

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE LAS
MANIFESTACIONES ENDOCRINOLOGICAS
Y NUTRICIONALES
EN PACIENTES INFECTADOS POR
EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS DOCTORAL
JULIA ALVAREZ HERNANDEZ**

1993

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. Ma Julia Alvarez Hernández, titulado: "ESTUDIO PROSPECTIVO DE LAS MANIFESTACIONES ENDOCRINOLOGICAS Y NUTRICIONALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA", dirigido por el Prof. Dr. D. Amador Schüller y codirector Dr. E. Bouza, este Departamento dá su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

24 de mayo 1993

El Director del Departamento



Fdo.: _____

(fecha y firma)

Prof. A. Schüller

CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA

FERRAZ, 19 - TELÉFONO 247 33 19

MADRID - 8

El Dr D. Amador Schüller Pérez, Profesor Emérito del Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado " Estudio Prospectivo de las Alteraciones Endocrinológicas y Nutricionales en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana", realizado por Dña Julia Alvarez Hernandez, Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense, se ha llevado a cabo bajo mi dirección, y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como Tesis para aspirar a la obtención del Título de Doctor en Medicina.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

PROF. A. SCHÜLLER
Ferraz, 19
MADRID - 8

Prof. Amador Schüller Pérez

Madrid 23 de Mayo de 1993



El Dr. D. Emilio Bouza Santiago, Profesor-Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General "Gregorio Marañón" y Profesor Asociado de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Estudio Prospectivo de las Alteraciones Endocrinológicas y Nutricionales en Pacientes Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana." realizado por Dña Julia Alvarez Hernández, Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense, se ha llevado a cabo bajo mi coodirección y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor en Medicina.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del profesor Emilio Bouza Santiago, con un trazo horizontal extendido a la izquierda.

Prof. Emilio Bouza Santiago

Madrid 23 de Mayo de 1993.

DEDICATORIA

A JUANJO, MARIA Y MARTA, porque siempre están conmigo, son "lo mejor que me ha pasado", y realmente lo más importante para mi.

Y a mis padres y hermana. En especial a mi madre, la mujer que me enseñó con su ejemplo de vida, que el servicio a los demás es el mejor camino para conseguir la felicidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor A. Schüller Pérez, mi maestro. Por su ejemplo como persona y como médico. Por el tiempo que ha dedicado a la dirección de esta tesis, y sus, siempre, oportunas consideraciones. Pero sobre todo por su dedicación al enfermo y a la enseñanza de la medicina. Los que le queremos, siempre hemos intentado imitar la imagen de "ése médico", que sabe combinar el rigor científico, con una actitud de acercamiento al sufrimiento humano en la enfermedad, para transmitir un aliento de esperanza. Gracias Don Amador por confiar en mí .

Al Profesor E. Bouza de Santiago, por su profesionalidad y escrupulosa dedicación en la dirección de esta tesis. Por su ejemplo de entrega y tesón permanente. Por enseñarme a vencer con ilusión los escollos que se encuentran en el camino, y por permitirme recuperar el tiempo perdido e incluirme entre "su gente". Gracias Emilio por creer en mí.

Al Dr. J. Salmeron por su amistad y ejemplo de trabajo. Porque ahora y siempre es docente conmigo. Gracias por su cariño e ideas sin ellas no hubiera llegado a buen puerto este barco. Gracias Juan.

Al Dr. A. García Almansa "in memoriam" por su siempre vivo ejemplo de sencillez y humildad desde el saber científico. Sólo los hombres sabios como él, son capaces de explicar los mecanismos más complicados de la fisiología humana, para hacerlos accesibles al conocimiento de todos. Su ejemplo y dedicación permitió que algunas personas nos interesáramos por el estudio de la "Nutrición". Gracias Abraham.

A la Dra P. García Peris por compartir momentos importantes, profesionales y personales difíciles para las dos, antes, durante y después del desarrollo de esta tesis. Gracias Pilar.

Al Dr. M. León por su ayuda siempre desinteresada en este trabajo, su crítica constructiva e ilustrada, y por ser uno de mis amigos que se prestaron como control del estudio. Gracias Miguel.

Al Dr. A. Nuñez por su colaboración desinteresada en mi lucha titánica con la estadística. Gracias Antonio.

A los Dres E. Mancheño, N Lazareno, y E Muñoz, y al personal auxiliar de los Laboratorios de Bioquímica y Radioinmunoanálisis, por su colaboración en las determinaciones bioquímicas, hormonales y lipídicas respectivamente.

Al Dr. JM. Zabay por su desinteresada actitud al realizar los estudios de población linfocitaria que precisaba este trabajo.

A Javier, Mercedes, Pilar, Laura y en su nombre a todos los miembros de la Sección de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital General Gregorio Marañón donde he realizado mi labor asistencial simultáneamente al desarrollo de este trabajo. Gracias por vuestra ayuda prestada cotidianamente.

Al Servicio de Endocrinología del Hospital General Gregorio Marañón, en especial al Dr. B. Moreno, porque junto con los demás miembros del Servicio, me iniciaron en el camino de la endocrinología, y confiaron en mí trabajo siempre.

A los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón por sus enseñanzas, y sobretodo por hacerme sentir uno más del grupo de personas, que intentan hacer algo útil por estos enfermos difíciles, y a veces evitados. Gracias a las Dras Miralles, Rodríguez, Díaz y Muñoz y a los Dres Moreno, Parras, Cosín, y Pérez Tascón y en nombre de ellos a todos los miembros del Servicio de Microbiología, y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Al Hospital Príncipe de Asturias, a la Dra. Bernal y a la actual Dirección del Centro, porque confiaron en mí, me dieron y me dan la oportunidad de desarrollar un proyecto ilusionante, que cada día es más realidad.

A Sebastian y Arturo por su ayuda siempre entrañable e incondicional. Por no dudar en dedicar parte de su tiempo en enseñarme a manejar programas gráficos. Gracias.

A Marivi, Julio, Flor, Miguel, Gonzalo, Miguel Angel, Jose, Jesús, Mercedes, Javier y Juanjo porque sólo por amistad se entiende, que hayan sido capaces de colaborar con este proyecto como sujetos controles. Gracias a todos por vuestra entrega que refleja la generosidad de la amistad verdadera. Sin vuestra ayuda este trabajo nunca hubiera conseguido llegar a su fin. Gracias Amigos.

A todos los pacientes que se prestaron a la realización del estudio, porque con su confianza en nosotros nos ilusionaron por un bien común, "el conocimiento íntimo de los problemas de su enfermedad".

A Maribel por su trabajo silencioso día a día, ha permitido que dedicara más tiempo al desarrollo de este estudio.

A toda mi familia y a los amigos que como Luis, Piedad, Charo, Mara y M^a Luz me han demostrado su apoyo incondicional día a día. A todos Gracias.

Por último a Juanjo, María y Marta les pido perdón por el tiempo que he dejado de vivir con ellos durante la dedicación de esta tesis. Gracias por vuestro esfuerzo compartido. Y gracias por saber perdonar mis errores en silencio.

INDICE

	Página
I... INTRODUCCION	1
I.1.- RECUERDO HISTORICO	4
I.2.- AGENTE ETIOLOGICO	8
I.3.- EPIDEMIOLOGIA:	
I.3.1. - Características demográficas	10
I.3.2. - Grupos de riesgo	14
I.3.3. - Prevalencia e incidencia	20
I.3.4. - Mortalidad	22
I.3.5. - Vías o modos de transmisión	24
I.4.- EL SIDA EN ESPAÑA	27
I.5.- MANIFESTACIONES CLINICAS:	
I.5.1.- Definición y patocronia de la infección	30
I.5.2.- Manifestaciones Hematológicas	37
I.5.3.- Síndrome Constitucional	39
I.5.4.- Manifestaciones Digestivas	40
I.5.5.- Manifestaciones Renales	44
I.5.6.- Manifestaciones Pulmonares	46
I.5.7.- Manifestaciones Neurológicas	49
I.5.8.- Manifestaciones Musculoesqueléticas	52
I.5.9.- Manifestaciones Neoplásicas	53

I.6.- MANIFESTACIONES ENDOCRINOLOGICAS Y NUTRICIONALES:

I.6.1.- ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS	55
I.6.1a.- Hipotálamo-hipofisis	57
I.6.1b.- Tiroides	59
I.6.1c.- Suprerenal	62
I.6.1d.- Gonadas	65
I.6.2.- ALTERACIONES METABOLICAS.	
I.6.2a.- Metab. Hidrocarbonado	67
I.6.2b.- Metab. Lipídico	69
I.6.2c.- Metab. Proteíco	71
I.6.2d.- Metab. Iónico y Fosfocálcico	74
I.6.3.- ALTERACIONES NUTRICIONALES	76
I.6.3a.- Alter. nutricionales específicas	77
I.6.3b.- Patogenia de la malnutrición	82
I.6.3c.- Soporte nutricional	84
II... JUSTIFICACION	89
III...OBJETIVOS	91
IV.. MATERIAL Y METODOS	94
IV.1.- MECANICA DE TRABAJO	95
IV.2.- PROTOCOLO DE ESTUDIO	98
IV.2.1.- Datos generales	98

IV.2.2.- Valoración nutricional	107
IV.2.3.- Valoración hormonal	113
IV.3.- PROTOCOLO DE LABORATORIO	119
IV.3.1.- Determinación de CD4/CD8	119
IV.3.2.- Parametros nutricionales	119
IV.3.3.- Determinaciones Hormonales	119
IV.4.- ANALISIS DE RESULTADOS	124
V... RESULTADOS	128
V.1.- EDAD Y SEXO	129
V.2.- CARACTERISTICAS DE LA INFECCION HIV	129
V.3.- PARAMETROS INMUNOLOGICOS	135
V.4.- PARAMETROS ANTROPOMETRICOS	136
V.5.- PROTEINAS VISCERALES	140
V.6.- MINERALES, ELEMENTOS TRAZA Y VITAMINAS	142
V.7.- ALTERACIONES LIPIDICAS	146
V.8.- MALNUTRICION	148
V.9.- VALORES HEMATOLOGICOS	149
V.10.- ESTUDIO HORMONAL	150
VI... DISCUSION	163
VI.1.- ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS	167
VI.1.1.- HIPOTALAMO-HIPOFISIS	167
VI.1.2.- TIROIDES	170
VI.1.3.- SUPRARRENAL	172

VI.1.4.- GONADAS	177
VI.2.- ALTERACIONES METABOLICAS	182
VI.2.1.- HIDRATOS DE CARBONO	182
VI.2.2.- LIPIDOS	186
VI.3.- ALTERACIONES NUTRICIONALES	188
VII.. CONCLUSIONES	197
VIII. BIBLIOGRAFIA	202
IX.. TABLAS Y FIGURAS	225

INTRODUCCION

I. INTRODUCCION.

"... El contacto con quien sufre una enfermedad supuestamente misteriosa tiene inevitablemente algo de infracción; o peor, algo de violación de un tabú."

Susan Sontag

Hasta hace una década era creencia general, que las enfermedades infecciosas habían dejado de constituir una amenaza para el mundo desarrollado. Los nuevos desafíos a los sistemas de salud pública vendrían de la mano de las agresiones no infecciosas, como el cáncer, las cardiopatías y/o las enfermedades de tipo degenerativo (Gallo RC y Montagnier). Contra todo pronóstico, la sociedad de los años 80 comienza a ser testigo de la epidemia, de una nueva entidad clínica devastadora, en la que los pacientes muestran una severa disregulación del sistema inmune. Esta enfermedad aparecía de una forma adquirida, y les hacía susceptibles a la combinación de infecciones oportunistas y neoplasias, siendo denominada como SIDA, siglas que corresponden a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (1, 2, 3, 4).

Este nuevo cuadro clínico, ha dejado al descubierto vulnerabilidades ocultas de la condición humana, tanto biológicas como sociales. Según Harvey V Fineberg, decano de la Escuela de SALUD pública de Harvard, "el SIDA es una afección moderna que por su relación con la sexualidad, la sangre, las drogas, y la muerte evoca temores e inhibiciones profundas del ser humano". Este autor se refiere al síndrome como "Una epidemia fomentada por los cambios de las costumbres sociales y del estilo de vida que caracterizan la segunda mitad del siglo XX: la urba-

nización en Africa, los movimientos occidentales de conciencia y liberación homosexual, el desarrollo de tecnologías que permiten conservar y transportar los factores de coagulación de la sangre para los hemofílicos y el moderno transporte aéreo " (5).

Por las peculiaridades epidemiológicas de la afección, que mas adelante analizaremos se trata de una enfermedad con serias dimensiones sociales a nivel de la opinión publica, reclamando información y soluciones a los órganos de gobierno de todo el mundo. Todos los grupos de trabajo y de las organizaciones internacionales de salud apuntan la necesidad de proporcionar una atención humanitaria, generosa y eficaz a las personas afectadas, e insisten en impedir que la enfermedad siga propagándose entre la población, poniendo en conocimiento las formas de contagio para que puedan ser evitadas y dedicando esfuerzos económicos y personales, en los proyectos de investigación científica capaces de posibilitar medidas de prevención, aproximación diagnóstica y terapéutica mas eficaces (6, 7).

¿Acentuará el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida la tensión entre las concepciones moralistas y pragmáticas en materia de conducta y de salud?, o ¿suscitará el SIDA una entrega altruísta entre los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud, o rehuirán los agentes de salud a "los sidosos" buscando otros ámbitos de trabajo? (8, 9, 10, 11, 12).

Cierto es que el virus esta convirtiendo nuestro mundo en un lugar distinto y probablemente nuestra respuesta configurará nuestra nueva sociedad.

I.1.- RECUERDO HISTORICO

El comienzo de la historia de la enfermedad que posteriormente se llamaría SIDA, se remonta a finales de 1980, y mediados de 1981 en EE.UU. En esta época el Centro de Control de Enfermedades de ATLANTA (CDC), emite un informe donde llama la atención sobre un síndrome desconocido hasta entonces. Una serie de varones jóvenes, de raza blanca, homosexuales, y habitantes de Nueva York, Los Angeles y San Francisco presentaban un cuadro de inmunodeficiencia adquirida, con alteración de la inmunidad celular que les provocaba infecciones respiratorias por microorganismos poco habituales y tumores poco frecuentes como el angiosarcoma de Kaposi (13, 14). Este era un cuadro semejante al descrito en pacientes con enfermedades malignas y/o sometidos a tratamientos de inmunosupresión. Pero desconocido en pacientes sin tales factores de riesgo.

El cuadro descrito por el contrario, ocurría en homosexuales previamente sanos, con cierta relación entre sí y se caracterizaba por la presencia de neumonía por *Pneumocystis carinii*, Sarcoma de Kaposi o una combinación de ambos. Ambas entidades eran bien conocidas de los clínicos, pero en circunstancias muy diferentes. La neumonía por *Pneumocystis carinii* como un cuadro rápidamente evolutivo en enfermos con grave compromiso inmunitario y el angiosarcoma de Kaposi como un tumor muy poco frecuente, propio de la edad avanzada, generalmente limitado a la piel y de muy lenta progresión.

Todas estas comunicaciones oficiales, llevaron a que en Mayo de 1981 Gottlieb et al, publicaron un trabajo que titularon "Comunicación de una nueva inmunodeficiencia celular adquirida" (15), a partir del cual se inicia la difusión cien-

tífica del cuadro.

En 1982 El Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta emitió la primera definición de la nueva enfermedad que decía así: " Presencia de una enfermedad, fiablemente diagnosticada, que predice razonablemente la presencia de un defecto de la inmunidad celular, en ausencia de cualquier otra causa de inmunodeficiencia o disminución de resistencia que esté asociada con la presentación de dicha enfermedad". Dicha definición fue rápidamente adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la mayoría de las naciones.

La epidemia dejó pronto de estar circunscrita a homosexuales para presentarse también en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), individuos receptores de transfusiones, hemofílicos, parejas sexuales de pacientes o hijos de los mismos.

Todos los pacientes presentaban ineludiblemente una merma en las células T, y más concretamente de la subserie T4, lo que les hacía susceptibles a patógenos fácilmente controlables por un sistema inmunológico normal.

Diversas teorías fueron barajadas en aquel momento para explicar la enfermedad, siendo las más populares las que sostenían el papel responsable del esperma (exposición crónica por aloantígenos de esperma o la utilización en homosexuales de drogas euforizantes destinadas a la relajación anal)(16).

La aparición de casos de SIDA, en otras poblaciones tales, como hemofílicos y receptores de hemoderivados, junto a la forma de aparición de los casos y su difusión hizo pensar, rápidamente, en un agente infeccioso como responsable de su etiología. La utilización de la ultrafiltración en la preparación de hemoderivados sugirió pronto que se tratase de un virus (17).

Entre 1983 y 1984, dos grupos de trabajo monopolizan definitivamente el hallazgo del agente causal del SIDA. Por un lado, el grupo francés del Instituto Pasteur cuya cabeza visible fue Luc Montagnier y por otro, el grupo del Instituto Nacional de la Salud de EEUU liderado por Robert Gallo. Ambos llegaron a la conclusión de que se trataba de un agente nuevo miembro de una conocida familia, los retrovirus, agentes caracterizados por la presencia de una enzima (la transcriptasa inversa) capaz de copiar el genoma RNA vírico en DNA integrable en el genoma celular (18). El virus, inicialmente denominado Virus Asociado a la Linfadenopatía (LAV) por el grupo francés, y Human T Lymphotropic Virus III (HTLV III), por el grupo americano fue reconocido como el mismo agente y denominado, por consenso, como Human Immunodeficiency Virus (HIV) (19).

En 1985, las investigaciones procedentes hacen posible la introducción de pruebas diagnósticas para la detección de anticuerpos frente a HIV, lo que permite, por primera vez atisbar la magnitud del problema al comprobar que la definición previa de SIDA englobaría solamente a una pequeña proporción de los infectados (20).

En el mismo año, la bióloga portuguesa MO Santos Ferreira aporta en su entrenamiento en el Instituto Pasteur, unas muestras de sangre de un paciente procedente de Guinea Bissau, ingresado en su hospital de origen, con un cuadro sugestivo de SIDA, del que habían sido negativas las pruebas para la detección de anticuerpos anti LAV/ HTLV III/ HIV.

En esas muestras se describió la presencia de un segundo virus HIV, denominado HIV 2 (18, 21, 22, 23).

El descubrimiento en los macacos de un cuadro clínico similar al SIDA

humano causado por un retrovirus de características parecidas (STLV III), aunque no igual, ha permitido la creación de un modelo experimental tan necesario en esta entidad (24, 25, 26, 27). La procedencia africana de los simios y la explosión epidémica del SIDA en Africa ha permitido todo tipo de especulaciones sobre el origen de la enfermedad, junto con la detección del virus en sueros de archivo de 1959 y 1963 (25, 26).

En el año 86 se inició la que podría denominarse la era terapéutica al introducirse, por un lado, el primer fármaco antiviral capaz de mejorar el sombrío pronóstico de la enfermedad (28). Por otro lado va acumulándose información sobre los tratamientos y las medidas de prevención más adecuadas para el control de las complicaciones infecciosas agudas. En el momento presente entramos en la nueva era cuyas expectativas primordiales se centran en el hallazgo de nuevos fármacos antiretrovirales, y en la combinación de los mismos, para un mayor control del virus del SIDA. La vacuna, una realidad anhelada de tiempo deberá esperar probablemente a ver su realidad plena a las primeras luces del nuevo milenio.

