁺ se realizó en las semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 24 del seguimiento.

8.2. ANTROPOMETRÍA

Peso corporal

El peso se midió durante el escrutinio, al ingreso y posteriormente cada quince días mediante el uso de una báscula de palanca hospitalaria, colocada sobre una superficie plana. La báscula utilizada fue la misma para todo el estudio y antes del peso del paciente se verificaba su calibración. Se pidió al paciente se quitara su ropa (exceptuando ropa interior) y los zapatos, y se colocara una bata de peso conocido (400 gr.) para después descontarlo del peso medido.

Una vez en la báscula se le colocó de espalda a la escala, con los pies juntos, los brazos colgando suavemente hacia los lados del cuerpo y la cabeza erguida. Se llevo a cabo la medición del peso, registrándolo en la carpeta de seguimiento.⁶⁵

Talla

Se midió sólo al ingreso del estudio, para medirla, se utilizó un estadímetro empotrado en la pared con precisión de 0.5 centímetros y capacidad de dos metros y con una escala en centímetros.

Se colocó al paciente de pie y sin zapatos, sobre un suelo plano al lado de la escala, con los talones juntos, las puntas de los pies ligeramente separadas, la cabeza erguida y con el borde orbital inferior paralelo al conducto auditivo externo, así como los brazos colgando naturalmente hacia los lados del cuerpo. Una vez así, se hizo bajar una barra de metal horizontal hasta hacer contacto con la cabeza oprimiendo en caso necesario el pelo y se anotó la medición indicada en este punto.⁶⁸

Anchura del codo

La anchura del codo es un índice que ha sido empleado como una medida para establecer la complexión corporal, clasificando la complexión de los pacientes en pequeña, mediana o grande. Se midió en el brazo dominante (generalmente, el derecho) y se le pidió a la persona que flexionara el brazo con la mano y palma viendo hacia ella misma y el codo flexionado en un ángulo de 90°. Para poder medir la anchura del codo se requirió de un vernier o un antropómetro para medir la distancia entre los epicóndilos laterales y en medio del húmero. La medición se obtuvo en centímetros y directamente se evaluó la complexión de acuerdo a las tablas de referencia.⁶⁶

Circunferencia del brazo

Para evaluar la circunferencia del brazo, se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio con una precisión de 0.1 centímetros.

Se colocó al paciente de pie con el brazo dominante (generalmente, el derecho) flexionado en un ángulo de 90° por el codo y con la palma de la mano orientada hacia la parte interior del cuerpo, después se midió el punto medio entre el acromión y el olécranon midiendo esta distancia y dividiéndola entre dos. En este punto se colocó una marca. Después se le pidió al sujeto bajar su brazo y relajarlo. Se rodeo el brazo con la cinta sobre la marca anotando el valor en centímetros.⁶⁶

Pliegues cutáneos

Para medir los pliegues cutáneos se utilizó un plicómetro de Lange, con precisión de ± 1 mm (Beta Technology Incorporated, Maryland, Cambridge). Cada medición se realizó por triplicado y se registro el promedio de las mediciones. La suma total de los cuatro pliegues se refirió a tablas que permitieron conocer el cálculo de la grasa corporal.

Las mediciones se realizaron tomando el pliegue entre los dos dedos pulgar e índice, procurando no tomar tejido muscular. Las ramas del calibrador se abrieron y se colocaron justamente en el punto medio del pliegue por debajo de los dedos, se esperaron dos a tres segundos y se hizo la segunda y tercera medición. Mientras estas se realizaron, los dedos no dejaron de sostener el pliegue. El calibrador se abrió antes de retirarse para no lastimar al paciente.⁶⁶

Pliegue tricipital

Se colocó el brazo dominante del paciente colgando de manera natural y se marcó el punto medio entre el acromión y el olécranon de la misma forma que para medir la circunferencia del brazo. En este punto y sobre la cara posterior del brazo se colocó el plicómetro y se tomo el pliegue sobre la misma marca⁶⁶

Pliegue bicipital

La medición de este pliegue se realizó de la misma manera que la del tricipital, pero esta vez se ubicó el plicómetro sobre la cara anterior del brazo directamente arriba de la fosa cubital, al mismo nivel del pliegue tricipital.⁶⁶

Pliegue subescapular

La medición de este pliegue se realizó inmediatamente debajo y por fuera del omóplato del brazo dominante (generalmente, el derecho) formando un ángulo de 45° con respecto a la columna vertebral. El sitio se identificó con mayor facilidad al flexionar el brazo del sujeto detrás de la región dorsal. El plicómetro se utilizó de la misma forma que para los pliegues anteriores.⁶⁶

Pliegue suprailíaco

Este pliegue se midió justo sobre la línea medio axilar, inmediatamente arriba de la cresta iliaca en forma recta (aproximadamente 1 cm arriba)⁶⁶

Con las mediciones antropométricas recopiladas se realizaron los siguientes cálculos:

- Porcentaje de peso habitual (%PH), con el cual se conoció la proporción de peso perdido al inicio del tratamiento y la recuperación o disminución del mismo durante el desarrollo del estudio.
- Índice de masa corporal (IMC), calculado a partir de la razón del peso corporal expresado en kilogramos entre la talla elevada al cuadrado y expresada en metros. El resultado se expreso en Kg/m²
- Índice de masa grasa (IMG), calculado a partir de la razón del peso de la masa grasa obtenida por DXA expresada en kilogramos entre la talla elevada al cuadrado y expresada en metros. El resultado se expreso en Kg/m²
- Índice de masa magra (IMM), calculado a partir de la razón del peso de la masa magra obtenida por DXA expresada en kilogramos entre la talla elevada al cuadrado y expresada en metros. El resultado se expreso en Kg/m²
- Circunferencia muscular del brazo (CMB), a partir de la estimación de la circunferencia muscular del brazo se calculó la masa magra por antropometría
- La masa magra (Kg) como se indicó previamente se obtuvo mediante la medición del área muscular del brazo
- Porcentaje de grasa (%MG)
- Kilogramos (Kg) de masa grasa
- Porcentaje (%) de masa magra
- Kilogramos (Kg) de masa magra

A cada enfermo durante el estudio se realizaron tres estudios de antropometría corporal. Uno a la semana 0, el segundo a la semana 12 y el tercero a la semana 24.

8.3. COMPOSICIÓN CORPORAL

Masa grasa

Se obtuvo utilizando dos técnicas distintas: densitometría ósea (DXA scan) y medición de los cuatro pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco). El resultado se expresó en kilogramos y porcentaje en relación con la composición corporal total.

Masa magra

Para poder obtener la masa magra se utilizaron dos técnicas distintas. La masa magra se obtuvo por estimación a partir del área muscular del brazo y también se realizó por densitometría ósea (DXA scan) de cuerpo completo a cada paciente. Este último procedimiento fue rápido (debido a que tardó menos de 5 minutos en realizarse), no provocó dolor y fue mínimamente invasor. El resultado se expresó en kilogramos y porcentaje en relación con la composición corporal total.

Por medio de la densitometría corporal también fue posible conocer el contenido mineral óseo

A cada enfermo durante el estudio se realizaron tres estudios de densitometría ósea por doble absorción de fotones. El primero de ellos a la semana 0, el segundo a la semana 12 y el tercero a la semana 24.

8. 4. GASTO ENERGÉTICO

Gasto energético en reposo

Previo a la realización de la calorimetría indirecta, se solicitó orina de 24 hrs. para medir la excreción de nitrógeno ureico urinario de 24 hrs., la cual se realizó por el método de Kjendhal.

El gasto energético en reposo se midió por calorimetría indirecta. La calorimetría indirecta se realizó con un calorímetro MGM/TWO (Metabolical gas monitor) de marca UTA Medical. Previo al inicio del estudio se realizó una estandarización de la técnica.

Se establecieron las condiciones en las que se encontraban los pacientes en el momento previo de realizar la calorimetría indirecta en reposo y ayuno. Se mantuvo al paciente en reposo por lo menos 20 minutos antes de la prueba.

Se realizó la prueba en un ambiente silencioso y de neutralidad térmica (20° a 25° C), se mantuvo prendida la luz del cuarto para evitar que el paciente se durmiera y a lo largo del estudio se verificó que no existieran fugas en el sistema a la vez que se aseguró que el paciente no estuviera hiperventilando y se revisó periódicamente la calibración del equipo.

La alimentación del paciente se suspendió después de la media noche del día anterior a la calorimetría y no se administró nada por vía oral. Cuando inició la prueba se vigiló la estabilidad de los parámetros de intercambio de gas en el enfermo. La prueba terminó una vez que el paciente se estabilizó, ese momento quedó definido cuando en un período de cinco minutos el cambio de VO_2 y de VCO_2 en un minuto de medición fue inferior del 10% y el cociente respiratorio cambió menos del 5%. Bajo estas condiciones el estado estable generalmente se logró en una prueba de 40 minutos de duración.

Gasto energético basal

El GEB se obtuvo con la fórmula de Harris-Benedict. Dicha ecuación se desprende de estudios realizados en 1919 en 239 sujetos de referencia ("normales") y toman en cuenta el peso, la talla, el género y la edad del sujeto.⁵¹

Ecuación de Harris-Benedict para el cálculo del gasto energético basal (GEB)

Hombres (adultos)

(Kcal/día) $GEB = 66.5 + 13.75(\text{Peso}) + 5.08 (\text{Talla}) - 6.78 (\text{Edad})$

Mujeres (adultas)

(Kcal/día) $GEB = 655.1 + 9.56(\text{Peso}) + 1.85 (\text{Talla}) - 4.68 (\text{Edad})$

Para clasificar desde el punto de vista metabólico a los enfermos, se llevo a cabo la estimación de la proporción del GER sobre GEB para conocer las condiciones metabólicas del sujeto en el momento de realizar la calorimetría y compararlás en el seguimiento.

De esta manera se formaron los siguientes grupos de acuerdo al porcentaje de diferencia:

1. < 90% del valor del GER/GEB fueron considerados como pacientes hipometabólicos.
2. Entre 90 y 110 % del valor del GER/GEB fueron considerados como pacientes normometabólicos.
3. Los pacientes con una proporción de GER/GEB \geq 110% del valor fueron considerados como hipermetabólicos.

Gasto energético total

Se calculó el GET por fórmula . La recomendación para el cálculo fue sumar el gasto energético basal, el efecto térmico de los alimentos y la energía gastada por actividad física o por estrés metabólico.⁴⁵

$$GET= GEB+ETA+AF$$

Donde:

GEB= Gasto energético basal
ETA: Efecto térmico de los alimentos
AF= Actividad física

Sin embargo al contar en el presente estudio con la determinación del GER se decidió tomar en cuenta esta determinación, por lo el GET fue calculado de la siguiente manera:

$$GET= GER+ETA+AF$$

Donde:

GER= Gasto energético en reposo
ETA: Efecto térmico de los alimentos
AF= Actividad física

La calorimetría indirecta se realizo en las semanas 0, 12,16 y 24 de seguimiento.

8.5. EVALUACIÓN DE LA INGESTIÓN ALIMENTARIA

Permitió conocer las características de la alimentación de los individuos. En el presente estudio, la evaluación de la ingestión alimentaria se llevo a cabo por medio de los siguientes cuestionarios:

Recordatorio de 24 horas

Es una descripción detallada de la cantidad y tipo de todos los alimentos y bebidas que conforman la dieta, incluyendo técnicas de preparación y, en el caso de utilizar productos comerciales, sus marcas. Para estimar las cantidades consumidas se utilizaron modelos de alimentos reales y utensilios (tazas, platos, cucharas, etc.) para ayudar al sujeto encuestado a precisar el tamaño de la ración consumida.

Se aplicó el recordatorio de 24 horas antes del inicio del tratamiento, a la mitad del estudio y a la semana 24. Posteriormente, este indicador fue confrontado contra un sistema de equivalentes para conocer la ingestión alimentaria.⁶⁸

Modelo típico de alimentación

Es igual que el recordatorio de 24 hrs., aunque la diferencia radica en el hecho de que el modelo típico constituye un ejemplo de lo que habitualmente consume la persona y no lo que consumió el día anterior.