1.2.- AGENTE ETIOLOGICO

Los virus VIH pertenecen a la familia de los RETROVIRIDIAE, subfamilia LENTEVIRINAE. Como antes ya comentamos se conocen dos tipos de virus de la Inmunodeficiencia Humana, VIH 1 y VIH 2. Se cree que ambos derivan de un antecesor común con tropismo por las células T, si bien uno y otro habrían seguido vías evolutivas distintas mucho antes de la eclosión de la pandemia. De ese antecesor común derivarían tres líneas evolutivas: el SIV x, que sería un virus hipotético del que habrían derivado el SIV mac (virus de la inmunodeficiencia de los monos y macacos) y el virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2; otra segunda línea constituida por el SIV agm (virus de la inmunodeficiencia del simio, presente en el mono verde africano, *Cercopithecus aethyops*), y una tercera línea representada por el VIH 1 o virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1. Estos virus como referíamos en párrafos anteriores poseen gran variabilidad genética y antigénica.

Este retrovirus tiene forma esférica, y un diámetro aproximado de 1000 A. Está recubierto por una membrana, formada por dos capas de material lipídico, que procede de la membrana de la célula huésped.

De la membrana sobresalen unas glicoproteínas que poseen 2 componentes; el gp 41 que va de la porción interior a la exterior de la capa lipídica y el gp 120 que sobresale de dicha capa.

El núcleo del virión está formado por las proteínas p 24 y p 18 así como por el RNA del virus y la transcriptasa inversa.

Los virus son parásitos intracelulares y necesitan infectar células para

poderse replicar, sólo transitoriamente pueden encontrarse en el medio extracelular. Cuando el virus HIV entra en contacto con la célula, la subunidad gp 120 interactúa con el receptor T4, por el que tiene especial afinidad. Posteriormente, la membrana forma una vesícula que engloba el virus y lo introduce en su interior. En concreto estos virus muestran un claro tropismo por el receptor CD4 de los linfocitos cooperadores. Pero no son sólo los linfocitos T4 las únicas células diana de los VIH, sino todas aquellas que expresan el antígeno de superficie CD4, como son: las células gliales, los monocitos, y las células de Langerhans de la piel. Una vez producida la unión célula-virus, ya sea a través de receptor CD4 o a través de receptores Fc de las inmunoglobulinas, como presumiblemente ocurre con las células promonocíticas, endoteliales y epiteliales, se fijaría el virus y el genoma vírico se insertaría en el genoma celular, donde se replicaría sirviéndose de la maquinaria celular. Cuando el material genético ya está introducido en la célula, éste puede quedar allí de una forma latente, sometido a influjo del gen regulador (y su proteína p27), o bien entrar en ciclo activo replicándose en virtud a sus genes reguladores tat y rev con sus proteínas p14 y p18, cuando el linfocito se multiplica ante estímulos antigénicos diversos.

1.3.- EPIDEMIOLOGIA.

1.3.1.- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.

Cuando recientemente se cumplieron los 10 primeros años de la epidemia, las cifras acumuladas de infectados por HIV y pacientes con SIDA eran escalofriantes (29, 30). El número total de pacientes infectados en el mundo según comunica la OMS, se estimaban en 8-10 millones de adultos, y aproximadamente 1 millón de niños. Con fecha 1 de Marzo de 1990 eran 222.740 los casos que habían desarrollado ya criterios de SIDA de acuerdo con la presencia de manifestaciones asociadas al mismo y habían sido comunicados en un total de 153 países.

Ningún continente, grupo étnico, edad, o sexo se ve ya libre del problema aunque la distribución de casos atendiendo a los anteriores factores es diferente.

En el continente Americano se comunicaron 147.519 casos que constituyen el 68% del total de los casos referidos. Solamente en los Estados Unidos se definieron 121.645 casos, es decir, el 85% de todos los casos del continente Americano. Del resto del continente se registraron 16.458 casos en América Central y del Sur, y 5547 desde los países del Caribe.

En Africa, el Sida se ha convertido en uno de los principales problemas sanitarios, entre un 5 y un 20% de la población que ha alcanzado la madurez sexual ha contraído el virus de la inmunodeficiencia en los centros urbanos del Congo, Ruanda, Tanzania, Uganda, Zaire y Zambia. En marzo de 1990 se habían comunicado 41.518 casos.

Si nos trasladamos a Asia y al Pacífico, nos encontramos una realidad menos

alarmante. Se comunicaron 1894 casos desde 7 países del Pacífico y 588 desde 25 países asiáticos. Se ha demostrado una alta prevalencia en los pacientes hemofílicos por la importación de los factores VIII y IX desde los Estados Unidos, y en el sur de Asia se ha registrado un aumento en los casos de ADVP y de sus parejas. De igual manera es de destacar el aumento de seropositividad en la población de la India en relación con la prostitución, aunque todavía permanece baja la cifra de pacientes con criterios SIDA.

Pero es en Europa donde la epidemiología muestra un contraste entre norte-sur, este-oeste. Se han comunicado 31.000 casos desde 29 países. En Europa occidental más del 90% de los casos se registran en homosexuales, y menos de un 10% en drogadictos. Mientras que en países como Italia y España son los ADVP los que constituyen más del 60% de los casos (29). La incidencia en Europa oriental es claramente inferior solo el 0.5%, y todos los casos se dan en homosexuales y ADVP que adquirieron su enfermedad en la Europa occidental (29, 30, 31).

En mayo de 1991 los departamentos estatales americanos de salud reportaron al CDC 179.136 casos SIDA de todas las edades. En 1981 los casos comunicados fueron 189 siendo remitidos en un 76% desde New York y California.

No se reconoce a ningún grupo étnico por si mismo con predisposición especial a la adquisición de la infección por HIV. Las marcadas diferencias raciales están más en relación con la marginación y los hábitos de vida de los sujetos que pertenecen a dichos grupos étnicos.

Así las estadísticas americanas muestran que el 59% de los pacientes SIDA son sujetos blancos, el 26% son negros y el 14% son hispanos. Pero en relación

con el resto de la población del país, tienen mayor riesgo de incidencia los negros e hispanos que los blancos, por las razones anteriormente mencionadas (32).

Aproximadamente el 89% de los afectados tienen entre 20 y 49 años. Solamente un 10% son mayores de 49 años. En todos los países los registros muestran una media de mayor edad en el grupo de riesgo de receptores de hemoderivados.

De los casos comunicados en 1981 el 97% eran varones homo o bisexuales. Y no se indicaron casos infantiles.

En 1990 se reportaron 43339 casos de SIDA, en EEUU, que constituían 1/4 de todos los casos comunicados entre 1981-1990. Más de las 3/4 partes de ellos eran varones homosexuales-bisexuales y/o ADVP, en edades comprendidas entre los 30-39 y 40-49 años en su mayoría negros e hispanos. El número de mujeres afectadas constituían el 11.5% incluyendo adultos y adolescentes. De los 4890 casos, 2539 (51.9%) eran negras, 1236 (25.3%) eran blancas y 1069 (21.9) eran de habla hispana. Un 47.6% tenían historia de adicción a drogas por vía parenteral, el 33.9% habían mantenido relaciones con pacientes afectados, y por último el 64.1% eran pareja de ADVP.

En los países del Caribe y Hispano América la relación varón/mujer era de 2.4/1, reflejando un aumento de mujeres infectadas por vía heterosexual. En Europa esta relación varón/mujer es de 7.4/1, pero se reduce a 1/1 en los grupos de afectados ADVP con contactos heterosexuales con individuos de alto riesgo. En Africa la relación se coloca en 1/1.5 por el gran número de mujeres afectadas, más de un 10%. Los casos pediátricos constituyen entre un 15 y 20% de todos los casos reportados en este continente.

Entre 1987 y 1988 el número de casos pediátricos aumento en un 65%. De los 2055 niños, el 82% eran nacidos de padres que pertenecían a grupos de alto riesgo, 11% habían recibido trasfusiones y un 5% eran hemofílicos y habían recibido factor VIII o IX infectados. La incidencia de niños negros e hispanos es 10 veces mayor que la de niños blancos.

Ni que decir tiene que las vías de transmisión son aquellas por las cuales, si se pone en contacto la fuente de infección con una persona susceptible, puede producirse la infección, que en el caso del VIH son tres: sexual, parenteral y perinatal (33). Desarrollaremos este punto más adelante.

I.3.2.- GRUPOS DE RIESGO

**** HOMOSEXUALES.**

Desde las primeras descripciones del nuevo síndrome, y los informes de la CDC de Atlanta, se evidenciaba que la mayoría de los casos se desarrollaban en pacientes homosexuales.

El primer estudio que se realizó en Estados Unidos de casos control, tuvo lugar en 1981, valorando varones homosexuales infectados o portadores de la enfermedad, y comparándolos con otros grupos de homosexuales libres de la misma. Este estudio puso de manifiesto que un factor discriminante, que diferenciaba a los portadores de la enfermedad de los homosexuales sanos, eran la frecuencia y el número de los contactos sexuales.

Estudios en años posteriores ratificaron los hallazgos previos. En 1982 otro estudio registró los datos de "los compañeros sexuales" de 13 de los 19 primeros infectados reconocidos entre los homosexuales masculinos de Los Angeles. En un período de 5 años antes de que comenzaran a manifestarse los primeros síntomas, nueve de ellos habían tenido trato sexual con individuos que años después sufrían sarcoma de Kaposi o neumonía causada por pneumocistis carinii. Estos nueve sujetos estaban también ligados con otra serie de 40 pacientes con SIDA, interconectados entre sí, que se registraban en 10 ciudades distintas y cuyo causante era el mismo individuo, que sufrió un cuadro de linfadenopatía crónica y posteriormente un Sarcoma de Kaposi. Una investigación de estos 40 casos demostró que el 20% de los primeros casos de SIDA en los Estados Unidos tenían como lazo común el haber mantenido relaciones homosexuales (34).

Pero hay cuestiones que se mantenían en la mente de todos, entre otras había que considerar ¿por qué si la homosexualidad se conocía en el mundo, desde sus orígenes, casi igual que la prostitución, el SIDA y su transmisión entre homosexuales constituía un problema de nuestro tiempo?. ¿O bien por que era esta una población de riesgo para padecer la enfermedad?.

Los trabajos referidos anteriormente, entre otros respondían a estas cuestiones relacionando la predisposición de algunos homosexuales a padecer la enfermedad, con la cantidad y la calidad de los contactos homosexuales . Así se correlacionan fundamentalmente con número de parejas, y número de contactos, con actividad donante o receptora durante el contacto, y con prácticas atípicas (coito anal, coito oral, etc...).(35, 36, 37, 38).

Por otra parte, como veremos posteriormente, el virus se encuentra presente en el semen, y el recto es una mucosa muy rica en tejido linfático lo que permite un terreno bien abonado para su crecimiento, mucho más que la mucosa vaginal, por lo que el coito anal, muy desarrollado como práctica habitual entre los homosexuales, constituye un buen mecanismo de transmisión.

En los Estados Unidos los homosexuales constituyen el grupo de riesgo más importante, habiéndose sin embargo modificado los porcentajes de frecuencia entre un 63% declarado en 1981, a un 56% en 1988, y un 54.8% en los datos recogidos por la CDC en Enero de 1990 (29).

**** ADVP.**

El segundo gran grupo de riesgo es el constituido por los toxicómanos, adictos a drogas por vía parenteral. Los primeros casos se describieron en enero

de 1983, documentándose entre las parejas heterosexuales de varones drogadictos.

Son diversos los estudios que indican una relación entre el riesgo de padecer la enfermedad y el hábito de compartir jeringuillas y agujas. Son de especial mención la asistencia a las llamadas "shooting galleries" situadas en New York y New Jersey entre otros lugares de los EEUU. Se tratan de locales donde los toxicómanos, adictos a drogas de uso intravenoso alquilan o compran jeringuillas y/o agujas, en definitiva equipos de administración de drogas iv, no estériles, claramente compartidas por otros individuos.

Los ADVP habitualmente no son muy viajeros, en comparación con los homosexuales, por lo que la extensión de la enfermedad es fácil localizarla geográficamente en relación con éste grupo de riesgo (39).

**** RECEPTORES DE PRODUCTOS SANGUINEOS. HEMOFILICOS.**

En julio de 1982 a tres pacientes hemofílicos de tres estados diferentes de los Estados Unidos, se les diagnosticó una neumonía por pneumocistis carinii. En diciembre de ese mismo año se informó de un caso de inexplicable inmunodeficiencia en un niño de 20 meses que sufrió una neumonía por pneumocistis mortal, y como dato reseñable destacaba que el paciente había recibido al nacer una transfusión de plaquetas, extraída de un hombre que murió mas tarde de SIDA.

Estos casos apoyaban cada vez de manera más consistente que la enfermedad debía transmitirse por un agente infeccioso que se encontraba en la sangre y probablemente también otros fluidos corporales. También todos estos hallazgos

corroboraban que entre la supuesta infección y el desarrollo de la enfermedad podrían transcurrir un tiempo bastante dilatado.

El desarrollo de esta enfermedad ha exigido mayor rigurosidad por parte de los bancos de sangre, por un lado en la exclusión de donantes que pertenecen a los que hoy conocemos como grupos de riesgo (ADVP, homosexuales), y por otro a mejorar las técnicas de tratamiento de los hemoderivados.

**** HETEROSEXUALES.**

La transmisión heterosexual esta constituyendo el azote más importante por las graves implicaciones sociales.

En la actualidad la transmisión varón-mujer esta claramente demostrada y se basa según Zulaica y col. en los siguientes argumentos :

1. Diversos estudios en parejas de pacientes seropositivos muestran distintos porcentajes de infección por HIV.

2. De 8 mujeres que fueron inseminadas artificialmente con semen de un donante infectado, cuatro contrajeron la infección.

3. Un chimpancé hembra se infectó cuando se le inoculó el virus VIH por vía intravaginal.

La presencia del virus en los linfocitos del semen hace fácil entender la transmisión heterosexual de varón-hembra. Sin embargo, la detección del virus en las secreciones vaginales, también explicaría la transmisión heterosexual de mujer-varón.

Un estudio realizado en el Montefiore Medical Center, del Bronx en New York, demuestra una seropositividad frente al HIV en 20 de 42 compañeros

heterosexuales regulares de enfermos de SIDA. Se ha podido también comprobar la transmisión entre parejas que niegan el coito anal. Sin embargo es posible que ciertas prácticas heterosexuales, sobretodo durante la menstruación, favorezcan el contagio (40, 41, 42).

**** PEDIATRICO POR ADQUISICION PERINATAL.**

Es este un grupo de riesgo en creciente ascenso, desde 1986 hasta la actualidad, de forma prácticamente paralela al heterosexual. Se han reportado en los Estados Unidos 681 nuevos casos en 1990.

En los hijos de madres infectadas se han demostrado tres posibles vías de acceso al niño: Contacto a través de la barrera placentaria, o bien durante el parto por exposición de fluidos de la madre en contacto con el feto, y por último en el postparto durante la lactancia.

Al principio de los 80, tras la descripción de los primeros afectados se barajaron como importantes grupos de riesgo a individuos procedentes de Africa Central y Haíti. El grupo de los emigrantes Haitianos que entraron en Estados Unidos antes de 1977, presentan una más alta incidencia de enfermedad frente a los que se trasladaron en años posteriores a 1978 (39, 43). Y entre ellos el mecanismo de transmisión más destacable era el heterosexual (44), aunque los resultados estaban también contrastados con otros grupos de trabajo como el de Pape y col., informando que en la población haitiana estudiada el 36% de los varones eran bisexuales y un 40% de mujeres habían recibido varias transfusiones sanguíneas (43).

Estos pacientes emigrados de su país de origen, se afincaban en Miami, por

lo que se justificaba un aumento de incidencia de SIDA en este área de los EEUU.

En marzo de 1983 el grupo de Clumeck publica en el N. Engl. J. Med. los cinco primeros casos de SIDA presentados en varones de raza negra, procedentes de Africa central, sanos previamente y sin historia de homosexualidad, o adicción a drogas, que presentaban fundamentalmente infecciones oportunistas. Los pacientes fueron estudiados en Bruselas y tres de ellos vivían en Bélgica en un período comprendido entre 8 meses y 3 años (45).

Estos mismos autores revisan los cuadros aparecidos en pacientes procedentes de este área de Africa Central, entre mayo de 1979 y abril de 1983, 18 de ellos previamente sanos, presentaban infecciones oportunistas como criptococosis, neumonía por neumocistis, toxoplasmosis del SNC, infección diseminada por Citomegalovirus, o criptosporidiosis, o bien neoplasias tipo sarcoma de Kaposi. Ninguno de ellos pertenecía a los hasta entonces conocidos grupos de riesgo.

Se comenta también en esta comunicación la alta incidencia de la población africana a padecer enfermedades infecciosas sobretodo parasitarias que podrían deprimir el sistema inmunológico. Y como la incidencia de Sarcoma de Kaposi en la población infantil es muy elevada, siendo su curso evolutivo tan agresivo y tórpido como el evidenciado en los casos de SIDA. Así se han notificado cifras de 8 por 100.000 varones adultos en las regiones del este del Zaire y del oeste de Uganda (46).

I.3.3.- PREVALENCIA E INCIDENCIA.

En relación con el largo período de incubación, la supervivencia de los pacientes no puede considerarse como buena medida de monitorización de incidencia. Los servicios de Salud Americanos estimaron en 1988 que aproximadamente 1-1,5 millones de personas estaban infectados por el HIV en los Estados Unidos (47).

La seroprevalencia HIV en varones homo y bisexuales tenía un rango entre el 10-70%, aunque la mayoría de las series oscilaban entre un 20-50%. En los grupos de ADVP de Puerto Rico, New Jersey, y New York la prevalencia es de un 50%. Y por último aproximadamente un 70% de las personas con hemofilia A y un 35% con hemofilia B son seropositivos .

En Europa los epidemiólogos calculaban que la población afectada en 1988 era de medio millón de personas por lo menos. Si a estos datos unimos los supuestos 2-3 millones afectados en Africa, y los nuevos casos del Caribe e Iberoamérica se cifrarían en un total de 5 millones de afectados en el mundo (48).

De las estadísticas americanas se infiere un incremento de un 23% de los casos registrados. A finales de 1990 se registró un incremento de 800.000 casos. Es de destacar el declinar de la incidencia de homosexuales y bisexuales afectados, estabilizándose en el caso de los receptores de derivados sanguíneos, y siendo muy llamativo el ascenso de los infectados por vía heterosexual y los habidos por contacto perinatal.

Diez años después del primer diagnóstico, la OMS estima que son 8-10 millones de adultos y 1 millón de niños los afectados por el HIV.

Para el año 2000 serán 40.000.000 los infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. Más del 90% de los afectados residirán en países de pobre desarrollo: Africa Sahariana, Sur o Sureste de Asia, Hispano América y el Caribe.

1.3.4.- MORTALIDAD.

De los primeros 60.000 casos informados fallecieron el 59%. Al año de su diagnóstico murieron el 31%, el 56% a los dos años y el 76% a los tres años. Sin embargo se reconoce que estos datos son incompletos.

Es importante tener en cuenta diferentes factores que de una forma u otra, influyen en la muerte como son: tipo de infección oportunista, edad, raza o grupo étnico (en relación con el modas bebiendo), sexo, modo de transmisión, si recibían tratamientos específicos antivíricos (AZT,DDI, etc...). Es de destacar la mayor supervivencia que tienen los pacientes que desarrollan Kaposi frente a los que desarrollan determinadas infecciones oportunistas. La media de supervivencia de pacientes con Sarcoma de Kaposi está entre 11 y 25 meses comparada con los 7-13 meses de los que presentan infecciones oportunistas.

En 1989 se estimaba que el SIDA constituía la segunda causa de muerte a la altura de la patología cardíaca, el cáncer, los suicidios y homicidios.

A principios de 1991 el SIDA constituía la segunda causa de muerte en varones de 25 a 44 años, y la quinta entre mujeres de 15 a 44 años. En 1990 han muerto los padres y las madres de más de 10.000.000 de niños.