Se aplicó un modelo típico de alimentación al inicio del tratamiento, a la mitad del estudio y a la semana 24 del mismo. Este indicador fue evaluado por un sistema de equivalentes.⁶⁸

Diario de alimentos (7 días)

Se refiere al registro por parte del individuo de la ingestión de alimentos en el momento en que son consumidos. Los registros tuvieron siete días de duración. Debían registrarse todos los alimentos y bebidas consumidas, expresando en unidades estándar la magnitud de la ración que se consumía. Siempre que fuera posible se detalló la forma de preparación.

Se analizó el diario de alimentos por 7 días, en el que el paciente registró la ingestión de alimentos y cantidad de los mismos en las semanas 0, 12 y 24, con el fin de establecer la falta de apetito y los cambios alimenticios observados durante la evolución del tratamiento.

Frecuencia de consumo

Es útil para obtener la información cualitativa y descriptiva sobre los patrones de consumo de los alimentos, comprende una lista de alimentos representativos (previamente seleccionados) y una relación de la frecuencia de consumo (veces al día, veces a la semana, veces al mes, nunca). La lista de alimentos se selecciona de acuerdo con el objetivo del estudio. Permite identificar la exclusión de grupos de alimentos. Se aplicó la frecuencia de consumo en las semanas 0, 12 y 24 del seguimiento, siete días antes del inicio del tratamiento (semana 0), durante los 7 días previos a la consulta de seguimiento de la semana 12 y siete días previos al final del seguimiento, con el fin de establecer el grado de hiporexia y los cambios observados durante la evaluación del tratamiento.

Para fines del presente estudio se decidió tomar en cuenta los resultados proporcionados por el diario de alimentos de 7 días, con la información obtenida se pudo calcular la cantidad de energía, hidratos de carbono, lípidos, proteínas y porcentaje de adecuación de éstos nutrimentos utilizando un sistema de equivalentes.⁴⁵

8.6. sTNFR-P55, sTNFR-P75 Y LEPTINA SÉRICAS

Se midieron las concentraciones séricas de receptores solubles de factor de necrosis tumoral α I y II (sTNFR-p55 y sTNFR-p75, respectivamente) y leptina por técnica ELISA (Quantiquine, R&D systems, Minneapolis MN, USA).

Se utilizó un tubo separador de suero (TSS), dejando reposar la muestra por 30 minutos, posteriormente se centrifugo por aproximadamente 10 minutos a 1000 revoluciones x g. Se removió el suero, se depositó en alíquotas y se refrigeró a una temperatura de $\leq 20^{\circ}$ C. Antes de cada determinación se realizó la correlación entre la densidad óptica (absorbancia) para los estándares contra la concentración de los estándares y se obtuvieron curvas de correlación superiores a 0.996 para las citocinas estudiadas.

Las mediciones se realizaron al inicio del estudio, a los tres meses (semana 12 del seguimiento) y en el fin del seguimiento y con los resultados obtenidos se buscaron asociaciones con otras variables del estudio.

8.7. - INDICADORES DE MALABSORCIÓN INTESTINAL

Se realizaron estudios de coproparasitoscópicos habituales y especiales con el fin de descartar infección oportunista; en caso de existir infección el enfermo fue excluido del estudio. En aquellos pacientes en los que se descartó infección oportunista, se realizaron β -carotenos séricos y prueba de D-xilosa para conocer la existencia y grado de malabsorción intestinal. Estos estudios se realizaron al inicio y al final del seguimiento para comparar los cambios registrados.

8.8. INVESTIGACIÓN DE INFECCIÓN OPORTUNISTA

Se descartó mediante criterios clínicos usuales, con una historia clínica completa, exploración física rutinaria, mediante la aplicación de PPD e interpretación de radiografía de tórax. Debido a que en algunas ocasiones la infección por micobacterias puede manifestarse al inicio solamente por pérdida ponderal involuntaria se realizaron hemocultivos para gérmenes aerobios y micobacterias y en caso de obtener un resultado positivo para cualquiera de ellos, se consideró como criterio de exclusión y/o eliminación del estudio.

9.0 DISEÑO DEL TRATAMIENTO

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ingresaron al estudio. Recibieron TARAA, en cualquiera de sus modalidades y combinaciones a las dosis establecidas por el International AIDS Society Panel, ⁵⁵ con 1) zidovudina (AZT) 500 mg al día o estavudina (D4T) de acuerdo al peso corporal del paciente, en caso de < 60 Kg. se recomendó 30 mg/día ó en caso de > de 60 Kg. se administró 80 mg/día); 2) lamivudina (3TC): 300 mg/día o didanosina (ddI) 400 mg/día o Zalcitabina (dDC): 0.75 mgs cada 8 hr y 3) Indinavir: 800 mg. tres veces al día, Saquinavir (cápsula dura) 600 mg tres veces al día o Nelfinavir 750 mg tres veces al día.

La mayoría de los pacientes recibieron el tratamiento por parte de la seguridad social. De manera inicial, la clínica de SIDA del INCMNSZ sugirió el esquema antirretroviral que consideró óptimo y que de primera instancia fuera el más potente, sin embargo dichas recomendaciones no siempre fueron tomadas en cuenta y el paciente recibió el tratamiento de acuerdo a los lineamientos locales de la unidad de referencia. El tratamiento fue otorgado por el médico tratante del paciente y no necesariamente estuvo de acuerdo con las recomendaciones emitidas por la clínica de SIDA del INCMNSZ al inicio del estudio ni con las recomendaciones de cambio inmediato en caso de falla terapéutica. Especialmente importante en este punto fue la prescripción de saquinavir cápsula dura que recibieron algunos pacientes por indicaciones de sus médicos (no del INCMNSZ).

El apego al tratamiento antirretroviral fue estimado en las visitas de seguimiento (cada dos semanas) por medio de cuestionamiento directo y expresado en porcentaje de apego a dicho tratamiento. Sin embargo se indicó al enfermo que en caso de presentar al menos una omisión en la toma de un (o varios) medicamento (s) se comunicará por vía telefónica con los médicos tratantes para recibir indicaciones en cuanto a la toma del medicamento.

9.1 TOXICIDAD POR FÁRMACOS

Se vigiló la toxicidad asociada al uso de los diferentes antirretrovirales mediante la realización periódica (semanas 0, 8, 12, 16 y 24) de: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático (en las que se incluyeron bilirrubinas y transaminasas), creatin fosfoquinasa, perfil de lípidos completo - colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos -, medición de insulina sérica, relación insulina/glucosa, amilasa pancreática (este último estudio, en caso de recibir estavudina o ddl), examen general de orina y en caso necesario velocidad de conducción nerviosa.

10.0 EVALUACIONES:

Con el fin de resumir las actividades realizadas desde el inicio hasta el final del estudio se presenta el siguiente cronograma, el cual describe con exactitud el tiempo y los estudios realizados a los pacientes incluidos en el estudio de investigación.

ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: TABLA ORGANIZADORA DEL TIEMPO, PROCEDIMIENTOS E INFORME DEL CASO															
PROTOCOLO: EFECTO DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL CON TRIPLE ESQUEMA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL, GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO, INGESTION ALIMENTARIA Y SU															
RELACION CON LOS CAMBIOS EN LA CARGA VIRAL EN PACIENTES CON SINDROME DE DESGASTE ASOCIADO AL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA*															
PERIODO DEL ESTUDIO	ESCRUTIBO	ACEPTACION		INICIO Y MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON TRIPLE ESQUEMA ANTIRETROVIRAL											
SEMANA DEL ESTUDIO	S-3	S-1	S0	S2	S4	S6	S8	S10	S12	S14	S16	S18	S20	S22	S24
VISITAS AL HOSPITAL	Escrutinio 1	aceptación	Inicio	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
VISITA No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Criterios de inclusión	X														
Criterios de exclusión	X	X													
Características demográficas	X														
Historia clínica completa	X														
Exploración física	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cultivo para micobacterias	X														
PPD Radiografía de tórax	X														
Ac e Tazod y coproparasitoscópicos	X														
BHP F.H. QSEGO Amiasa ES	X						X				X				X
Beta carotenos y D-nitosa			X												X
Excreción urinaria de nitrógeno			X						X		X				X
Receptores solubles de TNF α			X						X						X
Carga viral y linfocitos CD4	X		X		X		X		X		X				X
Lipidol, leptina/insulina/Cortisol(s)			X						X		X				X
Modelo típico de alimentación			X						X		X				X
Reconstrucción de 24 horas			X						X		X				X
Diario de alimentación (7 días)		X							X					X	
Frecuencia de alimentos			X						X		X			X	
Peso (cada 15 días)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Talla	X														
Pieques cutáneos			X						X						X
Calorimetria indirecta			X						X		X				X
Densitometria Osea (DXA)			X						X						X
Aderencia a fármacos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro de eventos adversos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de los resultados			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Registro en base de datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

11.0. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con base en los cambios esperados de las variables principales del estudio y a la vez, basado en estudios previos e informados en la literatura, se realizó el cálculo del tamaño muestral. A continuación se resumen los datos tomados en cuenta para el cálculo del tamaño de la muestra.

Cálculo de la Muestra de acuerdo a la experiencia informada ^{20, 21, 22, 23, 53, 54, 69, 70}

Variable	SIDA con desgaste	SIDA sin desgaste	Δ	n	Referencias
1.-GER	1710± 250 Kcal/d	1670±150 Kcal/d	40 Kcal/d	148	22, 21 y 23
2.-Peso	64.2± 11.4 Kg	73.3± 5.4 Kg	9 Kg	6	23
3.-Masa magra	54.8± 8.4 Kg	61.4± 5.1 Kg	6 Kg	10	70
4.-Ingestión alimentaria	1,308 Kcal/día	2386± 623 Kcal/día	1080 Kcal/día	6	23 y 20
5.-Carga viral	5.0 Log ₁₀	3.0 Log ₁₀	2 Log ₁₀	8	53, 54 y 70

Nivel de significancia $\alpha = 0.05$
 Poder = 90%

Para el GER se considero un tamaño muestral de 148 pacientes, al inicio se considero fácil de alcanzar y se aceptó como tamaño muestral sin embargo con el transcurso del período este número fue difícil de completar y posterior a dos años de incluir pacientes en el estudio se decidió realizar un análisis con los 15 pacientes que habían ingresado hasta el año 2000 debido a que la inclusión de este tipo de enfermos era difícil y por lo tanto, se decidió tomar con reservas los resultados de esta variable debido al número pequeño de sujetos.

12. 0. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que la mayor parte de los datos de este estudio son variables continuas, para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión.⁷¹ Los datos fueron probados para conocer su distribución. Se utilizó el análisis: "antes y después", por medio de pruebas pareadas no paramétricas, en éste caso con prueba de rangos señalados de Wilcoxon. La recuperación del peso corporal y pérdida ponderal se correlacionó con la supresión de la carga viral plasmática y recuperación de conteo CD4⁺ en cada caso, utilizando los coeficientes de correlación de Spearman. Para conocer el cambio y la relación entre las variables durante las semanas de seguimiento, se realizó un análisis de regresión lineal, especialmente para relacionar la influencia del cambio en carga viral plasmática en las primeras semanas del tratamiento con el cambio en el resto de las variables. A la vez que se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para conocer las variables predictoras de cambio de las diferentes variables estudiadas. En caso de variables ordinales o nominales se utilizó prueba exacta de Fisher y se calculó el riesgo relativo. La significancia estadística se consideró con un valor de P igual o menor a 0.05 en dos colas.

13.0. RECURSOS

El estudio fue propuesto por la clínica de SIDA del INNSZ para su financiamiento por el laboratorio **MERCK Sharp and Dohme, S.A. de C.V. Research Laboratories**, de lo cual se obtuvo un financiamiento parcial y posteriormente fue aprobado por CONACYT, el cual fue destinado para el pago de los estudios de laboratorio y gabinete requeridos por los pacientes incluidos y excluidos.

14.0. ÉTICA DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron informados de los objetivos y el contenido del estudio antes de su inclusión y otorgaron su consentimiento por escrito para poder participar en él, - anexo 1 -. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Dr. Salvador Zubirán - Referencia del Comité: 749 -.

15.0. RESULTADOS

Se realizó escrutinio en 23 pacientes, 5 de ellos fueron excluidos por infección oportunista (tres con criptosporidiasis intestinal, uno con tuberculosis ganglionar y uno más con malabsorción intestinal secundaria a tuberculosis intestinal), 2 pacientes presentaban carga viral baja y un paciente no estuvo de acuerdo con recibir tratamiento antirretroviral potente.

Se incluyeron 15 pacientes en el estudio. Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. A excepción de un paciente, todos se encontraban en un estadio avanzado de la infección (C3) de acuerdo al centro de control de enfermedades de Atlanta.⁷³ La edad mediana fue de 36 años (Intervalo Mínimo-Máximo, 24 -56) años, 12 hombres (80%) y 3 mujeres (20%). Cinco de estos pacientes (33%) habían tenido alguna infección por gérmenes oportunistas en el pasado y cinco (33%) habían recibido terapia antirretroviral previamente. El tratamiento antirretroviral fue proporcionado por seguridad social en 13 de los 15 pacientes (86.6%) mientras que 2 pacientes lo obtuvieron por medio de donativos (13.4%), el tratamiento fue otorgado con diversas combinaciones de dos nucleósidos e: indinavir en 8 pacientes, saquinavir en 5 pacientes y nelfinavir en 2 pacientes (Tabla 2).

Dado el conteo de células CD4*, excepto uno, todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS BASALES
PACIENTES CON SÍNDROME DE DESGASTE RELACIONADO A SIDA**

Variable	n	%	
Género			
Masculino	12	80	
Femenino	3		20
Infección oportunista previa	5	33.33	
Tratamiento previo con ITIAN *‡	5	33.33	
	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad, (años)	36	24	56
Carga viral plasmática,			
(Copias/ml)	128,973	30 000	732,060
(Log ₁₀)	5.110	4.647	5.864
Linfocitos CD4*, (Cels/mm ³)	57	9	278
Peso pérdida, (Kgs)	10.5	6	19
Peso al ingreso al estudio, (Kgs)	56.5	44	70
Índice de masa corporal, (Kgs/m ²) §	19.4	15.6	25.3

* Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósidos

‡ 10 pacientes vírgenes al tratamiento al inicio del estudio

§ Calculado como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado

**TABLA 2. - TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL
DURANTE EL ESTUDIO**

INHIBIDOR DE PROTEASA	
Inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleósido	n (%)
INDINAVIR	8
Zidovudina / Lamivudina	(53.33)
Didanosina / Estavudina	5
Estavudina / Lamivudina	2
	1
SAQUINAVIR	5
Zidovudina / Zalcitabina	(33.33)
Zidovudina / Lamivudina	2
Zidovudina / Didanosina	1
Didanosina/ Lamivudina	1
	1
NELFINAVIR	2
Zidovudina / Lamivudina	(13.33)
Estavudina / Lamivudina	1
	1

15.1. CAMBIOS EN MARCADORES VIROLOGICOS

Para todo el grupo, al inicio del estudio, la carga viral mediana fue de 5.110 (Intervalo Mínimo-Máximo, 4.464 - 5.864) Log_{10} o de 128, 93 (30, 000 - 732,060) copias/ mL y el valor mediano de los linfocitos CD4^+ fue de 56.7 (9 - 278) cfs. (Tabla 1). La disminución en la mediana de la carga viral plasmática con el tratamiento fue de - 3.03 [Intervalo de Confianza al 95% (IC95%), -1.7358 - -3.438] Log_{10} o de -118,642 [- 73,805 - - 326,154] copias/mL, $P < 0.01$ a los seis meses y la cuenta de células CD4^+ mostró un aumento en la mediana de 70 [46.2 - 115.23] cfs. , $P < 0.01$ mientras que la mediana de peso aumento 6.0 [4.37 - 9.98] Kg. a la semana 24, $P < 0.01$. [Gráfica 1 y Tabla 3]

Gráfica 1.- Cambios en el peso corporal y carga viral plasmática (medianas) en pacientes con síndrome de desgaste y TARAA

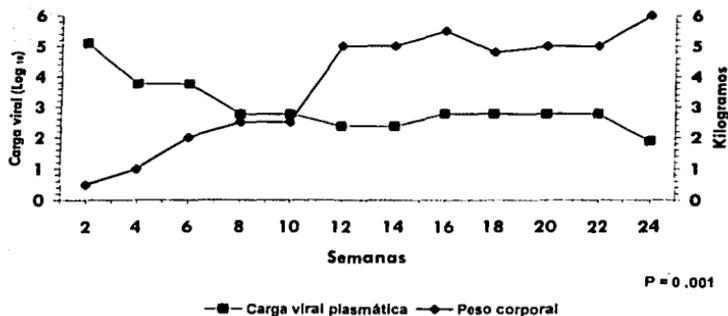


TABLA 3. - Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral altamente activo Marcadores virológicos (n = 15)

Variable (n=15)	Antes Mediana (Mín-Máx)	Después Mediana (Mín-Máx)	Δ (Antes-Después) Mediana [IC 95%]	Wilcoxon P =	r (Spearman) P =
Carga Viral (Log ₁₀)	5.110 (4.64 - 5.86)	1.89762 (1.69 - 5.31)	-3.03 [- 3.43 - - 1.73]	.001*	.993* 0.000
Carga Viral (miles de copias/mL)	128,973 (30,000 - 732,060)	79 (49 - 207,817)	-118,642 [- 326,154 - - 73,805]	.005*	.964* 0.000
Linfocitos (cfs/mm)	900 (300 - 2285)	1219 (525 - 2634)	273 [70.04 - 708.41]	.015*	-.121 0.666
Linfocitos CD4 (cfs/mL)	56.7 (9.1 - 278)	116.88 (23 - 449)	70.0 [46.2 - 115.2]	.001*	-.004 0.990

* Significancia estadística con $p < 0.05$ en dos colas

• Correlación entre la diferencia de carga viral y proporción (%) de cambio de cada variable al final del estudio.

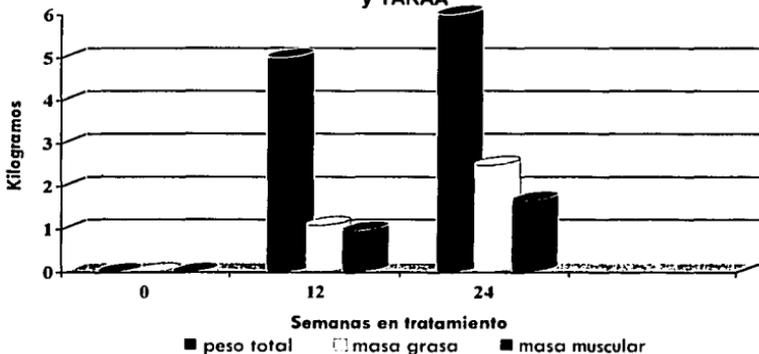
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A la semana 24 de tratamiento la carga viral disminuyó a concentraciones indetectables en 11 de los 15 pacientes (73%) y los otros cuatro pacientes fueron considerados con falla virológica, la falla al tratamiento instituido ocurrió a partir de la semana 12 del estudio, por lo que se indicó cambio de tratamiento antirretroviral, aunque en la mayoría de los pacientes este cambio no fue efectuado hasta varias semanas después por razones de acceso.

15.2. CAMBIOS EN EL PESO Y COMPOSICIÓN CORPORAL

El aumento en la mediana de peso corporal fue significativo, 6 [4.37 - 9.98] kgs. a la semana 24 de tratamiento, $P < 0.01$. Los estudios de composición corporal por DXA mostraron un incremento en la masa magra con una mediana de 1.66 [0.57 – 3.82] kgs al final del estudio, $P < 0.01$, sin embargo existió un mayor aumento de peso por masa grasa, con un aumento mediano de 2.49 Kg [1.40 – 3.84], $P < 0.01$. [Gráfica 2] .

Gráfica 2.- Cambios en composición corporal en pacientes con desgate y TARAA



Los hallazgos por antropometría fueron similares a los obtenidos por DXA. Para los pliegues cutáneos tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco así como para la masa grasa estimada por pliegues cutáneos, se encontraron las siguientes diferencias, expresadas en medianas de cambio [IC 95%]: 4.0 [2.21 – 5.65] milímetros (mm), $P < 0.01$; 2.0 [0.13 – 4.07] mm, $P = 0.032$; 3.0 [-0.30 – 4.97] mm, $P = 0.021$; 4.5 [2.09 – 5.17] mm, $P < 0.01$ y 3.74 [1.89 – 4.71] Kg, $P < 0.01$, [Tabla 4] .

**TABLA 4. - Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente
Composición corporal
(n= 16)**

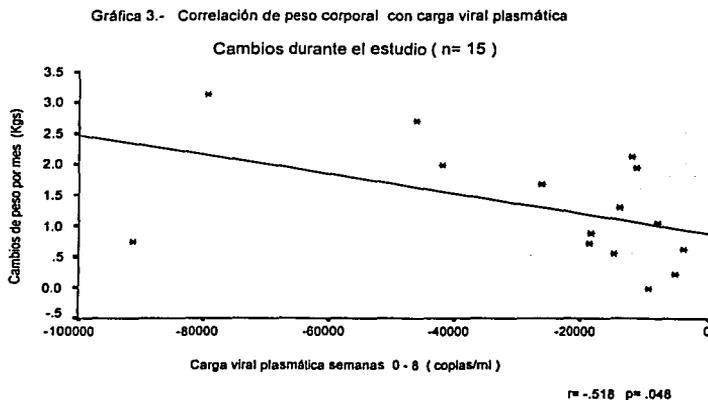
Variable (n=16)	Antes Mediana (Min-Máx)	Después Mediana (Min-Máx)	Δ (Antes-Después) Mediana [IC 95%]	Wilcoxon P =
Peso (Kg)	56.6 (44.0 - 70)	63.45 (47.5 - 87.5)	6.0 [4.37 - 9.98]	.001*
Peso habitual (%)	82.3 (72.1 - 89.6)	95.5 (75.8 - 112)	9.10 [7.27 - 14.65]	.001*
Plegue cutáneo tricipital (mm)	11 (5 - 18)	13.0 (10 - 23)	4.0 [2.21 - 5.65]	.001*
Plegue cutáneo bicipital (mm)	7.0 (3 - 13)	9 (2.5 - 15)	2.0 [0.13 - 4.07]	.032*
Plegue cutáneo subescapular (mm)	11 (3 - 22)	14 (8 - 21)	3 [-0.30 - 4.97]	.021*
Plegue cutáneo suprailíaco (mm)	14 (9 - 26)	12.0 (4 - 23)	4.50 [2.9 - 5.17]	.002*
Grasa por pliegues cutáneos (Kg)	12.90 (5 - 19.31)	13.95 (9.2 - 23.2)	3.74 [2.01 - 4.76]	.002*
Grasa por DXA (Kg)	11.23 (4.85 - 19.8)	12.39 (8.37 - 25.6)	2.49 [1.40 - 3.84]	.001*
Masa magra por DXA (Kg)	16.8 (13.0 - 49.1)	20.02 (13.56 - 55.09)	1.66 [0.573 - 3.82]	.001*
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	19.4 (15.6 - 25.3)	22.60 (19 - 29.6)	2.49 [1.73 - 3.59]	.001*
Índice masa magra por DXA (Kg/m ²)	15.04 (12.9 - 18.6)	16.51 (13.6 - 18.9)	0.071 [0.635 - 1.83]	.001*
Índice masa grasa por DXA (Kg/m ²)	3.71 (1.71 - 7.58)	4.93 (2.88 - 8.7)	0.74 [0.454 - 1.31]	.001*

* Significancia estadística con p= 0.05 en dos colas

No existió correlación significativa de ninguno de estos parámetros con los cambios en la carga viral al final del estudio.