Evaluated los fallecidos desde 1981 hasta 1990 el impacto ha sido mayor en la población comprendida entre los varones de 25 a 44 años que constituían el 90% del total. El 55.1% eran blancos no hispanos, el 28.4% eran negros no hispanos, un 15.7% eran hispanos, el 0.6% pertenecían a Islas del Pacífico, el 0.1% nativos de Alaska, 0.2% no se pudo especificar.

Las ciudades americanas con mayor impacto fueron San Francisco y New

York.

Se estima que 1.000.000 de personas están infectadas por HIV, y que entre 165.000 y 215.000 podrían morir a lo largo de los años 1991-1993 (30).

I.3.5.- VIAS O MODOS DE TRANSMISION.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana se ha detectado en una gran variedad de fluidos corporales, pero sin duda alguna los dos que han demostrado mayor poder de virulencia son la sangre y el semen, frente a la saliva, moco cervical, secreciones vaginales, orina, y lágrima fundamentalmente. Muy probablemente este hecho esté en relación con la composición del fluido corporal, en cuanto a la cantidad de linfocitos que contiene.

**** TRANSMISION SEXUAL.**

Es la vía más común en todo el mundo. Como hemos indicado anteriormente el virus se vehiculiza en el semen con un alto índice de infectividad. Por otra parte la mucosa rectal es especialmente rica en tejido linfoide, mucho más que la vagina. Además el coito anal suele ser mas traumático, dado que las paredes del recto son muy finas, y pueden erosionarse con cierta facilidad presentando soluciones de continuidad que permiten poner en contacto la sangre del receptor con el semen del donante.

No obstante la mayoría de los estudios evidencian que este mecanismo de transmisión depende de cofactores adyuvantes como son las prácticas sexuales atípicas, la capacidad infectiva de la pareja, la susceptibilidad de la pareja, la propia agresividad del virus, el número de "partenaires" sexuales, la actitud en la relación sexual (receptivo, donante), entre otras.

Se han descrito dos casos de transmisión mujer-mujer en el curso de una práctica sexual traumática (49, 50).

La transmisión sexual bidireccional esta bien documentada. Pero es bien cierto que el virus es mucho mas agresivo en la relación varón-mujer, que en la relación mujer-varón (41, 51).

**** TRANSMISION PARENTERAL.**

Es un hecho claro que el alto contenido de partículas víricas activas le sitúa a este fluido como el más virulento. Esta es la vía de contagio en el grupo de ADVP, en los hemofilicos y en los receptores de hemoderivados. En estos dos últimos grupos interesa destacar el hecho que la transmisión se desarrolle inicialmente en los receptores de factores de la coagulación y componentes celulares o plasma, de los donantes no testados entre los años 1978 y 1984.

El contacto parenteral con piel intacta o exposición a mucosas resulta ser infrecuente, aunque se mantenga un cierto miedo entre los trabajadores de la salud que manipulan fluidos corporales de estos pacientes. Los casos descritos en trabajadores de la salud, en su gran mayoría, pertenecían a un grupo de riesgo claramente definido como " clásico". De los 860 trabajadores de la salud que tuvieron contacto traumático con material contaminado (agujas, instrumentos punzantes,etc...), solo tres presentaron seroconversión. Por tanto el, riesgo de infección pos HIV en este grupo esta calculado en el 0.35% (29).

**** TRANSMISION PERINATAL.**

La transmisión madre-hijo que se ha dado en llamar vertical, se puede realizar en el anteparto, o bien en el parto o durante el posparto. Así en el anteparto la transmisión se realizará por vía transplacentaria. En el propio parto por la clara

exposición de la sangre y otros fluidos durante el evento. Y en el postparto, el último mecanismo será durante la lactancia materna.

Se han conseguido aislar virus en el cordón umbilical, y en tejidos del feto lo que mantiene la teoría de la infección intrauterina (52, 53, 54, 55).

Otros mecanismos de transmisión no han sido demostrados, a excepción hecha de los trasplantes de órganos y tejidos seronegativos, y las manipulaciones de acupuntura publicadas (56, 57). Se ha descrito la existencia del virus en saliva, LCR, flujo vaginal, orina, cervix uterino, líquido amniótico, fluido alveolar, pero siempre son partes del virus inactivo. No se ha demostrado que haya insectos vectores. Ni tampoco se ha podido demostrar relación entre la aparición del SIDA y la exposición a la realización de tatuajes (39).

Parece claro que en nuestros días se pueden establecer tajantemente las consideraciones anteriormente expuestas sobre el agente etiológico, los mecanismos de transmisión y los diferentes grupos de riesgo. Así nuevos estudios han reconsiderado casos, precisando reclasificarlos, por no estar inicialmente incluidos en los conocidos como grupos de riesgo. Encontrando hasta un 72% de pacientes que se incluían en grupo de riesgo, cuando eran reinterrogados (35, 38, 58, 59).

I.4.- EL SIDA EN ESPAÑA.

El primer caso de SIDA se diagnosticó en España en 1981, en un paciente homosexual. Un año después se registraron dos casos más en drogadictos que se inyectaban por vía intravenosa, y otros en receptores de productos hemoderivados. Ya en 1983 se registraron hasta un total de 13 casos, y por entonces se creó la Comisión Nacional de Trabajo sobre el SIDA.

En nuestra población el 80% de los casos se diagnostican en pacientes con edades comprendidas entre los 20 y los 39 años.

Otra característica peculiar de nuestra población en relación con la población americana, es la inversión de porcentajes siendo mucho mayor la incidencia en el grupo de ADVP frente al grupo de homosexuales. Y otra característica estriba en el grupo de hemofílicos que entre nuestros pacientes alcanza hasta un 10% frente al resto del mundo donde se registran cifras de 1%, 3%, y 2,4% en EEUU, Europa y Australia respectivamente.

Un grupo de riesgo crece en nuestro medio desmesuradamente, se trata de los hijos de madres afectadas, ya que casi todos son hijos de madres ADVP.

Entre los pacientes registrados se destaca una mayor incidencia de infecciones oportunistas, que de neoplasias.

Pero probablemente la mortalidad no sea un parámetro valorable, ya que el sistema de recogida de datos no es el más adecuado para valorarlo, dado que este es un sistema pasivo y por tanto existe un retraso en la confirmación y aceptación oficial de los mismos, lo que ocasiona un acortamiento de la evolución de los casos, y sin duda supone un artefacto (25, 60).

El número de casos declarados en el primer trimestre de 1992 es de 14.533 según datos emitidos por el Instituto de Salud Carlos III. Lo que significa que durante el año 1991 la cifra de afectados ha ascendido en un 60%. De estos un 41% han fallecido, cerca de 6.000 pacientes.

La tasa de SIDA en nuestra población ha pasado de 226 a 370 casos por millón de habitantes. De estos el 82.7% son varones. La cifra de menores de 13 años afectados asciende a 418.

El grupo de riesgo líder es el de adictos a drogas por vía parenteral, constituyen un 64.2%, el grupo de homosexuales suponen un 15.7 % de la población afectada, y un 2.6 % pertenecen a ambos grupos simultáneamente. El grupo de heterosexuales a ascendido a un 5.6%. Los pacientes contagiados con productos hemoderivados han pasado de ser 294 a ser 416, y por sangre de 113 a 160. El número de los hijos de madres infectadas ha crecido de 221 a 353.

Por comunidades la Comunidad Autónoma de Cataluña va a la cabeza con 3832, seguida de la Comunidad Autónoma de Madrid donde en 1991 se registraron 3252 casos. Con mayor diferencia esta la Comunidad Andaluza con 1561, el País Vasco con 1319 y la Comunidad Valenciana con 1182. Al final de la lista se registran Comunidades como La Balear con 366. Y el caso de La Rioja con 108 casos.

En el Boletín Informativo de la Comunidad de Madrid de Abril de 1992 se registran un total de casos comunicados en todo el territorio español de 13261 de los cuales han fallecido 5079 que constituyen el 40% del total de afectados.

En la Comunidad de Madrid se han confirmado 2839 casos. Y la distribución por grupos de riesgo fue la siguiente:

Homo/bisexuales	469	16,5%
ADVP	1866	65,7%
Homosexuales/ADVP	65	2,2%
Hemoderivados	75	2,6%
Transfusiones	22	0,7%
Perinatal	102	3,5%
Heterosexual	120	4,2%
Causa desconocida	120	4,2%

Todos estos datos son prácticamente extrapolables al resto de la población nacional.

I.5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.

I.5.1.- DEFINICION Y PATOCRONIA DE LA INFECCION.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es entendido conceptualmente hoy en día, como una entidad clínica que se caracteriza por el desarrollo de una serie de infecciones por gérmenes oportunistas, neoplasias u otras manifestaciones, que está provocado por una progresiva infección por el HIV y determina un deterioro del sistema inmunológico, creando un severo problema de salud pública por la muy elevada incidencia de morbimortalidad.

En esta definición se reflejan los criterios establecidos por la CDC de ATLANTA.

El número de pacientes portadores asintomáticos del virus, excede mucho de las personas ya infectadas con sintomatología. Los estudios iniciales indicaban que el 5% de los pacientes seropositivos desarrollaban SIDA. Goedert y colaboradores evaluaron un grupo pequeño de seropositivos y encontraron progresión en una relación del 5-36%. Estudios prospectivos muestran que la relación de progresión es alta y crece en función de las infecciones oportunistas. Y otros estudios son capaces de diseñar la correlación con parámetros bioquímicos, como es la beta 2 microglobulina, o la antigenemia p24 y el número de linfocitos T4, para predecir el desarrollo de la enfermedad en los pacientes previamente seropositivos, ya que en este grupo estudiado en 3 años, 2/3 de los pacientes seropositivos muestran clínica de SIDA (61, 62).

Es por todos bien conocido que desde la seropositividad, hasta el

desarrollo del SIDA, la patocrónia de la enfermedad viene definida por los siguientes períodos:

- * Período de invasión, o Infección aguda o Estadío I.
- * Período de latencia, Infección asintomática o Estadío II.
- * Período de CRS o complejo relacionado SIDA, antes también conocido como situación presida o para-sida, Linfadenopatía generalizada persistente o Estadío III.
- * Período de SIDA. Con claro desarrollo de síntomas floridos de la enfermedad. Otras enfermedades o Estadío IV con sus diferentes subgrupos.

PERIODO DE INVASION O INFECCION AGUDA. ESTADIO I:

Las manifestaciones clínicas de este periodo suelen aparecer entre las tres y seis semanas de la exposición al virus, ocurriendo la seroconversión entre las dos y ocho semanas o incluso algún mes después de la infección. En un 30-35% de pacientes este periodo cursa asintomático.

Si la situación inmunológica en el momento del contagio es buena, el paciente puede llegar a quedar como un portador sano, con anticuerpos anti VIH, e incluso en su momento si llega el caso, conseguir eliminar el virus. Para ésto también será preciso que no interfieran nuevas infecciones o contactos con otros virus como CMV, Ebstein Barr, Herpes etc...

A las dos a cuatro semanas se observa lo que se ha dado en llamar el Síndrome retroviral agudo, se trata de un cuadro de "mononucleosis like", refiriendo fiebre, alguna adenopatía, rash cutáneo-roseoliforme, enrojecimiento

refiriendo fiebre, alguna adenopatía, rash cutáneo-roseoliforme, enrojecimiento faríngeo, esplenomegalia, artralgias, cefaleas y a veces vómitos y diarrea. Lo curioso es que el cuadro se autolimita y desaparece sin secuelas aparentes.

Coincidiendo cronológicamente con este cuadro pueden observarse alteraciones neurológicas como meningitis, encefalitis, mielitis y neuropatías periféricas. Es de destacar la meningitis muy parecida a la meningitis linfocitaria benigna. La sospecha de encefalitis se hará tras la valoración de cuadro neurológico que puede debutar como somnolencia, convulsiones o síndrome confusional. Otra forma de lesión neurológica es la mielopatía aguda, con trastornos de función esfinteriana y cierto grado de paraparesia espástica. Y para finalizar la última expresión neurológica se trata de la neuropatía aguda periférica.

PERIODO DE LATENCIA.INFECCION ASINTOMATICA.ESTADIO II:

Se trata de un periodo totalmente asintomático, y que sólo se diagnostica tras la realización de técnicas de laboratorio donde se verifica la positividad inmunológica al virus HIV, pudiéndose apreciar ya alteraciones hematológicas evidentes.

Parece que no hay criterios unánimes en el establecimiento de la duración de este periodo, considerándose muy variable y determinado por otros cofactores (nuevas exposiciones al HIV, afectación por otros virus, susceptibilidad del huésped, etc...).

PERIODO CRS.COMPLEJO RELACIONADO SIDA.LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.ESTADIO III:

En este periodo el cuadro se define clinicamente por la presencia de linfadenopatías generalizadas y persistentes (LAS), palpables de aproximadamente 1-2 cm y sobre todo en cadenas ganglionares extrainguinales, que persistan más de tres meses sin existir una patología concreta que las explique.

En este periodo es difícil distinguir algunos casos de ADVP que presentan adenopatías persistentes, y que son muestra de un sistema mononuclear fagocítico alterado como consecuencia de las inyecciones reiteradas.

La observación anatomopatológica de este estadio es inespecífica, correspondiendo a una hiperplasia folicular reactiva no específica. Con microscopía electrónica pueden verse partículas de retrovirus, en los centros germinales que se confirman con técnicas de inmunohistoquímica.

Puede asegurarse que entre un 20-30% de estos pacientes evolucionan al periodo SIDA, en menos de 5 años.

Valores de CD4 menores de 350 mm, bajo o ausente nivel de anticuerpos para las proteínas víricas, p17, p24, p53, p55, y p64, alta antigenemia para HIV, escasa respuesta a mitógenos y anergia son factores predictivos de progresión a SIDA, y poseen valor diagnóstico y pronóstico.

PERIODO SIDA.OTRAS ENFERMEDADES.ESTADIO IV :

Para entrar a formar parte de este periodo no necesariamente se ha tenido que pasar por los anteriores. Pero bien es cierto que un elevado número de pacientes, se incluyeron durante unos pocos años en el estadio previo de CRS.

Es condición básica que para que se desarrolle este periodo, se necesita de la reiteración de las reinfecciones por HIV. Uno o muy pocos contactos con el virus pueden no desarrollar la enfermedad si la inmunidad es buena.

Clasicamente este periodo se clasifica en subgrupos, según el tipo de manifestaciones clínicas que se registran en estos pacientes, y así resultan:

* Subgrupo A : Se caracteriza por presentar manifestaciones constitucionales, tales como pérdida de peso, astenia, anorexia. La pérdida de peso es variable pero siempre se refiere como superior a un 10% de su peso habitual. A esto se añade diarrea de más de un mes de evolución, fiebre de más de un mes de evolución con HIV positivo.

* Subgrupo B : Fundamentalmente presidido por manifestaciones de estirpe neurológicas, tales como demencia, mielopatía, o bien neuropatías periféricas, todo ello directamente en relación con la agresión del HIV, o bien con etiologías conocidas que inducen la enfermedad neurológica, favorecida por la situación inmunodeficiente.

* Subgrupo C : Caracterizado por la asociación de infecciones de la naturaleza más diversa, que acompaña a la del HIV y todo ello, naturalmente dentro de un cuadro de inmunodeficiencia bien establecido. Según la definición establecida este subgrupo se divide en otras dos categorías. En la C1 se incluyen enfermeda-

des infecciosas secundarias, bien enumeradas en la definición de vigilancia del SIDA del CDC. Y en la categoría C2 se recogen seis infecciones definidas por el mismo organismo y que incluyen: la leucoplaquia oral, herpes zoster multidermatómico, la bacteriemia recurrente por salmonella, la nocardosis, la TBC, y la candidiasis oral.

* Subgrupo D: Junto a la infección HIV aparece alguna de las neoplasias como sarcoma de Kaposi, linfoma no-Hodgkin y el linfoma cerebral primario.

* Subgrupo E: En este apartado se incluyen determinadas afecciones dependientes del HIV como la neumonitis intersticial linfoide con muy acusados síntomas constitucionales o bien infecciones o tumores secundarios que no se han incluido anteriormente.

Creemos que es necesario hacer notar que en la práctica clínica no pueden separarse tan estrictamente todos los cuadros. Y que la patología clínica que presentan estos pacientes se puede deber a la agresión por el HIV, a las infecciones oportunistas y a las neoplasias.

A parte de las patologías descritas en los distintos estadíos, existen cuadros clínicos que merecen especial mención, por su expresión clínica y la diferencia en su incidencia en las distintas presentaciones en relación con las características demográficas.

I.5.2.- MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS.

Estudios prospectivos indican que entre el 5-15% de pacientes seropositivos pueden tener persistente trombocitopenia, con cifras de plaquetas inferiores a 100.000/mm³, y unos pocos presentan cifras inferiores a 50.000/mm³. La historia natural de la enfermedad no parece diferir especialmente entre los pacientes con trombocitopenia autoinmune. La infección por HIV no constituye un factor especial de riesgo para el desarrollo de trombocitopenia de etiología autoinmune. Un dato que debe ser evaluado exhaustivamente en estos pacientes, a la hora de definir su trombocitopenia es la ingesta de tóxicos y/o drogas inductoras de trombocitopenia, haciendo especial mención al grupo de adictos a la heroína y alcohólicos, pudiendo también presentar trombocitopenia por consumo o secuestro esplénico. Han sido comunicados casos de Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) en un escaso número de pacientes, pero no se ha establecido relación etiológica con el propio HIV, ni con otros posibles agentes infecciosos.

La Anemia es la alteración hematológica común a todas las infecciones, mostrándose en estos casos como normocítica y normocrómica. Y resulta ser un prominente factor en la infección por HIV. Esta causada por un gran número de factores. El HIV podría infectar los precursores celulares e invadir la médula ósea impidiendo así la producción de la serie roja.

Sin embargo los estudios de médula ósea de estos pacientes demuestran respeto por los precursores medulares de la serie roja. Valorándose entonces factores como el secuestro hepato-esplénico, o la supresión de la eritropoyetina entre otros. Sin olvidar la influencia que tienen algunos fármacos como el AZT para

el desarrollo de anemias al competir con el ácido fólico y la vit B12 en la formación de los eritrocitos (63).

I.5.3.- SINDROME CONSTITUCIONAL.

En los estadios muy precoces de la enfermedad hay pacientes que muestran de continuo sensación de fatigabilidad fácil, anorexia, febrícula continua, sudores nocturnos y en algún caso diarrea de escasa cuantía. Es entonces cuando un amplio número de pacientes manifiestan un alto grado de ansiedad y depresión como respuesta al conocimiento de su enfermedad. Por otra parte son bastante frecuentes los trastornos psiquiátricos sobretodo en un determinado grupo de riesgo como son los ADVP, que por su historia personal previa a la enfermedad presentan una historia social altamente conflictiva.

En pacientes con avanzada infección por HIV, y severa deplección de CD4 los síntomas "constitucionales" podrían ser considerados como los pródromos de infecciones oportunistas o el desarrollo de tumores, siendo más frecuente el primer supuesto.

Entre la población Africana estos cuadros constitucionales se describieron como una nueva entidad, a la que denominaron "slim disease", y la relacionaron directamente con el virus entonces llamado HTLV III (64).

El cuadro constitucional perseverante en estos pacientes les permite desarrollar y perpetuar una malnutrición energético-protéica con selectiva carencia en determinados micronutrientes como posteriormente desarrollaremos con más detalle.

I.5.4.- MANIFESTACIONES DIGESTIVAS.

Anormalidades a lo largo del tubo digestivo podemos encontrar en los pacientes infectados por el HIV. La cavidad oral constituye una de las primeras dianas de la infección por *Cándida* con el desarrollo de severas estomatitis aftosas, orofaríngeas y esofágicas. Parece existir una relación directa entre la aparición de Candidiasis y una progresión en el estado de inmunosupresión en especial cuando el número de linfocitos es inferior a 200-300/mm³.