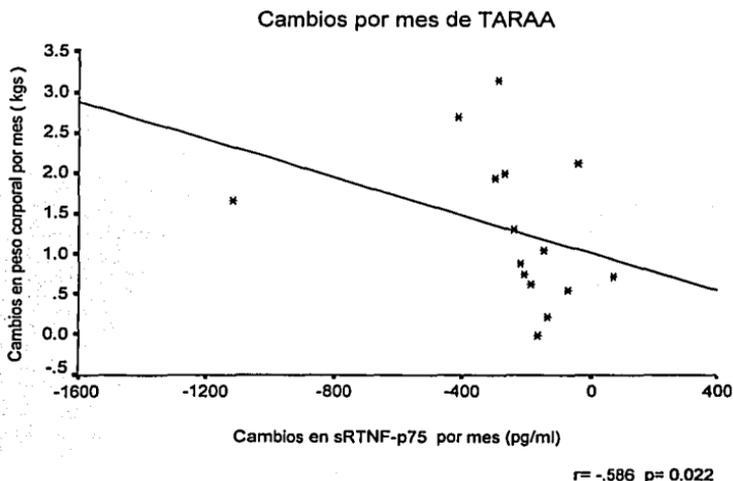
Debido a que los cambios en el peso corporal podrían no relacionarse de manera simultánea con los cambios en la carga viral plasmática y a que en la literatura existen evidencias que indican que la disminución de la carga viral plasmática en las primeras ocho semanas de tratamiento está relacionada de manera significativa con la respuesta virológica al tratamiento a largo plazo así como con la falla al tratamiento, se relacionaron los cambios en carga viral plasmática en las primeras ocho semanas de tratamiento con el cambio de peso por mes de tratamiento, este último dato se obtuvo por un análisis de regresión múltiple donde la variable independiente fue el tiempo en seguimiento. De esta manera, para todo el grupo, existió una correlación negativa y marginalmente significativa entre la magnitud de cambio en carga viral plasmática durante las primeras ocho semanas de TARA y la magnitud de peso recuperado a lo largo del tratamiento.

A la semana ocho de tratamiento la carga viral tuvo un cambio mediano de - 14, 613 [- 9, 057 - - 43, 338] copias / mL - y el cambio mediano en el peso corporal observado por mes de tratamiento fue de 1.03 [.791 - 1.80] kgs., ($r = -.518$, $P = 0.048$), [Gráfica 3 y Tabla 10].



El cambio registrado en el peso se relacionó de manera negativa y significativa con la disminución de sTNFR-p75 ($r = -.586$, $P = 0.02$). Otras variables que se encontraron relacionadas con el aumento del peso fueron los cambios antropométricos, los cuales lógicamente aumentan mientras el peso aumenta. También se relacionó con la suma de pliegues cutáneos ($r = .750$, $P < 0.01$), con el aumento de la masa grasa estimada por antropometría ($r = .883$, $P < 0.01$), con la masa grasa estimada por DXA ($r = -.579$, $P < 0.01$), con la masa magra estimada por DXA ($r = -.846$, $P < 0.01$) así como con el aumento del índice de masa corporal, el índice de masa grasa y el índice de masa magra ($r = .945$, $P < 0.01$; $r = .904$, $P < 0.01$ y $r = .646$, $P < 0.01$, respectivamente). Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple y se encontró que el único predictor del aumento del peso fue el índice de masa corporal ($P < 0.01$), el resto de las variables tomadas en cuenta para éste análisis fueron excluidas y no significativas.

Gráfica 4.- Correlación entre el peso corporal y sRTNF-p75



El aumento en la masa grasa por DXA estuvo relacionado con un aumento en índice de masa grasa ($r = .550$, $P = 0.03$) y con el peso corporal ganado ($r = .579$, $P = 0.024$) y hubo una correlación significativa y negativa con sTNFR-p75 ($r = -.511$, $P = 0.05$), sin embargo cuando se realizó el análisis de regresión múltiple, ninguna de las variables fue retenida y por lo tanto no hubo alguna que se considerará como predictora del cambio en la masa grasa.

La ganancia en la masa magra estuvo explicada por el aumento en el peso corporal ($r = .846$, $P < 0.01$), el aumento en la suma de pliegues cutáneos ($r = .547$, $P = 0.03$), la masa grasa medida por antropometría ($r = .654$, $P < 0.01$), el aumento en el índice de masa corporal ($r = .842$, $P < 0.01$); el índice de masa grasa ($r = .800$, $P < 0.01$), y por el índice de masa magra ($r = .693$, $P < 0.01$). En el análisis de stepwise (paso a paso) de regresión lineal múltiple el peso corporal y el índice de masa grasa fueron las únicas variables predictoras, con un valor de $P < 0.01$, para cada una de las variables.

15. 3. CAMBIOS EN EL GASTO ENERGÉTICO

En la visita basal el gasto energético en reposo (GER) mostró una mediana de 1435 (1003 – 1892) kcal/día, con el tratamiento el GER no mostró cambios significativos y para finales del estudio se mantuvo en 1483 (867 - 1744) kcal/día. Con un cambio mediano de -29.3 [-86 – 147] kcal/día, P = 0.363. El nitrógeno ureico basal fue estimado de acuerdo a la fórmula de Harris-Benedict encontrando que al inicio del estudio, se encontraba en 1472 (1105-1658) kcal/día y para el final del estudio éste se encontraba en 1559 (1162- 1899) kcal/día, con un cambio mediano de 62.2 [55.47 – 134.15], P < 0.01. [Tabla 5 y Gráfica 5]

Para conocer el estado metabólico de los pacientes se dividió el resultado del GER obtenido por calorimetría entre el GEB informado previamente y encontramos que 60% de los pacientes (n = 9) se encontraban normo-metabólicos (GER entre el 90% y 110% del GEB), el 27% (n= 4) hipometabólicos (GER < 90% del GEB) y 2 (13%) fueron hipermetabólicos (GER > 110% del GEB), sin embargo con el paso del tiempo y desarrollo del estudio no se observaron diferencias entre estos valores.

TABLA 5. - Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente
Gasto energético
(n= 15)

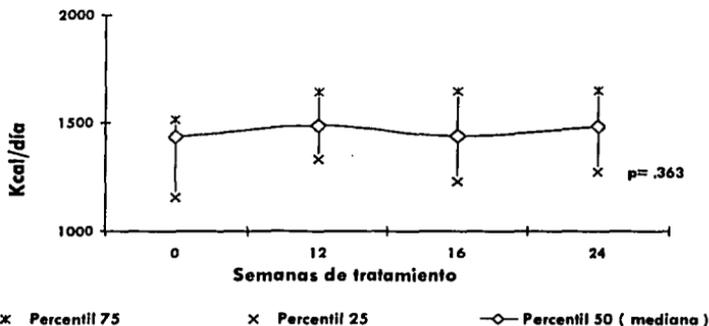
Variable (n=15)	Antes	Después	Δ (Antes-Después)	Wilcoxon P =
	Mediana (Min-Max)	Mediana (Min-Max)	Mediana [IC 95%]	
N ₂ Urinario (g/L)	7.60 (2.96 – 12.9)	8.06 (4.9 – 17.6)	0.48 [- 0.281 – 3.09]	0.099
G.Energético en Reposo (Kcal/día) (Kcal/día)	1435 (1003 – 1892)	1483 (867 – 1744)	-29.3 [- 86 – - 146.9]	0.363
GER ajustado (Kcal por Kg masa magra)	18.8 (13.04 – 49.12)	20.02 (13.56 – 55.09)	-3.08 [- 7.98 – 3.151]	0.532
G. Energético Basal (Kcal/día)	1472 (1105 – 1658)	1559 (1162 – 1899)	62.20 [55.47 – 134.15]	0.001*
GER/GEB (%)	94.01* (70.56 – 143.50)	92.82 (74.64 – 116.90)	-6.12 [-11.68 – 3.10]	0.191
G. Energético Total (Kcal)	1658 (1304 – 2460)	1933 (1128 – 2267)	95.5 [- 87 – 206]	0.307

* Significancia estadística con p < 0.05 en dos colas

Los cambios observados en el GER/GEB (estado metabólico del paciente) en relación con las mediciones de GER y GER ajustado por Kg. de masa magra se relacionaron de una maneja positiva y significativa ($r = .875$, $P < 0.01$ y $r = .918$, $P < 0.01$, respectivamente. La relación entre el GER y GER ajustado fue significativa ($r = .800$, $P < 0.01$) y la relación del GER con el índice de masa grasa estimado por DXA fue significativo ($r = .557$, $P = 0.031$). Con el análisis de stepwise de regresión lineal solo la proporción de GER/GEB fue un predictor significativo de cambio en el cambio de éste parámetro. La relación entre la carga viral plasmática y el GER, GER ajustado y GEB no fueron significativas ($r = -.332$, $P = 0.226$; $r = -.168$, $P = 0.550$ y $r = -.293$, $P = 0.289$ respectivamente).

No hubo cambios significativos en el gasto energético total ya que en la semana 0 el valor mediano fue de 1865 (1304 - 2460) kcal/día y para el final del estudio mostro cambios discretos de 1933 (1128 - 2267), con una mediana de cambio de 95.5 [-87 - 206] kcal/día ($P = 0.307$). Tampoco se registraron cambios significativos en la concentración de nitrógeno urinario.

Gráfica 5. - Gasto energético en reposo en pacientes con síndrome de desgaste y TARAA



15.4. CAMBIOS EN LA INGESTIÓN ALIMENTARIA

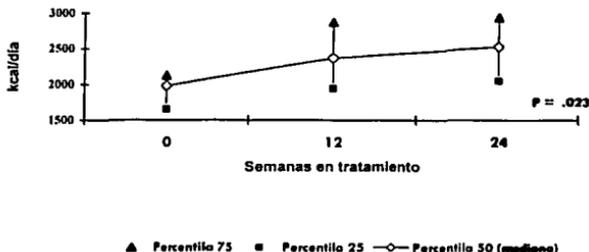
Se observó un aumento en la mediana de ingestión alimentaria de 1980 (1279 - 3830) kcal/día a 2530 (1553 - 3036) kcal/día, con un cambio mediano de 310 [22.78 - 775.39] kcal/día, $P = 0.023$. Al final del estudio la ingestión de proteínas, lípidos y carbohidratos aumentaron con una mediana de cambio de: 12.75 [0.412 - 32.74] g/día, $P = 0.027$; de 29.67 [-56.86 - 70.74] g/día, $P = 0.027$ y la ingestión de carbohidratos se modificó tan sólo en 30.23 [-11.74 - 88.50] g/día, $P = 0.094$, respectivamente. [Tabla 6 y Gráfica 6]

TABLA 6. - Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente Ingestión alimentaria (n= 15)

Variabes (n=15)	Antes Mediana (Min-Máx)	Después Mediana (Min-Máx)	Δ (Antes-Después) Mediana [IC 95%]	Manncoxon P =
Ingestión alimentaria (Kcal/día)	1980.35 (1279 - 3830)	2530 (1553 - 3036)	310.9 [22.78 - 775.39]	.023*
Ingestión de Proteínas (g/día)	66.21 (45.3 - 151.5)	85.2 (54 - 110.5)	12.75 [0.412 - 32.74]	.027*
Ingestión de H de C (g/día)	260.0 (78.2 - 492.4)	306.3 (205.8 - 404)	30.23 [- 11.74 - 88.50]	.094
Ingestión de Lípidos (g/día)	58.42 (31.36 - 156.5)	97.14 (53.3 - 136.2)	29.67 [4.9 - 44.05]	.027*

* Significancia estadística con $p < 0.05$ en dos colas

Gráfica 6.- Cambios en Ingestión calórica en pacientes con desgaste y TARAA



Los cambios registrados en la ingestión calórica estuvieron relacionados principalmente con el aumento en la ingestión de lípidos, carbohidratos y proteínas ($r = .879$, $P < 0.01$; $r = .656$, $P < 0.01$ y $r = .896$, $P < 0.01$, respectivamente). Por medio de un análisis stepwise de regresión lineal se encontró que las variables predictoras fueron la ingestión de lípidos y la de proteínas, $P = < 0.01$, mientras que la de carbohidratos quedó excluida del análisis.