Se han descrito diferentes formas clínicas pero parece que la más característica es la forma Pseudomembranosa, con placas características en lengua, paladar blando, amígdalas y mucosa oral. En pocas ocasiones se invaden otras localizaciones como paladar duro e hipofaringe. También podemos observar la afectación candidiásica como una placa similar a la Leucoplaquia vellosa que se localiza en los bordes laterales de la lengua, el paladar, y la mucosa oral, sin olvidarnos de la posibilidad de queilitis, y fisuras en los bordes laterales de los labios.

La Leucoplaquia Velloso es una entidad inicialmente descrita por Greenspan et al (65) como una lesión de color blanco elevada en la mucosa oral siendo única de la infección por HIV. Se presenta como una lesión asintomática en los estados avanzados de la enfermedad, en algunos casos se han referido alteraciones del gusto y discomfort. La causa de la leucoplaquia vellosa no es completamente desconocida y parece estar en relación con infección por Virus de Epstein-Barr y su replicación en las células queratinizadas de la superficie de la lengua y de la mucosa oral (66).

El esófago es otro de los órganos más afectados por diversos microorganismos y tumores en el desarrollo de la enfermedad. Así las infecciones oportunistas más descritas son la Candidiasis, la infección por Citomegalovirus (CMV), y la infección por Virus Herpes simplex. En las estadísticas americanas aproximadamente el 3% de los pacientes que son diagnosticados de SIDA presentan infección por Cándida en el momento del diagnóstico. Los pacientes presentan intensa odinofagia y dolor retroesternal en algunos casos, complicando esta situación aún más las dificultades para la correcta ingesta alimentaria.

Otras patologías aunque menos comunes en su afectación esofágica las constituyen el sarcoma de Kaposi, el linfoma, el carcinoma epidermoide, o incluso la enfermedad ulcerosa péptica (67).

Si proseguimos a lo largo del tracto digestivo debemos mencionar la afectación gástrica como gastritis por CMV, asociada o no a úlceras esofágicas. El Sarcoma de Kaposi gástrico es una de las complicaciones del Kaposi de piel. Esta entidad tiene un desarrollo silente. Endoscópicamente se aprecia como unas lesiones submucosas de coloración violácea sin ulceraciones o signos de sangrado. Han sido descritos otras entidades como los linfomas gástricos.

La colecistitis acalculosa ha sido descrita asociada a infección por Cryptosporidium y Citomegalovirus. Los pacientes presentan cuadros clínicos de colecistitis, que mediante ultrasonido no muestran litiasis, pero sí una vesícula con signos de colecistitis. Los estudios histológicos muestran Cryptosporidium e inclusiones por CMV en la mucosa de la vesícula.

También se han descrito colangitis esclerosante, estenosis de papila y en la mitad de los casos, asociaciones entre estenosis de papila e infección por

Cryptosporidium y CMV.

La enfermedad hepática es extremadamente común en estos pacientes, por la propia infección del virus, o también por los antecedentes previos de los pacientes presentando: hepatitis B; hepatitis No A No B; enfermedad alcohólica etc...

La infección por Mycobacterium avium y la afectación por sarcoma de Kaposi son frecuentemente encontradas en el hígado de los pacientes (en la literatura anglosajona). Pudiendo describirse otros casos con afectación hepática por linfoma, tuberculosis, infección por CMV o por otras hepatitis víricas. Otras causas raras de infiltración hepática las constituyen las leishmaniasis, histoplasmosis, pneumocistosis hepática y otras infecciones fúngicas. No debemos olvidar la afectación secundaria hepática que podemos apreciar en los pacientes tratados con drogas hepatotóxicas.

Por último la enterocolitis es una de los cuadros clínicos más frecuentes de presentación entre los pacientes infectados por HIV. Una gran serie de microorganismos podrían ser los responsables: Bacterias (Campylobacter jejuni; Salmonella; Shigella etc...), Parásitos (Cryptosporidium spp; Entamoeba histolytica; Giardia lamblia etc...), Virus (CMV relativamente frecuente en esta población, aunque en ocasiones difícil de diagnosticar y con muy buena respuesta al ganciclovir), y por último no debemos olvidar al propio HIV como agente etiológico responsables de muchas de las enterocolitis de poco claro diagnóstico.

Son múltiples los hallazgos que permiten sospechar la existencia de "enteropatía HIV", con las siguientes consideraciones:

a.- Actualmente es imposible identificar un enteropatógeno responsa-

ble en todos los pacientes HIV positivos con diarrea.

b.- En distintos estadios de la infección por HIV y en ausencia de infección enteral se puede demostrar una atrofia de bajo grado de la mucosa intestinal.

c.- Se puede objetivar malabsorción en diferentes estadios de la infección HIV y en ausencia de infección intestinal.

d.- En el intestino de pacientes HIV positivos existe una marcada alteración de las poblaciones linfocitarias caracterizada por una importante disminución de los linfocitos T4 y un aumento de T8.

e.- Es posible identificar HIV en células de la mucosa intestinal. Aún no ha sido precisado cual es el tipo celular infectado.

Sin embargo son todavía numerosas las cuestiones no contestadas que quedan sin resolver: como son la presencia de posibles enteropatógenos no identificados; la confirmación de las características histológicas; tipificación de la célula intestinal afectada; mecanismos patogénicos....Se precisan más estudios para demostrar fidedignamente la constitución de la enteropatía por HIV (67, 68).

Cursan en general con cuadros de gastroenteritis con diferentes grados de severidad en relación con el agente etiológico; colaboran directamente con la anorexia a poner en marcha y perpetuar la malnutrición, con la aparición de cuadros malabsortivos secundarios. La hipoalbuminemia y la malnutrición son consideradas por muchos autores como la causa estelar de enteropatía en ausencia de agente enteropatógeno (68).

I.5.5.- MANIFESTACIONES RENALES.

Han sido varias las alteraciones renales descritas en pacientes infectados por HIV, pero probablemente sea estelar la Nefropatía Asociada a SIDA, una específica entidad, todavía hoy en estudio. En diferentes series se han descrito la presentación de proteinuria, discretas elevaciones de creatinina en sangre y hallazgos histológicos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Siendo esta entidad muy similar a la descrita en la nefropatía asociada al uso de heroína, aunque se comenzó a describir en pacientes SIDA no ADVP. Esta entidad tiene especial incidencia de aparición en determinadas étnias, mayoritariamente en los negros, lo que sugiere especial susceptibilidad a este tipo de desorden.

Habitualmente constituye una situación asintomática que solo ante el estudio de los pacientes por presentar alguna infección oportunista revela proteinuria, moderada elevación de cifras de creatinina en sangre, niveles de albúmina descendidos, y cifras de tensión arterial dentro de límites normales. En el estudio histológico se aprecian: lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con atrofia y dilatación tubular, e infiltrados de polimorfonucleares. Estudios de Inmunofluorescencia revelan depósitos de IgM y de C3, pudiéndose ver al microscopio electrónico depósitos electrón-densos mesangiales junto con hipocelularidad mesangial. En algún trabajo se han descrito lesiones de cuerpos de inclusión intracelulares e intracitoplásmicos que sugieren la etiología viral como responsable de esta nueva entidad.

Por último recordar, que el riñón es otro de los órganos que pueden ser afectados por las infecciones oportunistas (micobacterias, hongos, etc...), así como

sufrir los insultos de los drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, etc.).

I.5.6.- MANIFESTACIONES PULMONARES.

Las infecciones oportunistas pulmonares son las causas más comunes de enfermedad aguda y muerte en los pacientes infectados por HIV. Como comentamos en el recuerdo histórico sobre la aparición de los primeros casos clínicos, fue la utilización de la Pentamidina (medicamento controlado en su dispensación por la CDC), como tratamiento específico de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, lo que alertó a las autoridades sanitarias americanas de que "algo nuevo" estaba ocurriendo con este tipo de neumonía, que con anterioridad solo se comunicaba en pacientes con severos estados de inmunosupresión secundarios a padecer neoplasias y/o tratamientos con fármacos inmunosupresores.

Junto al *Pneumocystis carinii*, otros agentes infecciosos pueden responsabilizarse de la patología pulmonar. Entre los que podemos destacar:

* Bacterias como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Nocardia asteroides*.

* Hongos como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cándida albicans*.

* Virus, como *Citomegalovirus*, y el propio HIV ?.

También pueden desarrollar complicaciones pulmonares en relación con la aparición de tumores como el sarcoma de Kaposi, o el linfoma pulmonar no Hodgkin. O bien la neumonitis no específica por el propio virus de la Inmunodeficiencia Humana?.

La neumonía por Pneumocistis se presenta de una forma insidiosa, como antes referíamos, con pródromos inespecíficos de astenia, anorexia, sudores nocturnos, febrícula, candidiasis, etc...días y semanas previas a la expresión clínica de la neumonía. Poco a poco pueden desarrollar tos, dolor torácico y disnea progresiva. Estos síntomas no son específicos del Pneumocistis, sino que pueden encontrarse en las neumonías por otros agentes infecciosos responsables de la etiología.

Particular comportamiento muestra, en estos pacientes, la infección tuberculosa, presentando un curso más acelerado de lo habitual de las lesiones pulmonares.

El diagnóstico de la neumonía por Pneumocistis puede resultar difícil dada su inexpresividad clínica específica. En ocasiones la auscultación es normal frente a los ruidos patológicos que escuchamos en las neumonías bacterianas en fase de consolidación, o la posible afectación pleural por Kaposi etc...También la radiología puede mostrarse normal o inespecífica con un infiltrado intersticial bilateral difuso, y los pacientes pueden presentar diferentes grados de hipoxemia. El estudio del esputo con las técnicas específicas, la gammagrafía con Galio 67, y sobretodo la broncoscopia realizando lavado broncoalveolar, y biopsia transbronquial, técnicas que muestran una sensibilidad del 90-95% aproximadamente nos permiten una certera aproximación diagnóstica.

En nuestro medio será probablemente la infección por el Mycobacterium tuberculosis la segunda entidad más frecuente entre las infecciones pulmonares. Aproximadamente el 20-40% de los pacientes infectados por tuberculosis presentan expresión extrapulmonar de la enfermedad. Los pulmones constituyen

el órgano fuente de contagio. La enfermedad específica se comporta con un cuadro inespecífico de astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula y en la radiografía de tórax lesiones específicas y otras usualmente atípicas con infiltrados difusos, y predominantes adenopatías intratorácicas. La intradermorreacción a la tuberculina puede ser positiva solo en un 30-40 % de los casos. Responden excelentemente a la terapia específica.

En la población americana entre el 25-50% de SIDA desarrollan una enfermedad por micobacterias no tuberculosa, siendo más difícil el diagnóstico de la infección por Mycobacterium avium. Se muestra como una enfermedad con gran afectación sistémica con astenia, anorexia, febrícula, pérdida de peso y sudores nocturnos, pueden presentar síntomas gastrointestinales con diarrea, dolor difuso abdominal, y múltiples adenopatías en diferentes puntos de localización. No es infrecuente encontrar asociada a la infección por M.Avium intestinal la aparición de Cryptosporidium, CMV, entre otros (63, 69).

Especialmente en niños infectados por HIV y en el grupo de ADVP se presentan con mayor frecuencia la incidencia de neumonías por bacterias piógenas como Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Branhamella catarrhalis, entre otros muchos agentes.

I.5.7.- MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.

El HIV es un virus con especial neurotropismo tanto para el nervio periférico como para el SNC.

Entre las afectaciones del sistema nervioso central con expresión clínica destacan la meningitis aséptica, la encefalopatía HIV, las masas intracraneales, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección oportunista por *Cryptococo*, por CMV etc...

El 25% de los cuadros considerados como meningitis asépticas se describen en el periodo denominado de síndrome retoviral agudo. Se presentan como cefaleas con signos meníngeos, y un líquido cefalorraquídeo (lcr) con pleocitosis y aumento de proteínas, en el lcr se puede aislar el HIV, y determinar antígenos víricos y anticuerpos.

La encefalopatía HIV es un síndrome neurológico progresivo, causado por el propio virus de la inmunodeficiencia humana cuando afecta a la sustancia blanca del sistema nervioso central. El 90% de los pacientes SIDA tienen trastornos cognitivos, afectivos y de desarrollo psicomotor. Los pacientes con menor incidencia de infecciones oportunistas presentan menos esta sintomatología. Esta patología podría presentarse en dos estadios de la enfermedad, en fase temprana y posteriormente en fase tardía.

En la fase temprana se manifiestan alteraciones como pérdida de memoria, dificultad para la concentración y entorpecimiento mental. Suelen además presentar modificaciones de su carácter, apatía, entre otros "síntomas afectivos". Y pueden expresarse clínicamente con hiperreflexía, hipertonia, signos de liberación frontal,

tremor, ataxia, enlentecimiento psicomotor. En un 70-90% de los casos se aprecian en los estudios de CT lesiones de atrofia generalizada no consecuentes con la edad de los pacientes. Los estudios de resonancia nuclear magnética muestran lesiones de atrofia cerebral con marcadas anormalidades subcorticales y de distribución multifocal.

En la fase tardía el proceso es más fulminante. Los pacientes también presentan cambios de carácter, y significativas alteraciones psicomotoras, con profunda fatigabilidad muscular, tremor, abandono, y cuadros psicóticos. Los estudios radiológicos CT muestran atrofia extrema de la corteza cerebral. En los niños infectados por HIV esta entidad parece ser muy frecuente. Los hallazgos anatomopatológicos son variados con afectación principalmente de los lóbulos lateral y frontal, con aparición de zonas de gliosis y necrosis focal, desmielinización, rarefacción de la mielina perivascular, y vacuolización. También los ganglios basales están implicados. A nivel de cortes cerebrales pueden verse grupos de células multinucleares producidas directamente por la infección HIV del cerebro.

Las infecciones oportunistas a nivel del SNC pueden presentarse como masas intracraneales. Entre las causas más destacables merecen especial mención la infección por Toxoplasma gondii, la infección por Cryptococcus, por Cándida, y por Mycobacterium tuberculosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección por Citomegalovirus, así como la afectación de neoplasias como sarcoma de Kaposi, metástasis de otros linfomas y el linfoma primario cerebral.

La afectación del sistema nervioso periférico puede tener varias formas de presentación, en relación con el momento evolutivo de la infección por VIH. Así,

en estadios muy iniciales, se describen Síndromes de Guillain Barre, en estadios posteriores de CRS y SIDA se describen neuropatías sensoriales y mononeuropatías múltiples, y desde el comienzo de la infección HIV hasta el desarrollo del SIDA pueden verse polineuropatías inflamatorias crónicas desmielinizantes (70).

I.5.8.- MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS.

Algunos de los pacientes con infección HIV presentan mialgias, artralgias, agotamiento muscular y clara fatiga muscular; en los estudios electrofisiológicos se evidencian signos compatibles con miopatía, y cuando se realizan biopsias musculares se aprecian necrosis fibrilares junto con infiltrados inflamatorios (71). De igual forma se han comunicado afecciones articulares, lo que se ha dado en llamar artropatía HIV (72).

No nos olvidamos de la clara afectación muscular secundaria a los tratamientos antivíricos como el AZT (73).

I.5.9.- MANIFESTACIONES NEOPLASICAS.

De entre todos los procesos neoplásicos capaces de desarrollarse en el ser humano, en esta pandemia en concreto surge como gran protagonista el Angiosarcoma de Kaposi. Era reconocido como tumor muy poco frecuente antes de los 70, cuando eclosionó con gran agresividad en Africa Central, llegando a alcanzar el 10% de todos los tumores desarrollados en su población.

En 1981 se comienzan a diagnosticar en pacientes jóvenes homosexuales, siendo ésta una entidad hasta entonces descrita en pacientes mayores de 65 años. Se caracteriza por unas formaciones nodulares que hacen relieve sobre la piel, de color rojo vinoso, blandas, diseminadas por extremidades, cara, y a veces con ulceraciones de aspecto gangrenoso, estas formaciones pueden verse a distintos niveles de la mucosa laríngea, traqueal, o digestiva. La tendencia hacia la diseminación orgánica le diferencia del Kaposi conocido como clásico. Nos parece de interés destacar especialmente el comportamiento agresivo que presentan estos tumores en su forma de diseminación orgánica, haciendo hincapié en la afectación de las glándulas suprarrenales evidenciada en necropsias de pacientes afectados de Kaposi, que en algunas series alcanzan hasta el 17% de una serie de 18 pacientes afectados de SIDA y sarcoma de Kaposi (74).

Otras neoplasias a barajar en el estudio de pacientes SIDA son: los linfomas no Hodgkin, tanto periféricos como del sistema nervioso central podemos decir que se pueden encontrar en proporción aproximadamente el doble en relación con pacientes inmunosuprimidos de otra estirpe. También debemos mencionar los melanomas, carcinomas de células escamosas, carcinoides, liposarcomas,

adenocarcinomas de colon, cánceres de testículo de diferentes patrones histológicos, carcinomas de células pequeñas (75, 76, 77, 78, 79).

I.6.- MANIFESTACIONES ENDOCRINOLOGICAS Y NUTRICIONALES.

I.6.1.- ALTERACIONES ENDOCRINOLOGICAS.

A pesar de ser muy numerosas las publicaciones en relación con la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, resultan muy escasas las que hacen referencia a los trastornos endocrinológicos y nutricionales en dichos pacientes. Por otra parte no se conoce la incidencia de afectaciones funcionales de los sistemas glandulares, en grandes grupos de población, lo que impide comparar los datos de uno y otro grupo.

Los datos de estudios necrópsicos en pacientes fallecidos por infección por HIV evidencian diferentes afectaciones glandulares, habitualmente no sospechadas en vida del paciente. Este hecho, hace necesario, realizar estudios dinámicos que nos permitan descubrir déficit glandulares incipientes o establecidos con escasa o nula expresividad clínica (73, 80, 81, 82, 83).

La escasez de datos se hace más manifiesta al correlacionar las afectaciones glandulares con sus posibles causas en esta población. Entre dichas causas hay que considerar el propio HIV, los agentes etiológicos de las infecciones que lo complican, los tumores que se le asocian o los agentes empleados para combatir cualquiera de ellas.

No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que describa un estudio dinámico simultáneo de los ejes hipotálamo-hipofisario, tiroideo, suprarrenal, gonadal, ni de la reserva pancreática, ni que en el mismo paciente evalúe su estado nutricional (84, 85, 86, 87)

Los estudios revisados se presentan sesgados, para la determinación de algunas funciones glandulares, no simultaneando varios test funcionales en el mismo número de pacientes, o aprovechan la comunicación de algún caso documentado para revisar lo escasamente estudiado en la literatura (88, 89, 90, 91, 92, 93).

A continuación pasamos a analizar los hallazgos bibliográficos según los ejes glandulares.

I.6.1a.- HIPOTALAMO-HIPOFISIS.

Muchos de los signos y síntomas referidos en los pacientes infectados por HIV, sobretodo en estadíos avanzados de la enfermedad, recuerdan al cuadro clínico del hipopituitarismo grave. Pero realmente desconocemos la incidencia de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias en esta población de pacientes.

Se ha comunicado puntualmente un caso de Panhipopituitarismo por Toxoplasmosis cerebral (82), y en estudios necrópsicos se han encontrado alteraciones hipotálamo-hipofisarias por afectación de los tejidos por Citomegalovirus (85). En cualquier caso parece que es muy pequeña la magnitud del problema.

Si comenzamos a revisar los hallazgos bibliográficos en relación con la función del eje hipotálamo-hipofisario, destacaremos que la Hormona de Crecimiento (GH) y la Prolactina (PRL), son probablemente las menos estudiadas en los pacientes adultos con infección por HIV.