15.5. CAMBIOS EN CONCENTRACIONES SÉRICAS DE sTNFR-P55 Y sTNFR-P75 Y LEPTINA

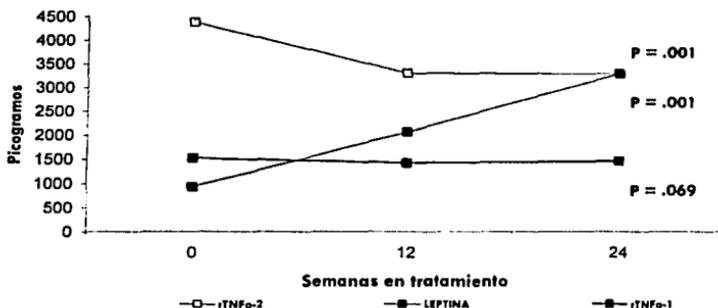
Durante el tratamiento los sTNFR-p55 no cambiaron en forma significativa, el cambio mediano registrado fue de -156.0 [$-1803 - 300$] pg/mL, $P = 0.069$. En contraste las concentraciones de sTNFR-p75 disminuyeron de 4370 ($2272- 9964$) pg/mL a 3281 ($1552 - 3842$) pg/mL, con un cambio mediano de -1105 [$-2154 - -530$] pg/mL, $P < 0.01$. Las concentraciones de leptina mostraron un aumento importante a lo largo del estudio con un valor inicial de 931 ($101 - 5279$) pg/mL y al final de 3293 ($74.3 - 12330$) pg/mL con un cambio mediano al final del estudio de 1388 [$1070 - 12330$] pg/mL, $P < 0.01$. [Tabla 7 y Gráfica 7]

TABLA 7.- Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente sTNFR-p55, sTNFR-p75 y Leptina (n= 15)

Variable (n=15)	Antes Mediana (Min-Máx)	Después Mediana (Min-Máx)	Δ (Antes-Después) Mediana [IC 95%]	Wilcoxon P =
sTNFR-p55 (pg/mL)	1520 (976 - 8555)	1459 (627 - 2056)	-156.0 [- 1803 - 300]	.069
sTNFR-p75 (pg/mL)	4370 (2272 - 9964)	3281 (1552 - 3842)	-1105 [- 2154 - - 530]	.001*
Leptina (pg/mL)	931 (101 - 5279)	3293 (74.3 - 12330)	1388 [1070 - 4525]	.001*

* Significancia estadística con $p = 0.05$ en dos colas

Gráfica 7.- Concentraciones séricas de leptina y receptores solubles de TNF alfa en pacientes con desgaste y TARA



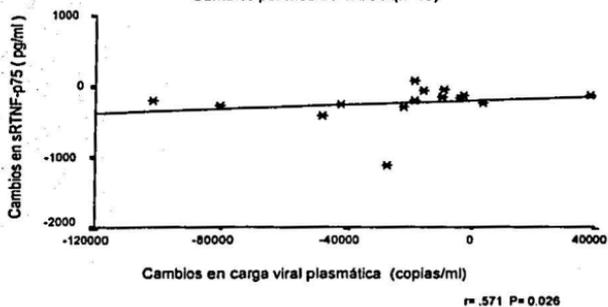
La relación encontrada entre el cambio en carga viral plasmática (Δ antes y después) y la proporción (%) de cambio para el peso, masa magra, GER, GER ajustado e ingestión alimentaria fueron débiles y no significativas. Sin embargo, cuando se relacionó la carga viral plasmática con la proporción de cambio en sTNFR-p55 y leptina sérica se observó que hubo una relación negativa y significativa entre estas dos variables ($r = -.514, P = 0.05$ y $-.646, P < 0.01$), respectivamente. La interpretación es que a menor carga viral posible mayor proporción de cambio en el sTNFR-p55 y leptina sérica. Sin embargo al realizar el análisis de medianas de cambio registrados en carga viral plasmática y leptina, la relación fue débil y no significativa ($r = -.421, P = 0.128$). [Gráficas 8 y 9]

Cuando se comparó la pendiente de cambio mensual, en carga viral plasmática contra la pendiente de cambio en sTNFR-p55 no existió relación significativa ($r = -.493, P = 0.06$), mientras que para sTNFR-p75 la relación fue significativa y positiva ($r = .571, P = 0.02$). La caída en sTNFR-p75 se relacionó con el peso corporal ($r = -.586, P = 0.022$) y con el aumento en pliegue cutáneo subescapular ($r = -.671, P < 0.01$). [Datos mostrados en tabla 10].

En el análisis de regresión lineal múltiple por stepwise la variable predictora para el aumento del peso fue el pliegue cutáneo subescapular ($P = .007$). Sorpresivamente, el aumento en leptina sérica estuvo débilmente asociado con el índice de masa magra ($r = -.411, P = 0.128$) mientras que para la masa grasa estimada por antropometría, masa grasa estimada por DXA y el índice de masa grasa, las asociaciones fueron débiles y no significativas ($r = 0.155, P = 0.580$; $r = -.057, P = 0.840$ y $r = .011, P = 0.970$).

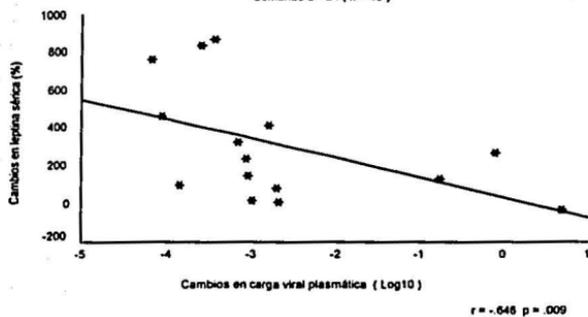
Gráfica 8.- Correlación de sRTNF-p75 y carga viral plasmática

Cambios por mes de TARA(n=15)



Gráfica 9.- Correlación de leptina sérica y carga viral plasmática

Semanas 0 - 24 (n = 15)



15.6. ESTUDIOS DE MALABSORCION INTESTINAL

Las concentraciones de carotenos cambiaron discretamente de 92 (40-159) mg/dl a 112 (29-242) mg/dl, $P = 0.280$. Las concentraciones de D-xilosa tampoco cambiaron significativamente, de 12.7 (1.5 - 44.7) g/L a 9.17 (1.85 - 96.6) g/L, $P = 0.683$, por lo tanto, las concentraciones de carotenos séricos y D-xilosa urinaria no demostraron cambios significativos en cuando se compararon las diferencias al final (Tabla 8).

Al iniciar el seguimiento, cinco pacientes presentaban diarrea crónica sin embargo sólo dos de ellos presentaron concentraciones de D-xilosa por debajo de los valores de referencia, sugerentes de malabsorción intestinal, por lo cual en estos dos pacientes, se realizaron estudios de endoscopia gastrointestinal alta, aspirado duodenal y biopsia de intestino delgado, sin encontrar patología específica asociada, y dado que los otros tres pacientes tenían resultado de D-xilosa dentro de los valores de referencia y estudios negativos para infecciones oportunistas, se atribuyó que en todos ellos probablemente el origen de la diarrea se encontraba relacionada con enteropatía asociada a la infección por VIH, se decidió ingresarlos al estudio, continuar con el tratamiento antirretroviral y como tratamiento sintomático requirieron loperamida durante las primeras semanas de tratamiento, con el curso del TARAA la diarrea desapareció en todos ellos y todos los pacientes con diarrea crónica recuperaron peso y las concentraciones de D-xilosa también aumentaron, sin embargo al comparar la diferencia antes y después no hubo diferencia significativa.

Se realizó una comparación por prueba exacta de Fisher entre la presencia de diarrea crónica y concentraciones bajas de D-xilosa ($< 5 \text{ g/L}$ y $> 5 \text{ g/L}$), encontrando que no hubo diferencias al comparar a los dos grupos ($P = 1.000$), con un riesgo relativo para la concentración baja de D-xilosa urinaria dada la presencia de diarrea crónica de 0.500 [IC 95%, 0.039 - 6.439]. Las concentraciones de cortisol sérico de modificaron discretamente y sin significancia estadística de 118.96 (29.4 - 280.06) ng/ml a 159.5 (60.1-310) ng/ml, $P = 0.191$.

TABLA 8.- Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente
Marcadores de malabsorción intestinal
(n = 15)

Variable (n=15)	Antes Mediana (Min-Máx)	Después Mediana (Min-Máx)	Δ (Antes-Después) Mediana [IC 95%]	Wilcoxon P =
Carotenos (mg/dl)	92 (40 - 159)	112 (29 - 242)	60.0 [-7.17 - 69.83]	0.280
D-xilosa (g/L)	12.7 (1.5 - 44.7)	9.17 (1.85 - 96.6)	0.7 [-10.64 - 17.07]	0.686
Cortisol (ng/mL)	118.96 29.4 - 280.06	159.5 60.1 - 310	39.9 [-20.42 - 77.69]	0.191

* Significancia estadística con $p \leq 0.05$ en dos colas

Diarrea crónica y D xilosa anormal al inicio del estudio

Count

		D-XILOSA		Total
		< 5 g/L	> 5 g/L	
Diarrea crónica	SI	1	4	5
	NO	1	9	10
Total		2	13	15

15.7. EVENTOS ADVERSOS A FÁRMACOS

La adherencia global al tratamiento fue del 90%. El tratamiento fue tolerado de manera satisfactoria por 24 semanas. Los síntomas más comunes fueron malestar general, cefalea, náusea y vómito, especialmente durante las primeras semanas del tratamiento. Al final del estudio 9 pacientes desarrollaron lipoatrofia periférica establecida por criterios clínicos (60%); dos pacientes (13.3 %) presentaron neuropatía periférica (corroborada por estudios de neurofisiología), estos pacientes habían recibido una combinación de DDI, d4T e IND y AZT, 3TC e IND, respectivamente, mialgias sin miositis en 9 (60%), hepatalgia en 1 paciente (6.6%). Desde el punto de vista laboratorial se detectó anemia moderada (Hb 8 -10 gr/dL) en 3 (20%), aunque la mayoría de los enfermos presentaron un aumento en las cifras de hemoglobina, el cambio de esta variable en todo el grupo no fue significativo, $P = 0.233$. Se documentó aumento mediano del volumen globular medio de 93.4 fL a 116.3 fL [6.10 - 24.70], $P < 0.01$. El colesterol total y LDL aumentaron sus concentraciones de 121 a 152 [10.29 - 47.44] mg/dl y de 56 a 84 [6.27 - 32.96] mg/dl, respectivamente, lo cual fue significativo al final del seguimiento, $P = 0.010$ y $P = 0.015$ respectivamente. Se observó hiperbilirrubinemia leve (< 2 veces de las concentraciones séricas habituales) en 2 pacientes (13.3%), en especial a expensas de bilirrubina total, con un cambio al final del seguimiento para la bilirrubina total de 0.20 mg/dL [-0.021 - 0.728], $P = 0.023$ y de bilirrubina indirecta se documentó un cambio mediano de 0.20 [-0.221 - 0.728], $P = 0.030$. Se documentó neutropenia leve y reversible en 1 paciente (6.6%) e hipertransaminasemia moderada (< 5 veces la elevación de cifras de referencia) en 1 paciente (6.6%), esta se presentó a la semana 12 del tratamiento y revirtió sin maniobra alguna y no condicionó secuelas.

Un paciente presentó cólico reouretal izquierdo en relación con la administración de indinavir sin la formación de cálculos evidentes, por estudios de imagen y que se corrigió con la administración de líquidos y analgésicos, este evento adverso tampoco condicionó secuelas importantes.

Las concentraciones de albúmina sérica aumentaron discretamente de 3.8 g/L a 4.2 g/L , con un cambio mediano de .20 [0.050 - .522], P = 0.025. La insulina mostró un discreto incremento en sus concentraciones al final del estudio, con un cambio mediano de 1.7 [-.070 - 6.3], P = 0.030 , al igual que la relación insulina /glucosa, con un cambio mediano de 0.0220 [-.0005 - .0709], P = 0.030.

El evento adverso que obligó al cambio del tratamiento fue anemia, la cual fue atribuida al uso de zidovudina en los 3 pacientes que la presentaron, motivo por el que se sustituyo por estavudina. Aún con el desarrollo de anemia no se observaron cambios significativos en relación con las concentraciones de la hemoglobina y el hematocrito. Tampoco hubo diferencias antes y después entre la glucosa sérica, amilasa pancreática, triglicéridos, colesterol hdl, alt, ast, creatinina y examen general de orina. Tampoco se observó hiperamilasemia o pancreatitis. Los principales hallazgos se presentan en la tabla 9.

De los 4 pacientes (26.6%) que fallaron al tratamiento, uno de ellos (25%) tenía historia de tratamiento previo con dos análogos de nucleósidos mientras que los otros tres (75%) fallaron de manera inicial al tratamiento con saquinavir y ninguno de ellos había ingerido terapia previa.

Para conocer la asociación entre la falla virológica de acuerdo al tratamiento instituido al inicio del estudio, se realizó prueba exacta de Fisher y se observó que no hubo una asociación no significativa, P = 0.077.

Respuesta virológica al final del estudio, de acuerdo al inhibidor de proteasa utilizado como parte del TARA

Count

	Carga viral detectable		Total
	No	Si	
SAQ	2	3	5
IND/ NEF	9	1	10
Total	11	4	15

**TABLA 9. - Diferencias Antes y Después del tratamiento antirretroviral potente
Eventos adversos a fármacos
(n = 15)**

Variable (n=15)	Antes	Después	Δ (Antes-Después)	Wilcoxon
	Mediana (Min-Máx)	Mediana (Min-Máx)	Mediana [IC 95%]	P =
Hemoglobina (g/L)	12.8 (9.7 - 17.2)	14.4 (7.9 - 17.1)	1.2 [- 0.648 - 2.201]	.233
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.75 (0.2 - 1.6)	0.90 (0.5 - 3.4)	0.20 [0.063 - 0.696]	.023*
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.7 (0.2 - 3.1)	0.8 (0.1 - 0.8)	0.20 [- 0.021 - 0.728]	.030*
Albúmina (g/dL)	3.8 (2.9 - 4.6)	4.2 (2.9 - 4.6)	0.20 [0.05 - 0.522]	.025*
Glucosa (mg/dL)	95 (73 - 94)	83 (68 - 106)	0 [- 4.39 - 7.86]	.660
Insulina (U/mL)	6.8 (2.7 - 17.7)	7 (1.1 - 28.7)	1.75 [- 0.07 - 6.3]	.030*
Relación Insulina/Glucosa (U/mg)	0.0702 (0.039 - 0.166)	0.094 (0.015 - 0.341)	0.022 [- 0.0005 - 0.0709]	.030*
Colesterol Total (mg/dL)	121 (91 - 185)	162 (105 - 269)	20 [10.29 - 47.44]	.010*
Colesterol LDL (mg/dL)	66.0 (14 - 132)	84 (55 - 158.2)	16 [73.90 - 106.80]	.015*

* Significancia estadística con $p < 0.05$ en dos colas

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables principales incluidas en el análisis y el cambio registrado por mes de TARAA.

Variable	Antes Mediana (Mínimo-Máximo)	Después de 6 meses de TARAA Mediana (Mínimo-Máximo)	Δ (Antes y Después) Mediana [IC 95%]	Cambios por mes de tratamiento** Mediana [IC 95%]
Carga viral plasmática (Log ₁₀)	5.110 (4.64 - 5.86)	1.89762 (1.69 - 5.31)	-3.03* [-1.7358 - -3.438]	-0.582 [-0.252 - -0.572]
Carga viral plasmática (Copias/ml)	128.973 (30 - 732.060)	79 (49 - 207.817)	-118.842* [-73.805 - -326.154]	- 18.558 [-9510 - - 48309]
Peso corporal (Kg.)	56.5 (44.0 - 70)	63.45 (47.5 - 87.5)	6.0* [4.37 - 9.98]	1.03 [.791 - 1.80]
Masa grasa (Kg, Pliegues C)	12.90 (5 - 19.31)	13.95 (9.2 - 23.2)	3.74* [2.01 - 4.76]	.688 [0.357 - 0.868]
Masa grasa (Kg, DXA)	11.23 (4.85 - 19.8)	12.39 (8.37 - 25.6)	2.49* [1.40 - 3.84]	0.501 [0.319 - 0.993]
Masa magra (Kg, DXA)	18.8 (13.0 - 49.1)	20.02 (13.56 - 55.09)	1.66* [0.573 - 3.82]	.304 [0.105 - 0.702]
Índice de Masa Corporal (IMC)	19.4 (15.6 - 25.3)	22.50 (19 - 29.6)	2.49* [1.73 - 3.59]	0.458 [0.317 - 659]
Índice de masa magra (IMM)	15.04 (12.9-18.6)	16.51 (13.6 - 18.9)	0.071* [0.635 - 1.83]	0.278 [0.069 - 0.462]
Índice de Masa grasa (IMG)	3.71 (1.71 - 7.58)	4.93 (2.88 - 8.7)	0.74* [0.454 - 1.31]	0.162 [0.083 - 0.241]
Ingestión calórica (Kcal/día)	1980.35 (1279 - 3830)	2530 (1553 - 3036)	310.9* [22.78 - 775.39]	56.99 [4.17 - 142.15]
Gasto energético en reposo - GER (Kcal / día)	1435 (1003 - 1892)	1483 (867 - 1744)	-29.3 [- 86 - 146.97]	-9.50 [-17.09 - 27.1]
GER ajustado (Kcal por Kg masa magra/día)	18.8 (13.04 - 49.12)	20.02 (13.56 - 55.09)	-3.08 [- 7.98 - 3.151]	-0.567 [-1.46 - 0.577]
sTNFR-p55 séricos (Pg/ml)	1520 (976 - 8555)	1459 (627 - 2056)	-156.0 [300 - - 1803]	-26.6 [- 23745 - 98.14]
sTNFR-p75 séricos (Pg/ml)	4370 (2272 - 8964)	3281 (1552 - 3842)	-1105* [- 530 - - 2154]	-202.58 [- 395.8 - - 98.1]
Leptina sérica (Pg/ml)	931 (101 - 5279)	3293 (74.3 - 12330)	1388* [1070 - 4526]	254.46 [190.13 - 829.72]

* Diferencia estadísticamente significativa con la prueba de rangos señalados de Wilcoxon

** Los datos fueron obtenidos por análisis de regresión simple a partir de la pendiente calculada para cada variable y sujeto sTNFR-p55 y sTNFR-p75 son receptores para factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tipo 1 y 2, respectivamente

TABLA 10. Diferencias antes-después y cambios por mes en las principales variables estudiadas a lo largo seis meses de tratamiento con TARAA.

16.0. DISCUSIÓN

A pesar de que previamente se ha informado, que el uso de medicamentos antirretrovirales en personas con infección por VIH produce supresión virológica importante y aumento en la cuenta de linfocitos CD4⁺ y que el tratamiento se asocia a mayor sobrevida y disminución del riesgo de infecciones oportunistas,^{53, 54,75} este es el primer estudio longitudinal en pacientes con síndrome de desgaste relacionado a SIDA en donde se informa el efecto de la TARAA - en el que se incluyó un inhibidor de proteasa - sobre el peso y la composición corporal durante el seguimiento. La mayoría del peso corporal recuperado es a expensas de la masa grasa, aunque también se apreció un aumento en la masa magra. Carbonnell y cols., han informado en un estudio similar⁷⁵ el efecto de los inhibidores de proteasa sobre el peso corporal, aunque su estudio está incompleto debido a que la composición corporal fue medida solo con pliegues cutáneos e impedancia bioeléctrica, con los cuáles se obtiene una menor precisión diagnóstica.⁵⁹

Al estudiar la asociación entre la magnitud de la disminución de la carga viral plasmática durante las primeras 8 semanas de tratamiento con los cambios en el peso corporal registrados por mes a lo largo del seguimiento, se encontró una correlación negativa y significativa, de manera que mientras mayor es la disminución de la carga viral plasmática en las primeras semanas de tratamiento, mayores cambios de peso corporal son esperados a lo largo del tiempo. Cuando se comparó la asociación entre el peso corporal y sTNFR-p75 hubo una relación negativa y significativa, la cuál puede explicar los cambios en el peso corporal. La explicación dada a esta relación, es que probablemente, la menor actividad del sistema de TNF- α induce una menor liberación de citocinas que regulan el peso corporal.

En nuestro estudio al igual que en el de Carbonnell y cols.⁷⁵, cuando se estudio el GER y GER ajustado por masa magra se encontraron pocos cambios, a pesar del incremento uniforme de la masa magra. Nuestros resultados así como los de Carbonnell y cols., son contradictorios cuando se comparan con los resultados del estudio transversal de Mulligan y cols.,⁶² en este estudio, un grupo de sujetos con diversos estadios de la infección por VIH y que ajustando el GER para los kilogramos de masa magra, se mostró una asociación negativa y significativa en relación con la carga viral plasmática. Las principales desventajas del estudio de Mulligan son el diseño transversal del mismo y que el estudio se realizó con pacientes en diversos estadios de la infección por VIH. En la cohorte de Macallan y cols.²² se describe que en pacientes con VIH y síndrome de desgaste el gasto energético total se encuentra reducido durante los períodos de pérdida de peso, que la disminución de la ingestión alimentaria y no necesariamente el gasto energético es la causa determinante de la pérdida de peso. En el presente estudio no hubo diferencia significativa para el gasto energético total ni para el gasto energético en reposo, esto puede ser explicado por el número pequeño de pacientes con el que se contó al final del estudio y ésta es una razón significativa por la cual nosotros no podemos comparar nuestros resultados con la mayoría de los informes previos en la literatura y hacer conclusiones al respecto.^{74,75,76,77,78}

En cuanto a los estudios de malabsorción intestinal, existen investigaciones previas en donde se ha informado que en pacientes con síndrome de desgaste y diarrea crónica, la malabsorción intestinal es un factor asociado de manera importante a la pérdida de peso.^{79,80} En los resultados de absorción intestinal, el 50% (n= 1) de los pacientes con D-xilosa baja (n=2) tenían antecedentes de diarrea crónica, pero, también el 30.8% (n=4) de los pacientes con D-xilosa normal (n= 13) presentaba cuadros de diarrea crónica, datos que pueden ser el resultado de una muestra pequeña de pacientes incluidos para el análisis, por lo cual tampoco se pueden realizar conclusiones específicas a éste respecto.

En el presente trabajo, con el tratamiento antirretroviral potente hubo una disminución en las concentraciones séricas de sTNRF-p75, lo cual puede indicar una normalización de una actividad inmune no específica y no necesariamente el papel del TNF- α en el desgaste. Al igual que en los estudios de Arnalich et. al.^{81,82} y en el de Godfried y cols.⁸³, se observó que las mediciones repetidas de sTNFR-p55 y sTNFR-p75 correlacionan con el curso clínico de la infección por VIH. En este trabajo encontramos que la disminución de las concentraciones séricas de estas citocinas se asocian a una disminución de la pérdida de peso corporal en la mayoría de los enfermos, sin embargo no se demostró asociación alguna entre las concentraciones de sTNFR-p55 o sTNFR-p75 y el estado metabólico, expresado como GER o GER ajustado.

Las concentraciones séricas de leptina mostraron un aumento significativo a partir de la medición basal, lo cual representa un hallazgo paradójico dada la mayor ingestión alimentaria, la cuál fue documentada y demostró ser significativamente mayor en pacientes con síndrome de desgaste bajo TARA. La explicación más probable y de acuerdo con Considine y cols.⁴⁰ es que la leptina es producida en el tejido graso y que la obesidad en humanos es debida a mecanismos centrales que regulan la ingestión alimentaria y el gasto energético en reposo, más que a señalizaciones defectuosas a estos mecanismos centrales mediadas por adipocitos, lo cual sugiere que las personas obesas no son sensibles a la producción endógena de leptina.

En los estudios de Yarashki y cols.⁸⁴, se demostró que las concentraciones circulantes de leptina reflejan de manera directa la masa grasa circulante, aún en pacientes con baja composición corporal grasa, sin embargo, en este estudio la asociación entre las concentraciones séricas de leptina y la masa grasa obtenida por antropometría y por DXA no demostró alguna correlación significativa. Sin embargo una de las principales asociaciones fue la encontrada para la leptina sérica y la carga viral plasmática, la cual fue negativa y significativa, lo cual consideramos un hallazgo importante de nuestro estudio.

Al igual que Arnalich y cols.⁸¹ no se observó relación significativa con las concentraciones de leptina y sTNFR-p55 o sTNFR-p75 y por lo tanto la activación observada en el sistema de TNF- α en pacientes con desgaste no parece afectar las concentraciones séricas de leptina.