Los valores de PRL referidos en el estudio de Verges et al, mostraban niveles elevados en todos los pacientes estudiados sin relacionarlo con el estadío de la infección HIV al que pertenecieran los pacientes (92).

Croxon en su estudio parcial del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en pacientes homosexuales infectados por HIV, refiere cifras de PRL elevadas y significativamente mayores en los pacientes homosexuales seropositivos frente a los seronegativos. No obstante el valor de este trabajo está limitado por el pequeño número de pacientes y por tratarse sesgadamente de homosexuales (94).

El resto de las referencias bibliográficas son casi anecdóticas en el seno del estudio de una ginecomastia en dos pacientes con infección por HIV (95). O bien

la presencia de Diabetes Insípida en el seno de una meningoencefalitis (96).

Otras hormonas de interés son las derivadas de la Proopiomelanocortina (POMC), pero también en relación con ellas son muy escasos los datos comunicados.

En las comunicaciones de algunos casos clínicos se han descrito pacientes con hiperpigmentación, sin evidencia de afectación suprarrenal ni de otros factores implicados como el AZT, por lo que algunos autores han intentado relacionar estos hallazgos hipotéticamente con una hiperproducción de alfa MSH, o bien una disfunción hipotálamo-hipofisaria con la secreción de un factor MSH "like" (97). El único dato objetivo es una comunicación del grupo de Anna Catania, que estudió a un grupo pequeño de pacientes con infección por HIV, y encontró elevadas las cifras de alfa MSH en 11 de los 28 pacientes estudiados (98) .

El resto de las posibles alteraciones hormonales hipotálamo-hipofisarias se comentarán en relación con los ejes tiroideo, suprarrenal y gonadal.

I.6.1b.- TIROIDES.

Se desconoce la incidencia de disfunción tiroidea en grandes grupos de pacientes con infección por HIV.

Las alteraciones descritas por diferentes autores son muy dispares, probablemente en relación con diferencias en la metodología, en el diseño del estudio, y con la selección de los grupos estudiados.

Funcionalmente los hallazgos comunicados consisten en niveles normales de T4 y TSH, junto con niveles descendidos de rT3 y elevación progresiva de TBG (Thyroid binding globulin). También se han demostrado niveles descendidos de T3, siendo correlacionados con la alta mortalidad en los pacientes con neumonía por Pneumocystis carinii (99).

Otros autores han descrito niveles elevados de T4 y TBG en relación con estadios avanzados de la enfermedad (100). También los hay que encuentran cifras rigurosamente normales de T3, T4, y TSH (81).

Lambert comunica en su estudio que los pacientes en estadio IV del CDC tenían valores mayores de TBG y de T4 (Tiroxina), niveles normales de T3 y disminuidos de rT3 cuando se comparaban con los estadios II y III (101).

En estos trabajos no se describen claramente la incidencia de hepatopatía en los pacientes estudiados. Siendo esta entidad altamente frecuente en los pacientes del grupo de riesgo ADVP, nos parece importante reseñar este hecho al considerar el metabolismo de las hormonas tiroideas a nivel hepático.

Los hallazgos funcionales se han intentado relacionar con la evolución de la enfermedad, considerando las diferentes situaciones clínicas (100), o con los

niveles de TNF. Tampoco aquí hay acuerdo y unos autores relacionan los niveles de TNF detectables con cifras de T3 significativamente bajas (102, 103), mientras que otros relacionan los niveles detectables de TNF con las cifras elevadas de TBG, con T3 normales (101).

Por otro lado diremos que la infección del tiroides por agentes oportunistas es rara, pero no inexistente, habiéndose comunicado afectación tiroidea en los hallazgos necróticos por CMV, Cryptococcus, Pneumocystis carinii, y sarcoma de Kaposi. Algunos casos se describieron, en pacientes que debutaron como episodios de tiroiditis, o de disfunción tiroidea, llegando a su diagnóstico mediante punción aspiración con aguja fina (P.A.A.F.) (85, 87, 104, 105, 106).

Como en el resto de las afecciones glandulares no debemos olvidar la importancia que tienen determinados fármacos en el metabolismo de las Hormonas Tiroideas. Así la rifampicina induce enzimáticamente la aceleración en el aclaramiento de la T4, a nivel de los microsomas hepáticos. Kitching comunicó en 1986 los dos primeros casos de hipotiroidismo desarrollados por pacientes en tratamiento con ketoconazol. Se desconoce el mecanismo desencadenante dado que no parece haber relación estructural entre el ketoconazol, la tiroxina, y/o compuestos como el propiltiuracilo. Bien es cierto que los pacientes descritos por este autor mantenían una relación familiar directa (padre e hijo), lo que podría permitir implicar una posible susceptibilidad genética hacia el hipotiroidismo, desarrollado bajo los efectos secundarios del ketoconazol (107). No cabe olvidar que la susceptibilidad inmunológica al desarrollo de enfermedades autoinmunes del tiroides y de otras glándulas endocrinas debería ser reevaluado en los pacientes con historia previa, siempre antes de iniciar tratamientos farmacológicos capaces de

poner en marcha una disfunción latente, y que en ocasiones llegue a precisar de tratamiento específico con hormonas tiroideas (85).

Inistiendo en el aspecto casi anecdótico de algunas comunicaciones, hay que recordar dos ideas fundamentales a considerar en los estudios de disfunción tiroidea: las enfermedades asociadas y los tratamientos farmacológicos, factores que podrían modificar los estudios funcionales tiroideos.

I.6.1c.- SUPRARRENALES.

Es muy probable que esta sea la glándula más estudiada, junto con la función gonadal, y dentro de la escasez y disparidad de datos existentes.

En la revisión de las escasas necrópsicas publicadas, en las que se ha realizado estudio de las glándulas suprarrenales, la incidencia de afectación de las mismas no se correlacionaba con disfunciones glandulares en la vida de los pacientes. En la mayoría de los trabajos se realizaba una valoración retrospectiva de la posible afectación glandular, y en líneas generales no había sido sospechada, y por tanto estudiada.

La incidencia de alteración suprarrenal en los estudios antes referidos oscilaba entre un 54,2% y un 88 % (74, 83), siendo el 70% aproximadamente la cifra más regular en el estudio de Bricaire, que valora 88 enfermos, frente a los otros estudios que refieren entre 10 y 35 casos (108, 74, 109). La mayoría de estas publicaciones refieren la afectación glandular con alteraciones histológicas valoradas en la glándula en general a distintos niveles, en algunos casos sin especificar. Weis comunica que el 50% de las glándulas suprarrenales valoradas en su estudio tenían su afectación restringida a la médula, pero no encontró casos en los que el cuadro se limitará sólo a la corteza (110).

Entre los agentes etiológicos responsables destaca al CMV constituyendo un 40-44% aproximadamente, seguido de las metástasis del sarcoma de Kaposi lo que representan entre un 3 y un 17% según los trabajos consultados (74, 108). Pero también se ha especulado sobre la posibilidad de una etiología autoinmune, o combinada (infección - fenómenos autoinmunes o viceversa) (111, 112).

Es notoria la falta de correlación clínico-patológica lo que parece podría estar en relación con la cantidad de tejido glandular destruido, ya que es necesaria la destrucción del 80-90% de las suprarrenales para desarrollar síntomas evidentes. En las necropsias revisadas refieren afectación de un 50% aproximadamente de la glándula, con lesiones de adrenalitis.

Como en otras patologías se han comunicado casos clínicos de Insuficiencia suprarrenal, siendo la base del diseño de estudios de valoración de funcionalidad glandular (112).

Los pocos estudios que valoran la función suprarrenal muestran también una disparidad de hallazgos presentando pacientes con cifras normales, bajas, y altas de cortisol, junto a cifras normales o altas de ACTH (113, 114, 115). Entre el 48 y el 54% de los pacientes de las diferentes publicaciones, presentaban una pobre respuesta del cortisol al estímulo agudo con ACTH. Y las cifras basales eran normales o elevadas (89, 92, 116, 117, 118). Posiblemente el trabajo más representativo sea el de Membreno por valorar prospectivamente a un número de 74 pacientes con criterios SIDA y 19 con criterios de CRS (116). El 54% de los enfermos tenían una reserva suprarrenal disminuida, no siempre puesta de manifiesto por lo que el "test agudo con ACTH" lo que lleva a sugerir la necesidad de realizar el test de estímulo crónico (3 días).

En niños parece que se observan resultados superponibles, aunque difícilmente extrapolables al resto de la población infantil, por escasez en el número de pacientes estudiados (119).

En algunos estudios no queda claro, si los pacientes seguían algunos tratamientos potencialmente activos para el metabolismo de los esteroides, como

los antifúngicos (ketoconazol), o antituberculosos (rifampicina) (120, 121, 122).

Los estudios clínicos de afectación de los mineralocorticoides son igualmente escasos y se basan en información obtenida de casos clínicos con hipoaldosteronismo hiporreninémico (123, 124).

Algunos trabajos han valorado los esteroides de la capa fascicular, en situación basal y tras estímulo con ACTH, midiendo niveles de deoxicorticosterona, corticosterona, y 18 hidroxideoxicorticosterona. Se han obtenido, por lo general, valores inferiores o normales, con respuesta normal al estímulo con ACTH (85, 116, 119, 125, 126, 127).

I.6.1d.- GONADAS.

El hipogonadismo es el trastorno endocrinológico mejor conocido y más prevalente, en los pacientes HIV positivos. Pese a ellos los hallazgos obtenidos por los distintos autores son dispares, tanto en la frecuencia de aparición como en las características del mismo, [(hipo como hipergonadotróficos) (84, 85, 89, 91, 93, 128)].

De los 70 varones seropositivos encuestados por Dobs, el 67% presentaban disminución de la libido y el 33% impotencia (89). La prevalencia de hipogonadismo varía desde un 29% hasta un 60% según diferentes autores (20, 84, 87, 89, 90, 93). No obstante la mayoría de los estudios han sido realizados en situación basal, y sólo un pequeño grupo de pacientes fueron sometidos a un estudio dinámico con GnRH (Factor liberador de gonadotropinas).

Al igual que en otras glándulas, las biopsias muestran, en algunos casos, la presencia de microorganismos o neoplasias. En otros pacientes la ausencia de ellos, sugiere que las lesiones están causadas por el propio HIV (74, 75, 80, 81). Las lesiones testiculares descritas se relacionan con un grado significativamente menor de espermatogénesis, y con un prominente adelgazamiento de la membrana basal y fibrosis intersticial, cuando se compara con los grupos control.

Pese a los hallazgos comprobados ninguna de las publicaciones hace referencia a la posible terapia de sustitución. Por último reseñar, que la mayoría de los trabajos se han realizado en varones con escasos estudios en grupos de mujeres. Han sido referidas posibles alteraciones menstruales en relación con el hábito de la drogadicción (129, 130, 131, 132). Más recientemente se han observado que

las pacientes adictas a drogas por vía parenteral, seropositivas, presentan una mayor tendencia a las anormalidades menstruales, frente a las seronegativas. Este hecho hace pensar que las anormalidades encontradas pudieran estar relacionadas con la infección por HIV, o en su defecto con todas las complicaciones de la propia infección.

I.6.2.- ALTERACIONES METABOLICAS.

I.6.2a.- METABOLISMO HIDROCARBONADO.

Se desconoce la incidencia de alteraciones del páncreas endocrino en pacientes infectados por el HIV, siendo anecdóticos los datos publicados al respecto. Lo publicado recoge esencialmente, casos clínicos de hipo e hiperglucemia en los que a veces se documenta una potencial relación con afectación pancreática atribuible a medicamentos, microorganismos, virus o invasión tumoral.

En el estudio de autopsias de Brivet y colaboradores, que recoge 13 casos se refiere que el 54% de los pacientes presentaban signos de afectación pancreática. Un paciente mostraba lesiones por CMV, otro por Toxoplasma gondii, otros dos tenían invasión por sarcoma de Kaposi y otro por un linfoma no Hodgkin (133).

Hommes y colaboradores (134) estudian, por el contrario, a un grupo de 10 pacientes con infección HIV estable, sin infección o neoplasias asociadas y con cifras de glucosa e insulina basales normales. En ellas, utilizando la técnica del clamp euglucémico, se demuestra un incremento del aclaramiento de insulina y la presencia de mecanismos de hipersensibilidad y resistencia a la misma que en frecuencias variables ocurre en todos los enfermos estudiados.

La literatura recoge relatos puntuales de casos clínicos (87, 135, 136, 137), con hipo o hiperglucemia, en el que estaban implicados la pentamidina, el acetato de megestrol o el sulfametoxazol (87, 138, 139), si bien la relación causa-efecto no ha sido siempre bien demostrada. Por otro lado, puede afirmarse que en pacientes con importantes lesiones histológicas pancreáticas no ha sido demostra-

do una clara correlación entre lesiones de autopsias y manifestaciones clínicas en vida.

Una dificultad añadida, en la interpretación de algunas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente HIV positivo la representa, el hecho de tratarse en muchas ocasiones de pacientes adictos a drogas por vía parenteral. Es bien sabido que en estos enfermos se presentan frecuentes episodios de hipo e hiperglucemia sobre cuya fisiopatología se ha especulado bastante.

Arnalich (140) cree que los heroínómanos con normal estado de nutrición no presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Otros autores, por el contrario, atribuyen a la elevación de endorfinas y somatostatina, habitual en el adicto, su influencia en los mecanismos de liberación de insulina (90, 141, 142, 143, 144).

I.6.2b.- METABOLISMO LIPIDICO.

Uno de los misterios de esta enfermedad reside en las frecuentes alteraciones del metabolismo lipídico.

La dislipemia encontrada en estos pacientes muestra la existencia de una disminución de los valores de colesterol total entre un 20 y un 40% de los pacientes, mientras que los triglicéridos están elevados entre un 50-80% de los mismos (145, 146, 147). Grunfeld encuentra junto al descenso de las cifras de colesterol total, disminución del colesterol HDL, colesterol LDL, y apolipoproteínas A1 y B100 tanto en estadios iniciales como avanzados de la enfermedad. Estas alteraciones aparecen cronológicamente antes que el desarrollo de la hipertriglicéridemia (148, 146).

Se han descrito también elevaciones de los porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados con descenso del ácido oleico, sin variación en los niveles de ácidos grasos totales.

La relación ac.esteárico/oleico está reducida en los leucocitos y en los hematies, y aumentada en los sueros de los pacientes con SIDA (84). Otras alteraciones descritas del metabolismo lipídico hacen referencia a la disminución de los fosfolípidos y al aumento del glicerol en relación con las distintas etapas de la infección por el HIV (145).

Esencialmente se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que llevan a dichas alteraciones, habiéndose investigado su relación con varias citocinas. Sin duda la más estudiada es el TNF (Factor de Necrosis Tumoral), elevado en los pacientes (149), que inhibe in vitro la actividad de la lipoproteína lipasa en los

adipocitos, estimula la síntesis hepática de ácidos grasos y moviliza los ácidos grasos libres por estímulo directo de la lipólisis periférica (150, 151, 152, 153, 154, 155). Pese a todo ello no se ha podido establecer una relación directa entre la situación de caquexia y niveles de TNF de algunos pacientes y los valores de hipertrigliceridemia (146).

Debemos reseñar que en esta línea de trabajo autores como Grunfeld comunican que además del TNF, deben considerarse otras citokinas como el Interferon alfa, que parece estar relacionado directamente, cuando alcanza niveles elevados con la hipertrigliceridemia de estos pacientes (156).

I.6.2c.- MATABOLISMO PROTEICO.

El estudio del metabolismo protéico va íntimamente unido al del balance energético.

Para el mantenimiento del peso corporal es necesario guardar un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético.

El total del gasto energético comprende el gasto energético basal, la actividad dinámica específica de los alimentos y la actividad que desarrolla el individuo.

En los pacientes con infección por HIV cada una de las partes de la ecuación necesaria para mantener el balance energético pueden estar alteradas.

El deterioro del estado nutricional de los pacientes con SIDA es notorio, pero revisando la literatura se descubre que este es un dato infravalorado tanto cuantitativa como cualitativamente por los estudios de aproximación general a esta enfermedad. El hecho se debe en parte, a la frecuente ausencia de expertos en nutrición en los grupos de trabajo.

Pocos estudios estiman la prevalencia de malnutrición en esta población (157, 158, 159). El grupo de O'Sullivan P (159), estudió el peso corporal y el estado nutricional de 50 pacientes con SIDA tratados en varios hospitales de la ciudad de New York, encontrando que el 59% de los pacientes hospitalizados presentaban una malnutrición moderada utilizando los criterios de Blackburn. Dicha cifra ascendía al 84% cuando los criterios usados eran los de NHANES (158).

En otro estudio, Scevola y colaboradores describen una población de 404 pacientes HIV positivos. Encontrando malnutrición, respectivamente, en el 36, 54,

y 88% de los pacientes en estadios II, III, IV (200).

Además de este aspecto cuantitativo la masa celular corporal es uno de los mejores predictores de la mala evolución y muerte en estos enfermos (160).

Uno de los factores esenciales de la alteración del balance energético y protéico es la anorexia, de origen multifactorial. Esta anorexia es particularmente frecuente en los pacientes con infección asociada en las que se demuestra que los enfermos disminuyen su ingesta habitual hasta un 30% (162, 163).

Además, en el origen de la pérdida de apetito se han implicado trastornos psicosociales, alteraciones digestivas secundarias a la medicación, alteraciones propias del tracto digestivo que producen síntomas como dolor tras la ingesta, náuseas, vómitos o diarrea, y por último la interacción de las citocinas como la caquectina/TNF, el Interferón alfa, y la interleukina 1. Estas citocinas estarían más elevadas en situaciones de infecciones asociadas (164).

En los pacientes con infección por HIV las necesidades energéticas basales están aumentadas, en los diferentes estadios de la enfermedad (166), siendo un 11% más elevados en los pacientes asintomáticos, un 25% en los sintomáticos sin infección asociada, y un 29% en los sintomáticos con infección (162).

En concreto, ciertas infecciones como la producida por el Mycobacterium avium, puede inducir los niveles mas altos de necesidades energéticas basales.

No todos estos pacientes sufren indefectiblemente pérdidas de peso lo que convierte a este signo en muy poco sensible a la hora de valorar la malnutrición (147, 167, 168).

En los pacientes con infección por HIV, particularmente en presencia de infección asociada el catabolismo protéico está acelerado, independientemente de

la disminución de la ingesta calórica sin infección induce la conservación de las proteínas, así como una reducción del gasto energético.

Durante los períodos de estabilidad, el balance de nitrógeno no es tan llamativamente negativo, y probablemente la disminución en la síntesis proteica, sea la que dificulta el mantenimiento de la masa muscular, o las ganancias de peso después de una importante pérdida.

I.6.2d.- METABOLISMO IONICO Y FOSFOCALCICO.

La alteración más frecuente del metabolismo iónico es la hiponatremia, que se presenta aproximadamente en un 75% de estos pacientes en algún momento de su enfermedad. Su origen suele ser multifactorial e incluye los vómitos, diarrea, enfermedades renales, hepáticas, y cardíacas asociadas.

La hiponatremia en ocasiones es reflejo de un Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH o de un cuadro de insuficiencia suprarrenal (88).

En lo referente al potasio, la hipokaliemia ha sido descrita también en aproximadamente un 19% de estos pacientes, en asociación a factores como la inanición, y las pérdidas gastrointestinales (88).

La hiperkaliemia se documenta en aproximadamente un 16% de pacientes, frecuentemente en asociación con trastornos renales e insuficiencia suprarrenal.

La hipocalcemia es más frecuente que la hipercalcemia y se ha atribuído a varios mecanismos tales como la insuficiencia renal, sepsis, y el uso de determinados fármacos tales como la anfotericina B y los aminoglucósidos.