Recientemente se han descrito alteraciones metabólicas asociadas al uso de inhibidores de proteasa^{85,86,87,88} de las cuales, las que se observaron más

frecuentemente en este estudio, fueron la redistribución de la grasa corporal, elevación de lípidos séricos a expensas de colesterol total y colesterol LDL, y una tendencia a la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Estas alteraciones laboratoriales aunque fueron estadísticamente significativas, clínicamente tienen poca relevancia, en ninguno de los pacientes se observó una franca resistencia a la insulina, salvo uno que estaba en el límite para sospecharla, estos indicadores bioquímicos podrían representar un reajuste metabólico que contribuye al aumento de peso y/o mantenimiento de la supresión virológica. En las consultas de seguimiento de estos enfermos, será donde se establezca el papel protagónico de estas alteraciones en la génesis de complicaciones metabólicas (v. gr. diabetes mellitus o aterosclerosis). El seguimiento por seis meses en el presente estudio, fue una limitante para observar otras alteraciones crónicas asociadas al uso de inhibidores de proteasa, aunque algunas de ellas se encontraban ya presentes al término del tratamiento. Las reacciones adversas a drogas no fueron importantes, incapacitantes o diferentes a los informes previos en la literatura^{85,86} y respondieron de manera significativa a la terapia estándar.

Las concentraciones séricas de cortisol se modificaron muy poco a lo largo del tratamiento, pero también esto fue condicionado por un número pequeño de pacientes estudiados.

Un punto importante del estudio es el hecho de que algunos enfermos (n=5) recibieran tratamiento con saquinavir cápsula dura, que en ese entonces se utilizaba con frecuencia en el esquema TARAA prescrito en hospitales de seguridad social. El 60% (n=3) de los tratados con saquinavir fallaron al tratamiento y sólo 10% (n=1) de los que recibieron indinavir o nelfinavir tuvieron falla virológica. Esta baja tasa de respuesta a saquinavir cápsula dura es la explicación para la diversidad observada en los cambios de carga viral y permitió hacer correlaciones entre cambios en esta variable y los parámetros estudiados.

Otra limitante del estudio fue el hecho de no haber utilizado un grupo control. Sin embargo, como se especifico antes, esto no fue posible por fundamentos éticos. En un estudio como el nuestro, en donde, se tuvo un solo grupo de pacientes bajo el mismo tratamiento, sabemos que los cambios en el estado nutricional no se pueden atribuir de manera exclusiva al tratamiento antirretroviral triple; sin embargo, de acuerdo a lo que se conoce del síndrome de desgaste, es poco probable que el resto de los cambios hayan sido atribuidos a otros factores externos, a excepción de la dieta, la cuál pudo ser modificada por una serie de factores externos que en ocasiones son difíciles de controlar. Por ésta razón no se indicó dieta uniforme o específica a los pacientes, sin embargo se tuvo un registro dietético cuidadoso para su medición y vigilancia.

Los pacientes incluidos en el presente estudio tienen un seguimiento habitual en la clínica de SIDA del Instituto y hasta el momento todos sobreviven.

17.0. CONCLUSIONES

En conclusión, los pacientes con síndrome de desgaste relacionado a SIDA que recibieron tratamiento con TARAA en diversos regímenes y que incluyeron un inhibidor de proteasa recuperaron peso significativamente, la mayoría de ese peso corporal fue a expensas de masa grasa, un menor porcentaje a expensas de masa magra y se observó un aumento significativo en la ingestión alimentaria.

La respuesta virológica a las 8 semanas de tratamiento se correlacionó de manera inversa con el aumento de peso a lo largo del estudio.

Durante el seguimiento, el aumento del peso se relacionó de manera no significativa con la ingestión alimentaria.

Existió una gran variabilidad en el gasto energético en reposo en pacientes con síndrome de desgaste y se observaron pocos cambios con la terapia antirretroviral, pero en el presente estudio se debe a que la muestra estudiada es pequeña.

El aumento de peso se relacionó de manera inversa con la disminución en sTNFR-p75. La disminución de las concentraciones séricas de sTNFR-p75, puede representar una normalización de la activación inmune no específica observada en enfermedad por VIH. Se observó que el aumento en las concentraciones de leptina se correlacionaron de manera negativa e inversamente proporcional con la carga viral al final del estudio y estos últimos hallazgos están de acuerdo a informes previos que relacionan la cinética de citocinas en pacientes con pérdida ponderal.

Los pacientes con síndrome de desgaste asociado a SIDA deben ser examinados de manera detallada, para excluir cualquier etiología primaria de la pérdida de peso que condicione disminución de la ingestión alimentaria, infecciones ocultas o neoplasias y se debe instituir la TARAA, lo cual se asocia a restitución del peso corporal y mejoría de la composición corporal, sin la necesidad de otras conductas farmacológicas, nutricionales o de terapia física.

18. 0. REFERENCIAS

1. Schooley RT. *Pathogenesis and clinical manifestations of HIV infection*. In: Rubin RH and Young L, editors. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host* Ed. Plenum Medical, USA, 1994
2. Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R. *Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus*. Nutr Rev 1993, Aug. 51 (8): 226-234.
3. Keusch GT, Thea DM. *Malnutrition in AIDS*. Med Clin North Am 1993, Jul. 77(4):795-814.
4. Babameto G, Kotler D. *Malnutrition in HIV infection*. Gastroenterol Clin North Am 1997, Jun.26 (2): 393-413.
5. CDC. *Revision Of The CDC Surveillance Case Definition For Acquired Immuno Deficiency Syndrome MMWR* 1987; 36: 31
6. Luder E, Godfrey E, Godbold J, Simpson DM. *Assessment of nutritional, clinical and immunologic status of HIV-infected, inner city patients with multiple risk factors*. J Am Diet Assoc 1995, Jun. 95 (6):655-660.
7. Strawford a, Hellerstein M. *The etiology of Wasting in the Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Seminars in Oncology. 25(2), 1998: 76-81.
8. Macallan DC, Noble C, BaldwinC, Jebb SA, Prentice AM, Coward WA, McManus TJ, Griffin GE *Weight Loss in Acquired immuno-deficiency syndrome: Wasting or Wanting not*. Gastroenterology 110(4), 1996: 1316-1317.
9. Risser JM, Rabeneck L, Foote LW. *Prevalence of wasting in men infected with human immunodeficiency virus seeking routine medical care in an outpatient clinic*. J Am Diet Ass 1995, Sep. 95 (9): 1025-1026.
10. Sawyer MB, Valdespino G. JL, Garcia G. ML, Del Rio ZA, Loo ME, Magis-Rodríguez C, Salcedo-Alvarez RA. *Epidemiología del SIDA/VIH en México Salud Publica Mex 1995, 37: 520-4*
11. del Rio-Chiriboga C, Tellez-Gomez, Orzechowski Rallo A, Alanis-Ortega A *The Spectrum Of HIV Infection In Patients Seen At A Private Hospital In Mexico City: 115 Patients Seen From 1984 To 1990*. Arch Med Res 1996 27:201-4
12. Kotler DP, Tierney AR, Wang J; *Magnitude of body cell mass depletion determines the timing of death from wasting in AIDS*. Am J Clin Nutr 1989, 50:444.
13. Sorkin JD, Bolton PA, Greenblatt Jm Sithisarankul P, Vlahov D, Graham NM. *Age, gender, and other predictors of the wasting syndrome among HIV-1 infected injecting drugs users*. Epidemiology 1995, Mar. 6(2):172-177.
14. Guenter P, Muurahainen N, Simons G; *Relationships among nutritional status, disease progression and survival in HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr 1993, 6:1130.
15. Wilson IB, Cleary PD. *Clinical predictors of functioning in persons with acquired immunodeficiency syndrome*. Med Care 1996, Jun. 36(4):610-623
16. Goedert JJ. *Prognostic markers for AIDS*. Ann Epidemiol 1990, Dec. 1 (2): 129-139.
17. Graham NM, Munoz A, Bacellar H, Kingsley LA, Visscher BR, Phair JP. *Clinical factors associated with weight loss related to infection with human immunodeficiency virus tipe-1 in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Am J Epidemiol 1993, Feb. 137 (4): 439-446.

18. Hellerstein MK. **Nutritional and Endocrine Consequences of HIV Infection.** In: Rubin RH, Young LS. Clinical Approach to Infection in the Compromised Host *Third ed.* Plenum Medical pp:194-205.
19. Danoff A. **Endocrinologic Complications of HIV Infection.** Med Clin North Am. 1996, Nov. 80(6):1453-1469.
20. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shinenaga JK, Jensen P, Feingold KR: **Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Clin Nutr 1992; 55:455-60
21. Melchior JC, Raguin G, Boulrier A, Bouvet E, Rigaud D, Matheron S, Casalino E, Vilde JL, et al **Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections.** Am J Clin Nutr 1993, May. 57(5): 614-619.
22. Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Jebb SA, Prentice AM, Coward A, et al **Energy Expenditure And Wasting In Human Immunodeficiency Virus Infection.** N Eng J Med 1995, 333: 83
23. Macallan DC, NobleC, Baldwin C, Foskett M, McManus T, Griffin GE. **Prospective analysis of patterns of weight change in stage IV human immunodeficiency virus infection.** Am J Clin Nutr 1993, Sep. 58(3): 417-424.
24. Hommes et. Al. **Hypermetabolism in latent HIV infection.** Am J Clin Nutr, 1991. 4:311-315.
25. Kotler DP, Tierney AR, Brenner SK, **Preservation of short-term energy balance in clinical stable patients with AIDS.** Am J Clin Nutr 1990; 51: 7-13
26. Buurman WA, Enderit E, Hommes MJT, Romijn JA, Godfried JKM, Sauerwein HP, et. al. **Increased resting expenditure in human immunodeficiency virus-infected men.** Metabolism 1990, Nov. 39 (11): 1186-1190
27. Melchior JC, Salmon D, Rigaud D, Leport C, Bovet E, Detruichis P, et al. **Resting energy expenditure is increased in stable, malnourished HIV-infected patients.** Am J Clin Nutr 1991, Feb. 53(2):437-441.
28. Moldawer L L, Sattler F R. **Human Immunodeficiency Virus-Associated Wasting and Mechanisms of Cachexia Associated With Inflammation.** Semin Oncol 25 (1 Suppl 1) Feb, 1998: pp73-81.
29. Beutler Bruce, Cerami Anthony Cerami. **Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin.** Nature 320(17), 1986:584-588.
30. Argilés J M, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ **Journey from cachexia to obesity by TNF** FASEB J 11, Aug, 1997: 743-751.
31. Spiegelman BM, Hotamisligil G S. **Through Thick and Thin: Wasting, Obesity and TNF.** Cell 73, May 1993: 625-627.
32. Tracey KJ, Cerami Anthony. **Metabolic Responses to Cachectin/TNF. A Brief review.** Ann NY Acad Scie 1990, S:87:325-331.
33. Larrick J W, Wright Susan C. **Cytotoxic mechanism of tumor necrosis- α** FASEB J, 4: Nov 1990: 3215-3223.
34. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK. **Circulating interferon α levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Med 1991; 90: 154-62
35. **Regulation of tumor Necrosis Factor- α Production: Basic Aspects and Pharmacological Modulation. Editorial.** J Rheum 1996, Mar 23(3) 416-419.

36. Landman D, Sarai S, Sathe SS. **Use of pentoxifylline therapy for patients with AIDS-related wasting: pilot study.** Clin Infect Dis 1994, Jan. 18 (1): 97-99.
37. J. Reyes-Terán G, Pasquetti A., Arroyo-Figueroa H. Ruiz-Palacios GM, Sierra-Madero J, Calva M JJ **Effects of thalidomide on HIV associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.** AIDS 1996. 10:1501-1507.
38. Flier J.S., Mantzoros C.S., Moschos S, Avramopoulos Y, Kaklamani V, Liolios A: **Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans** J Clin Endoc Metab 1997, 82 :3408-3413
39. Grunfeld C, Pang M, Shigenaga JK, et al: **Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome.** J Clin Endoc Metab 1997, 81:4342-6
40. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephen TW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al **Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations In Normal-Weight And Obese Humans** N Engl J Med 1996; 334: 292-5
41. Kotler Donald P. **Human Immunodeficiency Virus Related Wasting: Malabsorption syndromes** Seminars in Oncology. 25(2), 1998:70-75
42. Clayton F, Clayton CH. **Gastrointestinal Pathology in HIV-infected patients.** Gastroenterol Clin North Am. 1997, Jun. 26: 2191-239.
43. Ehrenpreis DE, Gulino SP, Patterson BK, Craig RM, Yokoo H, Atkinson AJ Jr. **Kinetics of D-xylose absorption in patients with human immunodeficiency virus enteropathy.** Clin Pharmacol Ther 1991, Jun. 49 (6):632-640.
44. Ehrenpreis DE, Ganger DR, Kochvar GT, Patterson BK, Craig RM. **D-xylose malabsorption: characteristic finding in patients with the AIDS wasting syndrome and chronic diarrhea.** J Acquir Immune Defic Syndr 1992, Oct. 5 (10): 1047-1050.
45. Shils MR, Olson JA, Shike M. **Modern nutrition in health and disease.** 8a. edición. Filadelfia: Lea&Febiger, 1994: 72-87
46. Pasquetti A, **Composición corporal.** Nutrición Clínica 1998, 1:21-4
47. Koch J. **The Role of Body Composition Measurements in Wasting Syndromes.** Seminars in Oncology. 25(2), 1998:12-19.
48. Heshka S, Kehayias J, Heymsfield SB, Wang J, Pierson R. **Dual-photon absorptiometry: comparison of bone mineral and soft tissue mass measurements in vivo with established methods.** Am J Clin Nutr 1989; 49:1283-9.
49. Paton NI, Macallan DC, JebbSA, Noble C, Baldwin C, Pazianas M, Griffin GE. **Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS.** J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, Feb. 14 (2): 119-127.
50. Kotler DP, Wang J, Pierson RN: **Studies of body composition in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Clin Nutr 1985, 42:1255.
51. Harris J, Benedict F, **A Biometric Study of Basal, Metabolism in Man** Washington D.C: Carnegie Institution, 1919:40-4 (publication 279)
52. Weir JB. **New method for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism** J Physiol 1949, 109: 1-9
53. Chodakewitz JA, Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, et al. **A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less.** N Engl J Med 1997, Sep. 337 (11): 725-733.
54. Chodakewitz JA, Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron J, González Ch, et. al. **Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human**

- immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy.** N Engl J Med 1997, Sep. 337(11): 734-740.
55. Carpenter Ch, Cooper D., Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsh MS, et. al. **Antiretroviral therapy in adults. Updated Recommendations of the International AIDS-Society-Usa Panel.** JAMA. 283 (3) , 2000: 381-390.
 56. Sherer Renslow. **Current Antiretroviral Therapy and Its Impact on Human Immunodeficiency Virus Related Wasting.** Seminars in Oncology. 25(2), 1998: 92-97
 57. Muuranhainen N, Mulligan K. **Clinical Trials Update in Human Immunodeficiency Virus Wasting.** Seminars in Oncology. 25(2), 1998:104-111
 58. Wanke Christine. **Single-Agent/Combination Therapy of Human Immunodeficiency Virus Related Wasting.** Seminars in Oncology. 25(2), 1998: 98-103
 59. Corcoran C, Grinspoon S. **Treatments For Wasting In Patients With The Acquired Immunodeficiency Syndrome.** N Engl J Med 1999, 340: 1740-50
 60. Nemechek PM, Polsky B, Gottlieb MS. **Treatment Guidelines For HIV Associated Wasting** Mayo Clin Proc 2000,75: 386-94
 61. Wanke C: **Single-Agent/Combination Therapy of Human Immunodeficiency Virus Related Wasting.** Semin Oncol 1998, 25(Suppl 6): 98-103
 62. Mulligan K. **Energy expenditure in Human Immunodeficiency Virus Infection** N Engl J M 336(1), 1997:70-71, Letter
 63. Roche. HIV-1 Antigen Microelisa system Organon Teknika. **Virology manual 1997;** 1:200-5
 64. Roche. AMPLICOR MONITOR para VIH. **Manual para la determinación de cargas virales** 1996; 1-18
 65. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur A, Arroyo P. **Nutriología Clínica México.** Editorial Médica Panamericana, 1995; 470-489
 66. Lohman TG, Roche A, Martorell R. **Anthropometric Standardization Reference Manual.** Illinois: Abridged Edition, 1988: 36-69
 67. Dupont WD, Plummer WD. **Power and Sample Size Calculations.** Controlled Clinical Trials 11, 1990: 116-128.
 68. Muñoz M, Chávez V, Roldan JA, Ledesma JA, Mendoza E, Pérez-Gil R. **Tablas De Valor Nutritivo De Los Alimentos De Mayor Consumo En México.** Edit Pax-México
 69. Raboud JM, Montaner JSG, Rae S, Conway B, Singer J, Schechter MT. **Issues in the Design of Trials of therapies for Subjects with Immunodeficiency Virus Infection that Use Plasma RNA Level as an Outcome.** J Infect Dis (175) 1997, 576-582.
 70. Parisen C, Gelinas MD, Cossette M. **Comparison of Anthropometric measures of men with HIV: asymptomatic, symptomatic, and AIDS.** J Am Diet Assoc 1993, Dec. 93(12): 1404-1408.
 71. Campbell MJ, Gardner MJ . **Calculating confidence intervals for some non-parametric analyses** Br Med J 1988, 296 : 1454-1456.
 72. **1999 USPHS/IDSA Guidelines For The Prevention Of Opportunistic Infections In Persons Infected With Human Immunodeficiency Virus.** U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America MMWR 1999, 48 (RR10):1-59,61-6

73. **From The Centers For Disease Control And Prevention. 1993 Revised Classification System For HIV Infection And Expanded Surveillance Case Definition For AIDS Among Adolescents And Adults** JAMA 1993, 269: 729-730
74. Mulligan K, Bloch AS. **Energy Expenditure and Protein Metabolism in Human Immunodeficiency Virus Infection and Cancer Cachexia.** Seminars in Oncology. 25(2), 1998: 82-91
75. Carbonnel F, Maslo C, Beaugerie L, Carrant F, Wirbel E, Aussel C: **Effect of Indinavir on HIV-related wasting.** AIDS 1998, 12: 1777-1784
76. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Wang E, Hubbard J, Schoenfeld D, Anderson E, et al. **Determinants Of Increased Energy Expenditure In HIV-Infected Women.** Am J Clin Nutr 1998, 68: 720-5
77. Westerterp KR, Jonkers CF, Prins JM, Saverwein HP. **Total energy expenditure in human immunodeficiency virus infected men and healthy controls** Metabolism 1997, 46: 1324-6
78. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, Roubenoff R, Sherwood LG, Skolnik PR: **Elevated resting energy expenditure among HIV seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy.** AIDS 1999, 13: 1351-7
79. Ehrenpreis ED, Ganger DR, Kochvar GT, Patterson BK, Craig RM. **D-xylose malabsorption: characteristic finding in patients with the AIDS wasting syndrome and chronic diarrhea.** J Acquir Immune Defic Syndr 1992, 5 (10): 1047-1050
80. Ehrenpreis ED, Gulino SP, Patterson BK, Craig RM, Yokoo H, Atkinson AJ Jr. **Kinetics of D-xylose absorption in patients with human immunodeficiency virus enteropathy.** Pharmacol Ther 1991, 49: 632-640
81. Arnalich F, Martinez P, Hernanz A, Gonzalez J, Plaza MA, Montiel C, Pena JM, Vazquez JJ. **Altered concentrations of appetite regulators may contribute to the development and maintenance of HIV – associated wasting** AIDS 1997, 15: 1129-34
82. Arnalich F, Martinez-hernandez PL, Montiel C, Hernanz A, Gonzalez-garcia J, Madero R, et al **Plasma leptin levels in AIDS-associated wasting.** Int Conf AIDS 1998, 12: 1165 (abstract no. 60898)
83. Godfried MH, Romijn JA, van der Poll T, Weverling GJ, Corssmit EP, Endert E, Eeftink JK, Sauerwein HP. **Soluble receptors for tumors necrosis factor are markers for clinical course but not for major metabolic changes in human immunodeficiency virus infection** Metabolism 1995, 44: 1564-9
84. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Horgan MM, Powderly G, Santiago JV, Landt M: **Serum Leptin concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Infected men with low adiposity.** Metabolism 1997, 46: 303-5
85. Carr A, Cooper DA: **Adverse effects of antiretroviral therapy.** Lancet 2000; 356: 1423-30
86. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA: **Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease inhibitor associated lipodistrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study.** Lancet 1999, 353: 2093-99
87. Viraben R, Aquilina C: **Indinavir-associated lipodystrophy.** AIDS 1998, 12: F37-F39
88. Carr A., Samaras K., Burton S., Law M., Freund J., Chisholm D.J., Cooper D A. **A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.** AIDS 1998, 12: F 51-8

Anexo

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO 1
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCIÓN: A usted se le ha diagnosticado síndrome de desgaste relacionado al Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (S.I.D.A.) que podría condicionar un curso desfavorable para su enfermedad de base. En el síndrome de desgaste existe disminución del peso corporal de manera rápida y progresiva, así como la aparición de diferentes marcadores de desnutrición.

PROPÓSITO: El propósito de este estudio es conocer si el tratamiento antirretroviral con tres fármacos tiene relación con los cambios en la carga viral del virus de inmuno deficiencia humana (V.I.H.) y a su vez con los diferentes marcadores de desnutrición, en un período de 24 semanas de seguimiento estricto.

PROCEDIMIENTOS: Debido a su enfermedad existen indicaciones clínicas claras para que se le haga una historia clínica y examen físico y algunos exámenes de sangre y orina. Con fines de este estudio se harán además, estudios de gabinete como: densitometría ósea, calorimetría indirecta y se le solicitará el registro minucioso (mediante un cuestionario) de la ingestión alimentaria por día en los períodos de seguimiento señalados en el estudio. La finalidad de todo ello es describir el efecto del tratamiento antirretroviral con triple esquema sobre la pérdida de peso y el efecto del tratamiento con tres fármacos inhibidores de la replicación del VIH. No se usará ningún tratamiento experimental ni recibirá usted tratamiento con fármacos inertes (placebos).

RIESGOS POTENCIALES: Los riesgos no son mayores a los que implica comúnmente la toma del tratamiento antirretroviral con tres fármacos en cualquier paciente que los requiere como tratamiento para su infección y podrían incluir: anemia, baja de leucocitos, alteraciones del funcionamiento del hígado, del páncreas, de los nervios periféricos y predisposición para formación de cálculos en las vías urinarias. No se contempla compensación alguna para usted en caso de existir complicaciones por el tiempo que dure el estudio. Ningún enfermo aún fuera de este estudio está exento de poder presentar estas complicaciones y en caso de presentarlas y no ser graves ameritará modificación del tratamiento o en caso de ser graves tendrá que salir del grupo de estudio. Si usted presentara complicaciones por el uso de los antirretrovirales y estas complicaciones tienen tratamiento, el estudio cubrirá los gastos de dichas complicaciones.

BENEFICIOS POTENCIALES: El beneficio cercano es que usted recibirá atención médica que incluye los exámenes de laboratorio habituales para su seguimiento sin costo alguno, durante el período de 24 semanas, la información que se obtenga puede mejorar el conocimiento médico y ayudar en un futuro a pacientes con su misma enfermedad.

CONTACTOS PARA PREGUNTAS: Si tiene alguna pregunta en relación con este estudio puede contactarse con el Dr. José Luis López Zaragoza del Departamento de Medicina Interna al teléfono 573.73.33 ext.: 5056 ó al radio: 1.71.52.98 (enviar mensaje directo) o con el Dr. Juan Sierra Madero, investigador de este estudio al 5.73.73.33 ext.: 2420 . Si tiene cualquier duda en relación con sus derechos como sujeto de investigación puede contactar al Dr. Guillermo Robles, presidente del Comité de Investigación en Humanos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" al 5.73.73.33 ext. 2710.

CONFIDENCIALIDAD: Ninguna persona con excepción de los investigadores de este estudio sabrá de su participación en este estudio. No se hará ningún informe con su nombre acerca de los resultados estudio.

PARTICIPACION VOLUNTARIA: Se ha solicitado a usted que participe en ésta investigación de manera voluntaria y nos dé una aceptación por escrito. Si usted decide no participar o retirarse en cualquier momento, esto no afectará la atención médica a la que tiene derecho en esta institución. Las pruebas de laboratorio y gabinete que deriven de este estudio se le practicarán sin costo alguno.

Mediante la firma de esta carta de consentimiento, doy a entender que he leído o me han leído ésta información. La información se refiere a este estudio de investigación. Todas mis preguntas han sido contestadas y yo he entendido la información. Deseo participar en el estudio y nadie me está obligando a ello:

Paciente: _____

Fecha: _____

Testigo 1

Testigo 2

investigador