Aunque son raras, las lesiones histológicas en las paratiroides, se han descrito fundamentalmente afectación de las mismas por infección por Citomegalovirus, evidenciándose inclusiones de CMV en las paratiroides de igual manera que en otros órganos afectados (74).

Han sido descritos los cuadros de hipercalcemia en relación con infecciones por CMV en pacientes que presentaban niveles descendidos de PTH y calcitriol, con buena respuesta a la administración de calcitonina, lo que sugería que un aumento de la resorción osteoclástica ósea estaba inducida por CMV o por el

propio Virus de la Inmunodeficiencia Humana siendo así responsable del cuadro (84, 87, 88).

I.6.3.- ALTERACIONES NUTRICIONALES.

Pero probablemente los trastornos metabólicos más evidentes en el desarrollo de la infección por HIV sean los trastornos nutricionales, y en especial la pérdida de peso que presentan estos pacientes, como signo clínico característico, en un momento del curso natural de la enfermedad.

Los pacientes con infección HIV presentan, en líneas generales, una malnutrición que inicialmente es calórica, y posteriormente se desarrolla como energético-protéica, manteniendo relación directa con la evolución letal de la enfermedad, pudiendo jugar un papel trascendental las técnicas de soporte nutricional.

La relación entre nutrición e infección por HIV implica siempre dos preguntas. La primera de ellas es ¿ Como la Infección por el virus HIV y sus complicaciones afectan el estado nutricional de los pacientes ? y la segunda pregunta es ¿ de que manera el estado nutricional de los pacientes influye en el desarrollo de la infección por HIV o en sus complicaciones ? (169).

Parece encontrarse en la literatura referencias para intentar aclarar la primera pregunta, pero resulta difícil aclarar el segundo punto.

I.6.3a.- ALTERACIONES NUTRICIONALES ESPECIFICAS.

El "Wasting Syndrome" es uno de los aspectos más devastadores de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Aunque son muchas las terapéuticas desarrolladas para erradicar el virus o controlar su replicación, la inanición se convierte en la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con SIDA (147).

En ausencia de enfermedad la inanición conduce a la muerte cuando se pierde un 66% del peso ideal del individuo.

Hoy en día se considera que esta parámetro, al igual que las clásicas medidas antropométricas (Circunferencia Muscular Media del Brazo CMMB, Pliegue del triceps PTP, Circunferencia media del Brazo CMB, etc...) infravaloran la situación real del paciente malnutrido, y ponen de manifiesto la necesidad de utilizar técnicas más exactas que valoren la composición corporal de los individuos, como la impedancia o mejor aún la medida del K corporal (170, 171, 172).

Por medio de estas técnicas se demuestra que los pacientes con infección por HIV presentan índices de malnutrición severa, con una deplección de masa muscular y masa grasa más importante que la que se puede estimar con la determinación del peso corporal total (172, 173).

Algunos pacientes con SIDA pueden tener grandes pérdidas de masa celular, con escasa pérdida de grasa. Por tanto la masa grasa corporal no es un marcador real en el "wasting syndrome".

Los pacientes con SIDA en el momento de su muerte conservan sólo un 54% de su masa celular corporal (MCC). El MCC se refiere a la cantidad de

protoplasma en el tejido no adiposo (músculo y vísceras). Este concepto puede ser el mejor predictor de muerte.

Los pacientes neoplásicos mueren cuando su masa muscular se ha deplecionado (147).

Estos estudios sugieren que el grado de "wasting" llega a constituir una causa de muerte. Teóricamente, tratamientos que consiguiesen el mantenimiento de la masa celular corporal podrían prolongar la vida.

Se sabe que la malnutrición energético-proteíca (MEP) es la causa mayor de deficiencias inmunológicas en los seres humanos. La MEP generalmente se asocia a deplección de macro y micronutrientes como minerales, agua, ácido fólico, ácido nicotínico, piridoxina, tiamina, ácido ascórbico y vitamina A. Además de mantener niveles inadecuados de calcio, fósforo, magnesio y potasio.

El mayor interés clínico en estudiar la malnutrición en los pacientes con infección por HIV está en perfilar cuales son las deficiencias nutricionales que puedan modificar el estado inmunológico de estos individuos, y evaluar su efecto en la progresión de la enfermedad.

En estudios realizados a pacientes HIV positivos en estadio III, sin síntomas clínicos de MEP, ni de enfermedad asociada, se han comprobado niveles más bajos que la población general de zinc, piridoxina y B12 (hasta en un 48, 52, y 24% respectivamente), los niveles de cobre y selenio también estaban descendidos (174, 175). No encontrándose variaciones respecto a vitamina C, tiamina, riboflavina, tocoferol y vitamina A. En el mismo grupo los niveles de cobre y selenio también estaban descendidos (174).

La normalización de los parámetros comentados se correlacionaba positiva-

mente, y de forma significativa, con la renutrición de los pacientes y con la mejoría del estado inmunitario.

Se concluye que las deficiencias nutricionales aparecen en estadíos muy tempranos de la infección HIV, y que involucran nutrientes específicos que podrían tener valor predictivo de la progresión de la enfermedad.

En la actualidad en el estudio de la inmunomodulación nutricional tienen especial protagonismo micronutrientes como: los nucleótidos, la arginina, la glutamina, los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3 y omega 6, los ácidos grasos de cadena corta, el zinc y los antioxidantes como el selenio, la vitamina E, la vitamina A, y la vitamina C (176, 177, 178, 179, 180).

Por ésto no es extraño que en la evaluación nutricional de los pacientes con infección HIV se hagan algunas referencias fundamentalmente al Zinc, y a los antioxidantes.

El concepto de como las reacciones oxidativas median autotoxicidad siendo un factor significativo en la patología de las enfermedades virales, ha sido introducido por Peterhans. La infección por HIV y las infecciones oportunistas pueden, directa o indirectamente, causar un desequilibrio en los mecanismos de peroxidación/antioxidación, resultando una elevada concentración de oxidaciones reactivas. Pudiendo estos hechos participar en el aumento de la incidencia tumoral, o mediando en la inmunodeficiencia (181).

Los ácidos grasos polinsaturados tienen un papel relevante en la permeabilidad celular y en la cascada de los eicosanoide por lo que son imprescindibles para el correcto funcionamiento de la mayoría de las células de los mamíferos (182).

La vitamina E y la glutathion peroxidasa son importantes por su acción

protectora controlando la peroxidación lipídica. La vitamina E también disminuye el número de CD8+ y aumenta la relación CD4/CD8 (183). Mientras que la vitamina D disminuye dicha relación.

La Vitamina A y el beta-caroteno también intervienen en los procesos de inmunomodulación y actúan aumentando el número de CD4+.

Otro antioxidante de importancia relevante es el Selenio. Además de su acción fisiológica como antioxidante, es necesario recordar su relación con la aparición de cambios histológicos en el miocardio, que conducen al desarrollo de miocardiopatía.

Varios grupos han referido que los pacientes con infección por HIV tienen bajos los niveles de selenio, relacionándose con los cambios inmunológicos de los mismos (184, 185).

Por último indicar que probablemente sea el zinc el micronutriente más estudiado en la infección por HIV, en todos los grupos de riesgo y especialmente en homosexuales y en ADVP. Este es un elemento fundamental en la regulación de una gran cantidad de mecanismos enzimáticos, hormonales etc... Estando directamente implicado con el crecimiento celular rápido, recalcándose su importancia en el crecimiento de células de la piel o en el caso del enterocito. Sus modificaciones estarán en función de los ingresos con la dieta, su correcta absorción y las posibles pérdidas. En el caso de los pacientes con infección HIV no deben olvidarse las interacciones que han sido descritas, entre los tratamientos antivirales específicos y los niveles de zinc (186).

Las pérdidas más importantes analizadas en los pacientes con infección por HIV y en grupos de homosexuales seronegativos están en relación con la actividad

sexual. Dado el alto contenido de pérdidas de zinc que presentan estos enfermos en el líquido prostático y seminal (187), y en las pérdidas intestinales, que frecuentemente presentan estos pacientes asociadas en las enteropatías (188, 189).

La hipozinquemia se ha relacionado con importantes deficiencias inmunológicas, y en los estudios de seguimiento de los pacientes se evidencia que los que mejoran sus valores de zinc también mejoran su estado inmunológico (190).

La deficiencia de estas sustancias puede ser consecuencia de la infección viral pero también puede jugar un papel en el desarrollo de la progresión de la enfermedad (183).

I.6.3b. PATOGENIA DE LA MALNUTRICION.

En el desarrollo de la malnutrición en los pacientes con infección por HIV, intervienen varios factores por un lado la anorexia, de origen multifactorial, por otro, el aumento del gasto energético basal, y por último los trastornos de malabsorción. Los dos primeros ya han sido ampliamente comentados con anterioridad, por lo que sólo nos referiremos a ellos en este apartado, para resaltar de nuevo su importancia en el desarrollo de la malnutrición (164, 191, 192, 193).

La participación que la malabsorción tiene en el balance energético-proteico no ha sido estudiada. En pacientes con malnutrición grave y cuadros diarreicos, los pacientes intentan disminuir la ingesta para minimizar la diarrea. Algunos establecen mecanismos compensatorios de reducción del gasto energético basal para conseguir el ahorro proteico deseado. Implicándose de esta forma los tres posibles mecanismos patogénicos anteriormente citados.

Los pacientes con infección por HIV tienen importantes alteraciones en la estructura intestinal, así como alteraciones funcionales que conducen a la malabsorción (147).

En los pacientes con SIDA se describen cambios ultraestructurales que consisten en una intensa proliferación del sistema reticuloendotelial en los enterocitos, con cambios de los microvillis, vacuolización e infiltración linfocítica del epitelio. A nivel endotelial se describen lesiones vasculares con edema con diferentes grados de hipertrofia, degeneración mitocondrial y dilatación del retículo endoplásmico rugoso (194, 195).

Pero parece que el hecho más importante de los comunicados es la evidencia

de infiltrados inflamatorios en la lámina propia con células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos y, en algunos casos, partículas víricas anormales identificadas como HIV, no habiendo sido descritas estas observaciones con anterioridad (67, 195) .

También deberemos considerar con atención los microorganismos patógenos de las diferentes infecciones gastrointestinales asociadas que presentan estos pacientes (diferentes parásitos, CMV etc...), y la propia malnutrición que cursa con hipoalbuminemia, siendo responsable de alteraciones estructurales y funcionales que conducen a cuadros de diarrea y malabsorción (67, 68, 194, 196).

En los estudios de funcionalidad intestinal para valorar la malabsorción, se han utilizado diferentes test funcionales como la D-xylosa, el test de Schilling, o el test del H₂ exhalado, así como la valoración de los niveles plásmaticos de diferentes proteínas viscerales, minerales y elementos traza.

Y se han puesto de manifiesto diferentes grados de alteración funcional en pacientes con infección por HIV. Apareciendo alteraciones en los estadios más iniciales de la infección. Pero la frecuencia de las alteraciones encontradas no se relaciona con el estadio de la enfermedad, ni con las posibles infecciones secundarias, ni con la presencia de diarrea o de pérdida de peso (189, 197).

La malabsorción puede causar síntomas gastrointestinales en los pacientes infectados por HIV, en ausencia de pérdida de peso.

Dada la alta frecuencia de malabsorción para la lactosa y la vitamina B₁₂, considerando los resultados encontrados con el test de la D-xilosa, podríamos pensar que en la malabsorción de los pacientes HIV están implicados ciertos mecanismos especiales absorptivos todavía ajenos a nuestros conocimientos (189, 190).

I.6.3c.- SOPORTE NUTRICIONAL.

Como comentábamos con anterioridad, la malnutrición en los pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana, es común, multifactorial, y corregible. En cualquier caso siempre lo más importante es identificar cuales son las situaciones de riesgo para desarrollar malnutrición en estos pacientes, y así poder prevenirlas y tratarlas.

Las infecciones asociadas condicionan un aumento del gasto energético basal. Entre las estrategias a seguir para combatir la pérdida de peso de los pacientes con infección por HIV, será necesario, tratar la enfermedad o infección asociada, porque un correcto tratamiento de las mismas conduce a ganancia de peso y de masa celular. Hay datos en la literatura de como la terapia antivírica específica induce ganancia de peso (147).

Al lado de todas las causas descritas como responsables de la malnutrición, no cabe olvidar la importante implicación social de esta entidad. El impacto psicológico debe ser considerado siempre, así como el posible aislamiento familiar y laboral al que pueden estar sometidos estos pacientes, y que indirectamente condicionen la falta de apetito, o la imposibilidad de acceder a una correcta alimentación.

Al valorar nutricionalmente a un paciente sea su patología de base la que fuere, siempre será necesaria la valoración de una encuesta dietética, que al menos recoja, en líneas generales, los alimentos que ingiere el paciente, tanto en cantidad como en calidad. Con el fin de conocer la ingesta de nutrientes del paciente.

Es éste un punto siempre a investigar, porque muchas de las causas respon-

sables de la malnutrición se deben a, descuidos, como la ingesta de determinados alimentos de una forma incorrecta, desconocimiento de su preparación culinaria para preservar correctamente los nutrientes etc...

Hay trabajos que indican las líneas generales en relación con la ayuda que precisan los pacientes para mantener un correcto estado nutritivo. Las técnicas de soporte nutricional se inician con las indicaciones y recomendaciones dietéticas, con la facilitación del acceso al local donde pueden comer, incluso posibilitando la adquisición de productos alimentarios (164, 191, 198, 199), antes de utilizar otras medidas más sofisticadas como la Nutrición Artificial Enteral y/o Parenteral.

En los últimos años la opinión pública se ha concienciado progresivamente en temas sanitarios siendo de especial mención los relacionados con la educación alimentaria como medida de prevención de enfermedades tales como la obesidad, la hipertensión arterial, el cáncer, las dislipemias etc...Y así se aconseja tomar determinadas medidas en la elaboración de menús, en la ingesta de un nutriente algo desconocido como la fibra etc... Todo esto contribuye, en mayor o menor medida, a la eclosión de modas que en gran parte no tienen una base científica sino más bien comercial.

Los pacientes con infección HIV no se liberan de estas modas y son muchos los pacientes que intuitiva y empíricamente toman suplementos y minerales para mejorar su estado nutricional, aunque no se ha comprobado verazmente su eficacia (200).

Summerbel C (201), comparó los conocimientos y aptitudes en relación con la alimentación en tres grupos de pacientes homosexuales, 55 HIV positivos, 44 HIV negativos, y 44 HIV negativos sintomáticos. En el estudio se describió que el

92% alteraron su dieta tras el diagnóstico de infección por HIV. Y la mayoría lo hicieron aumentando el consumo de determinados alimentos: un 74% más proteínas, un 67% más fibra, un 31% más alimentos como el queso y un 58% más de pan. Cerca de la mitad de los estudiados tomaban complejos vitamínicos y/o minerales en forma de suplementos.

Los autores del trabajo reseñan que la información manejada por los pacientes era procedente de su entorno familiar, de otros grupos de apoyo de pacientes infectados y de profesionales de la sanidad, siendo los transmitidos por estos últimos los que recogían la información correcta (201).

Todos los grupos de trabajo coinciden en reflexionar en la necesidad de crear los cauces correctos para que estos pacientes puedan alimentarse con normalidad (191, 192).

Son altamente frecuentes las pérdidas de al menos un 10% de su peso ideal en un corto periodo de tiempo, y siempre suelen estar en relación con enfermedades intercurrentes como infecciones oportunistas. Siendo responsable de la malnutrición la anorexia en muchos de los pacientes estudiados (202).

En relación con esta idea los investigadores han buscado productos farmacológicos con actividad sobre el apetito para revertir la intensa anorexia que a veces sufren estos pacientes.

En la búsqueda, todavía muy incipiente, se ha revalorizado un progestágeno utilizado como tratamiento específico en el cáncer de mama, se trata del acetato de medroxiprogesterol o acetato de megestrol, que como efecto secundario demostró ser un potente estimulante del apetito en las pacientes con ca. de mama con él tratadas. Este dato ha sido utilizado por varios grupos de trabajo en la investiga-

ción clínica en casos de anorexia en pacientes con SIDA.

Se han utilizado diferentes dosis, oscilando entre 100, 320, 400, 800 y 1200 mgr al día. Parece que las dosis bien toleradas sin otros efectos secundarios y con efectividad sobre el apetito están entre 320 y 400 mgr. En cualquier caso ha quedado demostrado que los pacientes tomando acetato de megestrol, mejoran su calidad de vida, y aumentan la ingesta frente a los que, en estudios doble ciego, tomaban placebo (160, 203, 204).

No obstante hay que recordar los efectos secundarios de este preparado, entre los que se encuentran la hipercalcemia y la colestasis intrahepática, el posible sangrado vaginal, la aparición de tromboflebitis, y eventos cardiovasculares. También ha sido descrito el desarrollo de hiperglucemia con elevados niveles de triglicéridos y de péptido C que pueden hacer pensar en cierto grado de resistencia periférica a la insulina (135). En el caso anteriormente referido parece estar clara la relación de la presencia de Diabetes Mellitus con la administración del acetato de megestrol. En nuestra opinión será siempre necesario depurar los factores predisponentes para desarrollar diabetes en los pacientes que sean candidatos a la administración de este fármaco.

En estadíos más avanzados de la enfermedad se considerará el uso de nutrición enteral con fórmulas poliméricas estandar y/o hipercalóricas (205, 206, 207), aunque anecdóticamente algunos autores indiquen, el uso de fórmulas específicas enriquecidas con nutrientes inmunomoduladores (176, 177, 185, 205, 206, 207, 208, 209).

Se ha demostrado que la nutrición enteral puede producir la replección de la masa celular, en los pacientes con SIDA malnutridos (205).

Por todo ésto cuando la vía oral no puede ser utilizada, o la existencia de enfermedades esofágicas impiden la colocación de una sonda nasogástrica o nasoyeyunal, es necesario recurrir a otras técnicas para acceder al tracto digestivo. Así hoy en día, cada vez se utilizan más técnicas como la gastrostomía percutánea endoscópicas con éxito, con un costo menor del 30% en comparación con los tratados con NPT.

Cuando no es posible utilizar la vía digestiva se debe indicar la NPT (Nutrición Parenteral Total), que reporta evidentes beneficios en estos pacientes sin más complicaciones, que en otros tipos de pacientes.

Bien es cierto que algunos autores la indican como una medida paliativa para mejorar la calidad de vida, en estos pacientes, pero en situaciones terminales. En los casos de uso domiciliario el tema ha creado problemas deontológicos, por el riesgo de contagio por HIV, de otras personas de habitual convivencia con el paciente, que pudiesen infectarse al manipular material y/o sangre contaminada del enfermo (198, 210, 211, 212).

Es importante considerar que un racional soporte nutricional mejora la morbimortalidad de los pacientes ya que previene deficiencias de nutrientes específicos.

Todos los expertos coinciden en aclarar que es necesario mantener una actitud poco conservadora y muy agresiva al evaluar la terapia nutricional de estos enfermos ya en los estadíos más iniciales de la enfermedad. Se insiste en concienciar a todo el personal sanitario al cuidado de estos pacientes, que han de estar claramente sensibilizados ante los problemas nutricionales, para así adelanterse con medidas preventivas al desarrollo y la progresión de complicaciones.

JUSTIFICACION

II. JUSTIFICACION

En nuestra opinión, la literatura científica nos descubre la existencia de una serie de obstáculos, cuando se intenta abordar el conocimiento de las alteraciones endocrino-metabólicas y nutricionales de los pacientes con infección por HIV. Probablemente sea el desconocimiento de su prevalencia el más importante. Este hecho sorprende aún más cuando se observa la inexistencia de correlación clínico-patológica, al estudiar los importantes hallazgos necrópsicos descritos, con severas y frecuentes alteraciones glandulares.

Los datos recogidos por los diferentes grupos son muy dispares y en ocasiones controvertidos. Es muy probable que estas diferencias tengan relación con las diferencias de criterios en el planteamiento del diseño de los estudios.

La mayoría de los estudios son retrospectivos y seleccionan los pacientes que muestran alguna alteración funcional glandular aparente.

Por último no hemos encontrado ningún estudio que valore conjuntamente, en el mismo paciente, las alteraciones endocrinometabólicas y nutricionales, hecho que teóricamente, se ha correlacionado en situaciones de disfunción glandular.

Es por todo ello que entendemos se justifica la realización de este estudio.

OBJETIVOS

III. OBJETIVOS.

En virtud de lo anteriormente expuesto nos propusimos los siguientes objetivos:

1.- Determinar la prevalencia de las alteraciones endocrinológicas de una población de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, atendidos en un hospital de la red sanitaria de la C.A.M.

2.- Describir las alteraciones funcionales de los distintos ejes glandulares:

- * HIPOTALAMO-HIPOFISARIO.
- * TIROIDEO.
- * SUPRARRENAL.
- * GONADAL.

3.- Evaluar la reserva pancreática de estos pacientes.

4.- Estimar el perfil lipídico en la población indicada.

5.- Determinar la prevalencia de alteraciones nutricionales, y hacer un análisis descriptivo de sus características.

6.- Establecer si existiesen posibles relaciones entre el factor de riesgo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de afectación de órganos y

sistemas, los distintos tratamientos específicos e inespecíficos para el HIV, las infecciones asociadas, el estadio clínico e inmunológico y las alteraciones endocrinológicas y nutricionales.

7.- Evaluar la responsabilidad del estrés, desencadenado por diferentes causas (infecciones asociadas, infección por HIV, etc...), en la fisiopatología de las alteraciones endocrinológicas encontradas en esta especial población.

8.- Valorar la utilidad de un endocrinólogo y nutricionista en los equipos multidisciplinarios de atención a pacientes con infección por HIV.

MATERIAL Y METODOS

IV. MATERIAL Y METODOS.

IV.1.- MECANICA DE TRABAJO.

El Hospital General Gregorio Marañón es un centro que cuenta con 2354 camas y atiende a una población de aproximadamente 800.000 habitantes del área sudeste de Madrid.

La parte inicial del estudio se realizó en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y HIV del Hospital General Gregorio Marañón. Esta es una Unidad de Atención Especializada a pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. La Unidad cuenta con 22 camas y con personal médico especializado.

El investigador principal del estudio accedía diariamente a la Unidad de Enfermedades Infecciosas y HIV, y se informaba de los nuevos ingresos.

A diario se ponía en contacto con estos pacientes a los que detenidamente les explicaba las razones, y pormenores de los estudios solicitándoles posteriormente su consentimiento. En caso de aceptación el paciente era automáticamente incluido en el estudio. Se efectuaba la recogida de datos cubriendo el protocolo de cada paciente, que detallaremos a continuación.

En cualquier caso, todos los pacientes tenían acceso al estudio, y sólo los que expresamente no quisieran participar en él eran excluidos. En definitiva el único criterio de selección de los pacientes se establecía por la voluntariedad de los mismos a ser incluidos en el estudio.

Inmediatamente después se realizaba la recogida de datos de la historia clínica y la toma de medidas antropométricas y se programaban los tres "tests" de

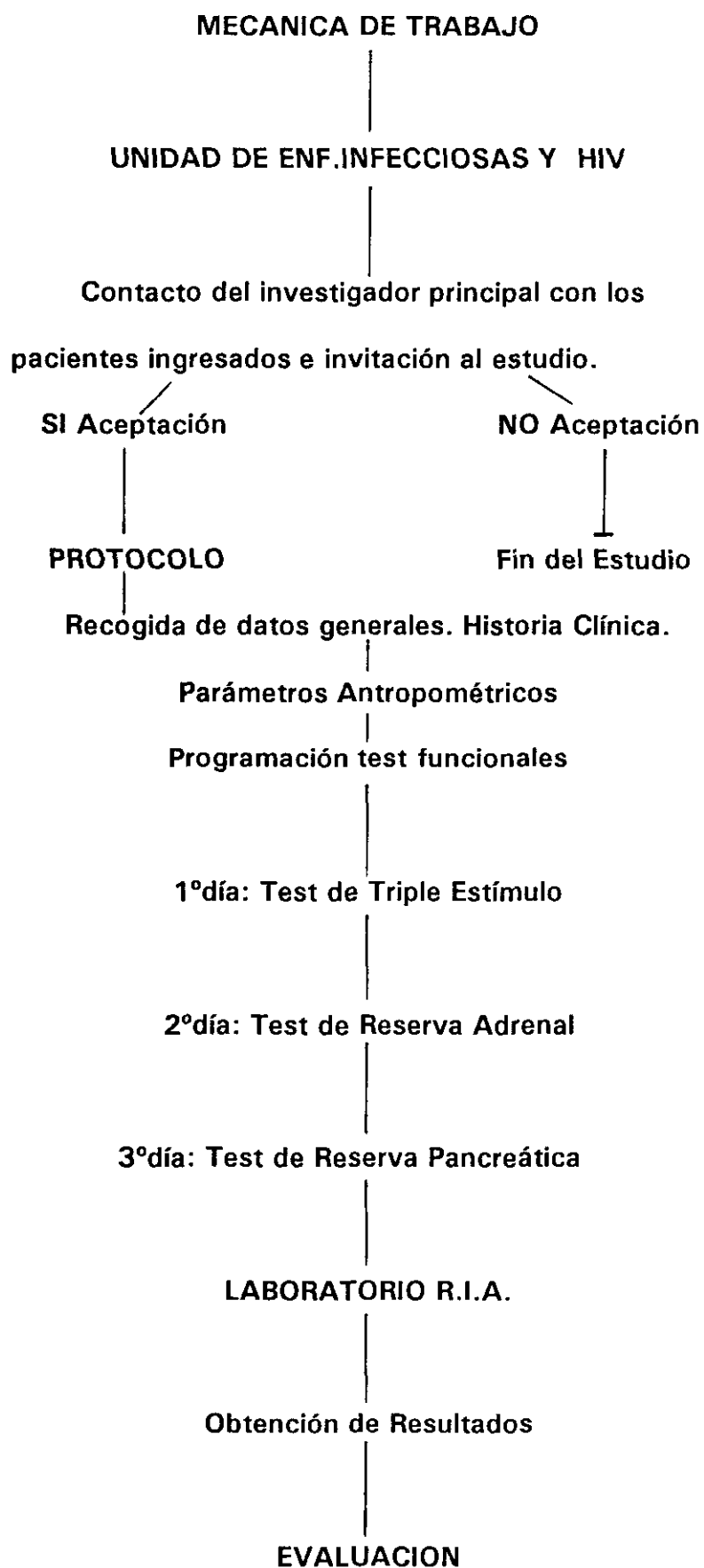
valoración de la función hormonal.

El primer día se programaba la realización del "test de triple estímulo" (GRF, TRH, GnRH), el segundo día se realizaba el "test de reserva adrenal" (Test de Synacthen), y el tercer día se evaluaba la respuesta pancreática al estímulo con glucosa intravenosa.

Las muestras eran procesadas en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis del centro. La técnica empleada para la realización de los test, transporte y procesamiento de muestras y la metodología de laboratorio utilizadas se describirán más adelante.

Una vez cumplimentado cada protocolo, los datos se introducían con un código de claves en un ordenador IBM tipo PS/1 para su posterior análisis.

El esquema global de la mecánica seguida se expresa a continuación, en la página siguiente.



IV.2.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Los datos de cada paciente fueron recogidos en un protocolo de trabajo (ver páginas posteriores). Este constaba de tres hojas que contenían respectivamente información general, datos sobre la valoración nutricional de los pacientes y datos sobre el estudio dinámico hormonal.

A continuación procederemos a explicar los criterios para la cumplimentación de las tres partes que constituyen el protocolo de estudio clínico.

IV.2.1.- DATOS GENERALES.

La primera página del protocolo se destinaba a recoger información general en relación con los datos demográficos y de la historia clínica de cada paciente. Cada paciente incluido en estudio recibió un número correlativo.

A continuación se tomó nota de los datos de filiación del paciente en relación con su nombre, apellidos, sexo, domicilio y teléfono.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban, como explicamos anteriormente ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y HIV, o eran directamente atendidos ambulatoriamente en el pabellón de consultas externas del mismo centro.

En el primer caso la indicación de su ingreso había sido realizada por los médicos responsables de la Unidad, o por los médicos del Servicio de Urgencias del centro. En cualquier caso la indicación clínica del ingreso hospitalario, no tenía

relación especial con una posible clínica de corte endocrinológico.

**** SITUACION CLINICA DE LA INFECCION HIV.**

En este apartado se reseñaron los datos útiles relacionados con la situación clínica del paciente desde el momento del diagnóstico hasta la realización del estudio.

A) Año del diagnóstico de HIV:

Se indicó en las casillas correspondientes las dos últimas cifras correspondientes del año en que fué diagnosticado el paciente de infección por HIV.

B) Factor de riesgo:

Epidemiológicamente los grandes grupos de riesgo que se han definido mundialmente son:

1. **ADVP:** Se refiere a los pacientes toxicómanos, adictos a drogas por vía parenteral.

2. **Homosexuales:** Incluyendo a los pacientes que realizan prácticas sexuales con personas de su mismo sexo.

3. **Bisexuales:** Incluye a los pacientes que mantienen prácticas sexuales con individuos de su propio sexo o del sexo contrario indistintamente.

4. **Heterosexuales:** Se recogen aquí el grupo de pacientes que mantienen relaciones sexuales con individuos contrarios a su sexo y pertenecientes a algún otro factor de riesgo (politransfundido, ADVP, bisexual etc...).

5. Politransfundidos: Se incluyen aquellos pacientes que han recibido productos hemoderivados, de forma ocasional o habitual, como es el caso de los hemofílicos.

6. ADVP/Homosexual: Es este un grupo especialmente identificable que reúne en el mismo individuo los dos condicionantes, el de adicción a drogas por vía parenteral, y el de mantener prácticas homosexuales.

7. Otros: En este apartado se recogían a los pacientes no incluidos en ninguno de los anteriores. Siempre teniendo en cuenta la historia del paciente en relación con la exclusión de los otros factores de riesgo previamente descritos, y la inclusión de otros como las prácticas de tatuajes, manipulaciones odontológicas, manipulación de productos contaminados por el virus de la inmunodeficiencia humana (sangre, semen...) y siempre mantenidos en contacto con soluciones de continuidad de la piel.

C) Estadío de la infección por HIV.

Se indicó en este apartado el estadío de la infección por HIV en el que se incluía al paciente en el momento de realizar el estudio, según la clasificación de la CDC (213):

Estadío I: Infección Aguda.

Estadío II: Infección Asintomática.

Estadío III: Linfadenopatía generalizada persistente.

Estadío IV: Otras enfermedades

Subgrupo A: Enfermedad constitucional.

Subgrupo B: Enfermedad neurológica.

Subgrupo C: Infecciones secundarias.

C1: Infecciones secundarias
específicas listadas para la
definición caso SIDA por el
CDC.

C2: Otras infecciones secundarias
especificadas.

Subgrupo D: Cánceres secundarios.

Subgrupo E: Otras condiciones.

D) Situación clínica.

Se valoró la situación clínica del paciente en relación con la presencia de infección oportunista, neoplasia y/o la afectación específica de órganos, sistemas y/o aparatos, y el momento de aparición, tomando como referencia la fecha de realización del estudio. Y así se especificó:

a.- Actual: si la afectación se presentó en el periodo comprendido entre las seis semanas previas o en el momento de realizar el estudio.

b.- Previo: si la afectación se produjo en el periodo previo a las seis semanas anteriores a realizar el estudio.

Este apartado suponía un índice cualitativo con el que reseñar los apartados E y F en relación con infecciones oportunistas y neoplasias y/o la afectación por órganos y sistemas.

E) Infecciones Oportunistas y Neoplasias asociadas.

Por definición el SIDA es una entidad clínica que reúne por excelencia la condición de la presentación del mayor número de infecciones oportunistas y neoplasias, algunas altamente infrecuentes. La importancia de la relación entre el agente etiológico y las alteraciones de las diferentes glándulas endocrinológicas, ha sido bibliográficamente documentado. Por estas razones se especificaron los siguientes apartados:

- 1.-Candida albicans.
- 2.-Pneumocystis carinii.
- 3.-Toxoplasma gondii.
- 4.-Citomegalovirus.CMV.
- 5.-Mycobacterium tuberculosis. TB.
- 6.-Inf.Bacterianas.
- 7.-Inf.Micóticas.
- 8.-Inf.Parasitarias.
- 9.-Inf.por otras Mycobacterias (MAI).
- 10.-Inf. Víricas.

Los parámetros expresados del 1 al 10 hacen referencia a un agente etiológico concreto, o bien a un grupo genérico de agentes etiológicos.

- 11.-VIH 2 : Se refiere al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2.
- 12.-Sarcoma de Kaposi.
- 13.-Linfoma Hodgkin.
- 14.-Linfoma no Hodgkin.

En los apartados 12, 13, y 14 se hace referencia al grupo de neoplasias

que presentan estos pacientes siendo éstas las descritas con mayor prevalencia.

El último casillero considerado el numero 15 se reservó para aquellas infecciones oportunistas y/o neoplasias que no podían ser incluidas en los apartados previos.

F) Afectación de Organos y Sistemas.

En este apartado se reseñó la afectación real objetivada de órganos o sistemas, de posible etiología múltiple (infección oportunista y/o neoplasia), en relación con el momento de aparición como indicamos en el apartado D.

1.-SNC: se refiere a la afectación que pudiese presentar el paciente localizada a nivel del sistema nervioso central.

2.-SNP: se indicó la alteración referida al sistema nervioso periférico.

3.-ORL: Afección localizada a nivel de nariz, faringe, laringe y sistema auditivo.

4.-TRS: Enfermedades localizadas a nivel del tracto respiratorio superior, es decir a nivel de traquea.

5.-TRI: Enfermedades localizadas a nivel del tracto respiratorio inferior, es decir a nivel bronco-pulmonar.

6.-ADA: Afectación de localización en tracto digestivo superior donde incluimos: cavidad oral, faringe, esófago, estómago y duodeno hasta ángulo de Treitz.

7.-ADB: Afectación de localización en tracto digestivo bajo, entendiendo por el mismo el referido a I.delgado (yeyuno e ileon) e I.grueso (ciego, colon ascendente, transverso y descendente, recto y ano).

8.-Hepática: Se reseñó la afectación de localización en el hígado.

9.-Esplénica: Se reseñó la afectación de localización en el bazo.

10.-Renal: Se incluyen las alteraciones específicas del riñón.

11.-GU: Se refirieron las afectaciones genitourinarias que en los varones se reseñaron como posible afectación de uréteres, vejiga urinaria, próstata, vesículas seminales, testículos y pene. Y en el caso de las mujeres se refirió a útero, trompas de Falopio, ovarios, uréteres, vejiga urinaria, y uretra.

12.-Articular: Se indicó afectación de grandes y pequeñas articulaciones.

13.-Muscular: Se refería a alteración de los componentes musculares incluidos los de toda la economía.

14.-Cutáneomucosa: Afectaciones en piel y otros tegumentos así como las mucosas. Con especial interés en incluir aquí la leukoplaquia vellosa.

15.-Hematológicas: En ella eran recogidas las alteraciones de las tres series asociadas a la infección por HIV, por infecciones oportunistas o neoplasias responsables de los cuadros desarrollados en esta esfera.

16.-Otras: Como en apartados anteriores se reservó este casillero para encuadrar los datos que no podían ser incluidos en los previos enumerados del 1 al 15.

G) Índice de Afectación.

En este apartado se apuntó la suma resultante de los valores otorgados a la afectación de los diferentes órganos y/o sistemas. Entendiendo que si existía afectación se daba 1 punto, y si no existía afectación se otorgaban 0 puntos.

H) Tratamiento.

Se asumió éste como un apartado genérico, donde se refería un índice temporal en relación con el momento de aplicación tanto de los tratamientos específicos como inespecíficos, considerando:

a.-Actual: si el tratamiento se estuviese siguiendo en ese momento, o durante las seis semanas previas a la realización del estudio.

b.-Previo: si los tratamientos fuesen desarrollados en el periodo anterior a las seis semanas previas a la realización del estudio.

I) Tratamiento específico.

En él se refirieron los datos en relación con el tratamiento que el paciente seguía para la propia infección por HIV 1. Incluyendo en el grupo al menos dos posibles protocolos desarrollados actualmente en la Unidad mencionándose :

- AZT o Zidovudina.
- DDI o Dideoxiinosina.
- Otros incluyendo en este a aquellos posibles tratamientos con DDA,

DDC, D4T etc...

J) Tratamiento para Infecciones Oportunistas y/o Neoplasias.

Se refirieron los datos aportados en relación con grandes grupos de agentes terapéuticos que presentaban especial interés clínico en nuestro estudio y que se especificaron aisladamente.

1.- El grupo de los Imidazoles.

2.- El grupo de los Antituberculosos. Con especial interés por la rifampicina.

3.- Pirimetamina.

4.- SXT. Sulfametoxazol trimetropin como tratamiento preventivo.

5.- SXT como tratamiento curativo.

6.- Ganciclovir.

7.- Interferón alfa.

8.- Quimioterapia : especificando diferentes fármacos.

9.- Otras: Donde se podían referir agentes terapéuticos no incluidos en los grandes grupos referidos anteriormente.

K) CD4, CD8, CD4/CD8.

También las cifras de CD4, CD8, y el cociente CD4/CD8 tienen especial interés en la evolución clínica del caso SIDA, por lo que especialmente en estos casilleros se referían estas cifras siempre en relación con los datos, obtenidos de la historia del paciente, más próximos al momento de realización del estudio.

IV.2.2.- VALORACION NUTRICIONAL.

La valoración nutricional de cada paciente se realizó con la evaluación conjunta de diferentes factores, en primer lugar los parámetros antropométricos, en segundo lugar con la medición de las proteínas estructurales y por último con la determinación de las proteínas viscerales. También se valoraron en algunos casos vitaminas y oligoelementos.

Con técnicas sencillas se valoran espacios corporales: agua, masa magra (lean body mass LBM), grasa corporal, proteínas somáticas y proteínas viscerales.

La medición de todos estos parámetros permitía hacer una valoración correcta del estado nutricional de nuestros pacientes catalogándoles en los diferentes tipos de malnutrición.

De tal manera que en nuestro estudio realizábamos la determinación de los siguientes parámetros.

1) PARAMETROS ANTROPOMETRICOS.

Para el peso y la talla se utilizó una báscula con escala para talla, de resorte y amplitud de 0 a 130 Kg, y sensibilidad de 0,2 kg. En aquellos casos en los que la situación clínica del paciente hiciera imposible su pesada, se estimaría el peso ideal en relación a la talla conocida y referida por el paciente. Las medidas de peso y talla en todos los pacientes se realizaron, en lo que se consideró como situación basal, que consistía en realizar la pesada con el paciente en ayunas, después de la primera micción del día, y siempre descalzo.

* El peso Ideal se calculó según la fórmula de Lorentz:

$$PI = (Talla-150) \times 0,75 + 50.$$

$$PI = \text{Peso Ideal en Kg.}$$

$$T = \text{Talla en cm.}$$

* El BMI se calculó como:

$$BMI = \text{Peso en Kg/Talla en m al cuadrado.}$$

* El porcentaje de pérdida de peso se calculaba con la expresión :

$$\% P.P = \frac{\text{Peso habitual}-\text{Peso real}}{\text{Peso habitual}} \%$$

Después al paciente se le hacía descubrir el brazo contrario al dominante para medir el resto de parámetros antropométricos.

El pliegue del tríceps (PTP) se midió con un calibrador de grasa o lipocaliper Herperden, instrumento que ejerce presión constante y tiene una sensibilidad de 0,2 mm. Colocado sobre el punto medio del brazo entre el acromion y el olécranon.

Se consideraron valores normales según sexo los siguientes: en varones 12-14 mm; en mujeres 15-17 mm.

La circunferencia media del brazo (CMB) se midió con cinta métrica común, en el mismo punto donde se había medido el PTP.

Se consideraron valores normales en varones cifras de 23-25 cm; en mujeres = 21-23 cm.

2) PROTEINAS ESTRUCTURALES.

La circunferencia media muscular del brazo (CMMB) se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{CMMB} = \text{CMB} - (0,314 \times \text{PTP}).$$

CMMB: circunferencia media muscular del brazo en cm.

CMB: circunferencia media del brazo en cm.

PTP: pliegue del triceps en mm.

Los valores normales de CMMB en varones son de 23-25 cm; y en mujeres son de 21-23 cm.

El resultado se compara con las tablas de Alastrue y colaboradores, específicas para la población española (214). El valor de esta medida y su correlación con la masa muscular ha sido ampliamente reconocida.

El "índice creatinina /altura" es la relación entre la creatinina eliminada en la orina de un paciente recogida durante 24 horas y la que cabría esperar que eliminara un sujeto sano, con un peso ideal y la misma talla y sexo.

El índice creatinina y altura (I.Creat/h), se obtuvo según fórmula:

$$\text{I.Creat/h} = \text{Creat.Real/Creat.Ideal}.$$

I.Creat/h en tantos por ciento.

Creat.real = creat.real en mgr/24 h.

Creat.Ideal = Creat.ideal en mgr /24h. = Peso Ideal multiplicándolo por 23 en varones y por 18 en mujeres.

I.Creat/h normal = 80%.

Valores por debajo del 80% son considerados patológicos.

3) PROTEINAS VISCERALES

Las proteínas que se han utilizado para la valoración nutricional son albúmina, transferrina y prealbúmina.

Las proteínas totales se midieron por técnicas de nefelometría. Considerando valores normales de proteínas totales la cifra de 6,5-8 gr. La albúmina se cuantificó por técnicas de inmunonefelometría. Y los valores normales se refirieron a 3,5 gr/dl.

La transferrina se determina mediante el método Ferro-check-II Test, comercializado por la casa Hyland, siendo un test colorimétrico para valoración del hierro sérico, y la capacidad de fijación del hierro; a partir de estos datos se obtiene la tasa de transferrina. Se han considerado valores dentro de la normalidad entre 250-300 mgr/dl.

La prealbúmina se midió por técnicas de inmunodifusión radial. Los valores normales están comprendidos entre 20-40 mg/dl.

4) MICRONUTRIENTES. VITAMINAS. MINERALES. OLIGOELEMENTOS.

En este apartado se reseñaron los datos a nuestro alcance. Del estudio analítico rutinario que se realizaba a cada paciente a su ingreso se incluían en el protocolo los valores de calcio, fósforo, magnesio, hierro, y zinc.

En algunos casos pudimos realizar medición de ácido fólico y vitamina B12.

5) OTROS VALORES DE INTERES.

Y para finalizar se tomaba nota puntualmente de los valores del hemograma en relación con la cifra de hematíes, hemoglobina, hemetocrito, linfocitos totales, leucocitos. Y del patrón lipídico de cada paciente reseñando niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, apolipoproteínas A1, y B y triglicéridos. Las HDL se midieron por método enzimático. Las LDL según fórmula de Sriedwal. Y por último las Apolipoproteínas por nefelometría.

Estos datos como los indicados en el apartado 4 se recogían de la historia del paciente y eran realizados durante su ingreso hospitalario lo más cercano en tiempo, al momento de realización del estudio.

No debemos olvidar que estos parámetros no son útiles, si la valoración nutricional se hace con sólo uno o dos datos aislados. Para que tenga valor real será necesario determinar una batería de datos de historia clínica, exploración, datos antropométricos y bioquímicos. Estos datos se evaluarán en relación con la tabla de Bristian 1977 (215) (Tabla I).

6) CLASIFICACION DE LA MALNUTRICION.

Entendimos, como universalmente esta reconocido, la existencia de tres tipos de malnutrición:

.... Malnutrición energética: Aquella en la que los parámetros que miden grasa corporal estaban disminuidos en relación con sus valores normales, respetando los que expresan proteínas estructurales y viscerales.

.... Malnutrición proteica: En los que los valores alterados son las

proteínas estructurales y viscerales, y permanecen normales los valores que determinan la expresión de grasa corporal.

.... Malnutrición mixta: En esta forma de malnutrición se mantienen por debajo del límite inferior de lo normal, los valores que expresan contenido de grasa corporal y de proteínas estructurales y viscerales.

IV.2.3.- VALORACION HORMONAL.

En esta parte del protocolo de estudio se detallará detenidamente la mecánica seguida para la preparación de material, realización de las extracciones en relación con la técnica y cronología de las mismas, sin olvidar la distribución, etiquetado y transporte de los tubos hasta su procesamiento en el laboratorio de R.I.A.

Las tres pruebas funcionales se desarrollaron en tres días sucesivos, comenzando con el "test del triple estímulo", seguido del "test de reserva adrenal" y para finalizar el "test de reserva pancreática".

Para la realización de los tres "tests" el investigador principal se personaba a pie de cama del paciente, y preparaba in situ una batea con el material necesario para la realización de cada "test".

Todos los estudios se desarrollaban con el paciente en cama, en situación de reposo absoluto, y tras doce horas de ayuno.

TEST DE VALORACION HIPOTALAMO-HIPOFISARIA.

Para la realización de este test era necesario preparar el material necesario para venopunción, los tubos correspondientes de las extracciones y los tres estímulos necesarios. Una jeringuilla cargada con 200 mcgr de TRH (TRH PREM), otra cargada con 100 mcgr de GnRH (Luforan), y una tercera cargada con 50 mcgr de GRF (GERF).

El investigador principal tras la venopunción del paciente tomaba una primera

muestra de 5 cc de sangre para una de las dos determinaciones basales que realizamos para valorar la GH. Este valor se registraba en el punto a, que aparece en la coordenada de abcisas de nuestro protocolo y corresponde al tiempo -15 minutos.

Pasados 15' se procedía a la extracción de las muestras necesarias (16-20 cc de sangre) para la determinación de todos los valores considerados como basales. Este tiempo se consideró el punto b y correspondía al tiempo 0. En este momento se determinaban las cifras basales de T3, T4, TSH, PRL, FSH, LH, GH, Estradiol, Testosterona total y libre.

Inmediatamente después de la extracción considerada basal se administraban ordenadamente los tres estímulos, en forma de emboladas comenzando por el TRH, a continuación se inyectaba el GnRH, y por último el GRF (216).

De nuevo se realizaba una extracción de 7 cc de sangre aproximadamente a los 15', 30', 45' y 60' todas para valorar la respuesta de la GH.

Una extracción más era necesaria a los 20' de la administración de los estímulos, para la valoración del resto de las respuesta hormonales FSH, LH, PRL, TSH.

Los datos obtenidos de cada determinación se apuntaban en la hoja del protocolo correspondiente de la siguiente forma en las coordenadas: se expresaban en abcisas los tiempos de extracción, y en las ordenadas las siglas de las hormonas a determinar. Así T3 corresponde a Tironina, T4 a Tiroxina, TSH a Tirotropina u hormona estimulante del tiroides, PRL a Prolactina, FSH a Hormona Folículo Estimulante, LH a Hormona Luteotrofa, GH a hormona del Crecimiento, E2 a Estradiol, Tt a Testosterona total, Tl a Testosterona libre, ACTH a Corticotrofina

y por último C a Cortisol.

Así la determinación de FSH basal se situaba en la casilla correspondiente 5b. Y la de PRL respuesta se anotaba en la casilla 4d. Y siguiendo este esquema se apuntaban sucesivamente los resultados obtenidos.

En un grupo de 20 pacientes tuvimos la oportunidad de añadir un cuarto estímulo después del GRF. Se trataba de CRF, el factor liberador de Corticotrofina. El test se realizaba igual al triple estímulo salvo que inmediatamente después de administrar GRF se inyectaba 100 mcgr de CRF diluidos en 2 cc de suero fisiológico. Y se valoraban cifras de cortisol y ACTH en los tiempos -15', basal, 15', 30', 45', y 60' (216, 217).

TEST DE RESERVA SUPRARRENAL.

Este "test" como el anterior, requería de los preparativos previos para la extracción de las muestras y del estímulo constituido por 250 mcgr de Synacthen (1-24 ACTH sintética) (218).

Con el paciente en condiciones basales, el investigador principal iniciaba el "test" con la extracción de 15 cc de sangre que se repartían entre el tubo destinado a la determinación de cortisol y DHEA y el del ACTH. Esta muestra era considerada como basal y el tiempo referido como tiempo 0.

Inmediatamente después se administraba en forma de bolo intravenoso 250 mcgr de Synacthen.

Pasados 60' se volvía a repetir la extracción para la determinación de la respuesta del cortisol al estímulo.

Como en el test del triple estímulo, los resultados eran debidamente anotados en la hoja de protocolo con el mismo sistema que se siguió para las anotaciones del test anterior.

Solo en los casos en los que se realizó previamente el test con CRF se distanció la realización de este segundo "test" 72 horas.

La forma de anotar los resultados en el protocolo de recogida de datos fué igual al apartado anterior considerando los valores de cortisol, y ACTH y DHEAS representando éstas últimas siglas a la corticotrofina y a la dehidroepiandrosterona respectivamente.

TEST DE RESERVA PANCREATICA.

Este "test" se realizaba el tercer día de los programados. Está diseñado para la valoración de la funcionalidad pancreática ante el estímulo directo de la glucosa administrada intravenosamente.

Como en los "test" anteriores, el investigador principal procedía a los preparativos del paciente y del material necesario que en líneas generales eran los mismos. Sólo en este caso particular se precisaba tener en la batea varias ampollas de Glucosmon R30, R50 (glucosa hipertónica) estímulo utilizado en este test, y los tubos específicos para las determinaciones de glucosa, insulina y péptido C en sangre.

Al igual que en los otros "test" estando el paciente en situación de reposo y en ayunas, se procedía a la extracción de las muestras consideradas basales cada una en su tubo correspondiente.

Inmediatamente después se procedía a la administración en forma intravenosa, de la dosis de glucosa que le correspondiese al paciente previamente calculada a 0,3 gr/kg. La administración se realizó en aproximadamente 2 minutos y a través de la vena accesible de uno de los miembros superiores, con preferencia se canalizaba la antecubital o la basílica (219, 220).

El momento en que finalizaba la infusión se asumía como tiempo de partida del estudio. Con gran rapidez se procedía en el minuto 1° a la extracción de las muestras para la determinación de Glucosa, Insulina y Péptido C. Esta y las siguientes extracciones se realizaban de una vena canalizada en el brazo contralateral al que se realizó la infusión. Los tiempos de las siguientes extracciones del "test" eran a los 3, 4 y 10 minutos y en todas se determinaban los tres parámetros descritos del test, es decir Glucosa, Insulina y Péptido C.

Con los resultados obtenidos se procedió a rellenar la parte correspondiente del protocolo. La forma de hacerlo no difería de la utilizada en los "test" previos jugando con la ordenación de las coordenadas.

Del total de los pacientes seleccionados diez fueron excluidos del estudio por varias razones que enumeramos a continuación:

- Dos pacientes tenían glucemias capilares basales > 140 mg%. Uno de ellos había sido diagnosticado de Diabetes y tratado previamente con antidiabéticos orales.

- Cinco de ellos pertenecientes al grupo de ADVP, no tenían vías periféricas accesibles, y sólo disponíamos de una vía central, lo que impedía repetir exactamente el "test", sin alterar su diseño.

- Y por último en tres de ellos se comenzó a realizar el "test", pero debió

interrumpirse desestimando los resultados, por presentar problemas técnicos en la extracción de las muestras que impidió mantener la exactitud de los tiempos de extracción.

En todos los casos los tubos eran rotulados de forma indeleble, indicando el nombre del paciente, la determinación hormonal y el tiempo de extracción del estudio. En el caso de la determinación de ACTH y curva de glucemia siguiendo el sistema habitual en el centro, los tubos eran etiquetados.

Todas las muestras se mantenían en nevera hasta que finalizado el test correspondiente, el investigador principal procedía a la centrifugación de las mismas y separación de alícuotas. Las muestras eran centrifugadas a 6000 rev/min. en una centrífuga P.A.C.I.S.A. mod.4235A. Sólo en el caso de las determinaciones de ACTH y curva de glicemia se remitían a los laboratorios de R.I.A. y Bioquímica general respectivamente para su estudio sin procesar nosotros parcialmente las muestras.

Cuando el investigador principal separaba las diferentes alícuotas, éstas eran repartidas en juegos dobles de determinaciones, de manera que una era remitida al Laboratorio de R.I.A. debidamente etiquetada siguiendo la norma del centro, y la otra alícuota igual de cada determinación era guardada en microtubos quedando archivada en un arcón congelador a -70° . Los microtubos quedaban rotulados de forma indeleble con las iniciales de la hormona determinada y el tiempo de la prueba, así como con un numero que se asignaba al nombre del paciente estudiado. Quedando así constituido el Archivo de Sueros de nuestro estudio.

IV.3.- PROTOCOLO DE LABORATORIO.

IV.3.1.- DETERMINACION DE CD4/CD8.

Las subpoblaciones de células T CD4 y CD8 en preparación de células mononucleares de sangre periférica se determinaron por fluorescencia directa, usando anticuerpos monoclonales anti-CD4 y anti-CD8 (Becton-Dickinson), mediante citometría de flujo (FACScan, Becton-Dickinson) (221), en el Laboratorio de Inmunología de nuestro Hospital.

IV.3.2.- PARAMETROS NUTRICIONALES.

Las determinaciones bioquímicas generales de este estudio se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica de nuestro centro.

La determinación de las proteínas estructurales y viscerales ya han sido comentadas en el apartado anterior correspondiente.

Y el resto de los parámetros bioquímicos se evaluaron en un autoanalizador Hitachi.

IV.3.3.- DETERMINACIONES HORMONALES.

Todas las determinaciones hormonales se realizaron en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis de nuestro Hospital, por distintos métodos de Radioinmunoensayo que respetan los principios básicos desarrollados en los años

50 por Salomon A. Berson y Rosalyn Y. Denominaremos cada método en relación con la hormona correspondiente a determinar:

**** Hormonas Tiroideas. T3 y T4 :** La tironina y la tiroxina respectivamente se determinaron por test enzimoimmunobiológico. El principio del test es un ELISA por competición; con Kit de los laboratorios Boehringer Mannheim Inmunodiagnóstico.

Los valores considerados como normales en nuestro laboratorio son:

T3 = 80-160 ng/dl.

T4 = 5.5-12 ug/dl.

**** TSH :** La hormona estimulante del tiroides o tirotrópina. Se midió por test Inmunoenzimático que como principio tiene el desarrollo de un ELISA con técnica de sandwich. Se utilizó en este caso Kit de los laboratorios Boehringer Mannheim Inmunodiagnóstico. Los valores de TSH normales según nuestro laboratorio son:

TSH = 0.5-6.5 uU/ml en situación basal.

**** FSH, LH, y PRL :** Las gonadotropinas FSH y LH siglas que corresponden a las hormonas folículo estimulante, la luteotropina u hormona luteotrofa respectivamente y la Prolactina representada por las siglas PRL se determinaron por ensayo Inmunoenzimático efectuado mediante Kit L'AIA-PACK FSH, L'AIA-PACK LH, Y L'AIA-PACK PRL para FSH, LH, PRL respectivamente con la misma técnica. Lab. Eurogenetic France.

Los valores estandares utilizados en nuestro laboratorio eran:

$$\text{PRL} = 2-20 \text{ ng/ml.}$$

En relación a la determinación de las gonadotrofinas hay que considerar, el sexo de los pacientes, y si son mujeres la fase del ciclo menstrual en la que se puedan encontrar.

En varones se consideraron normales:

$$\text{FSH} = 2-10 \text{ mUI/ml.}$$

$$\text{LH} = 2-9 \text{ mUI/ml.}$$

En mujeres los valores de referencia fueron:

$$\text{Fase Folicular....FSH} = 2-10\text{....LH} = 2-14 \text{ mUI/ml.}$$

$$\text{Fase Luteal.....FSH} = 2-9\text{....LH} = 2-16 \text{ mUI/ml.}$$

$$\text{Menopausia.....FSH} = 20-100\text{..LH} = 15-70 \text{ mUI/ml.}$$

**** GH** : La hormona de crecimiento se analizó con técnica de radioinmunoensayo por competición. Se utilizó para ello el Kit HGHK-2 de la casa comercial SORIN-BIOMEDICA.

Los valores considerados normales para nuestro laboratorio son:

$$\text{GH} = 1-10 \text{ ng/ml.}$$

**** ACTH** : La hormona estimulante de la suprarrenal o de la secreción de esteroides o corticotrofina se determinó por ensayo Inmunoradiométrico (IRMA) a dos lugares. El kit utilizado pertenecía a los laboratorios Nichols Institute Diagnostics.

Los valores considerados normales fueron:

ACTH = 15-52 pg/ml.

**** CORTISOL** : La técnica utilizada en este caso fué el Radioinmunoanálisis por competición con Kit de Clinical Assays.

Los valores normales fueron de 7-20 ug/dl.

**** DHEA-S** : La determinación de la dehidroepiandrosterona sulfato se realizó mediante el test de dosificación radioinmunológica por competición. Se utilizaron Kit de los laboratorios Inmunotech International.

Los valores normales según sexos fueron:

En varones DHEAS: 120-420 ug/dl.

En mujeres DHEAS: 120-360 ug/dl

**** TESTOSTERONA TOTAL**: La determinación cuantitativa de testosterona total se realizó por medio de un Radioinmunoensayo de competición, utilizando Kit Diria-Testok de la casa comercial Sorin Biomedica.

Los valores normales según sexos fueron:

En varones: 3-7.5 ng/ml.

En mujeres: 0.1-1.0 ng/ml.

**** TESTOSTERONA LIBRE**: Esta determinación se realiza por Radioinmunoensayo de competición. El Kit utilizado de la casa D.P.C. fué el Coat-A-Count.

Los valores normales son:

En varones: 20-40 pg/ml.

En mujeres: 0.9-2.5 pg/ml.

**** ESTRADIOL:** Los valores de estradiol fueron obtenidos por el método de Radioinmunoensayo de competición. Se utilizó Kit comercial para estradiol de Clinical Assays.

Los valores normales son:

En varones: 20- 45 pg/ml.

En mujeres en fase folicular: 20-220 pg/ml.

En mujeres en fase luteal: 30-160 pg/ml.

En mujeres menopaúsicas: 10-25 pg/ml.

**** INSULINA:** Los valores de insulina se obtubieron mediante un método de RIA por competición, utilizando un Kit comercial para insulina de CIS biointernational.

Los valores normales son: 5 - 25 uU/ml.

**** PEPTIDO C:** También estos valores se obtubieron por un ensayo de Radioinmunoanálisis de competición.

Los valores normales son: 0.36 - 1.12 pmol/ml.

IV.4.- ANALISIS DE RESULTADOS.

Todos los datos obtenidos en el estudio fueron codificados e introducidos en un ordenador tipo IBM PS/1 para su posterior análisis.

Se utilizó el programa SIGMA y su base de datos en la evaluación de todo el paquete estadístico.

Los procedimientos estadísticos utilizados al analizar los resultados obtenidos han sido los convencionales:

- * Estadística básica de variables cuantitativas, calculando la media aritmética, desviación típica, error standard de la media, tamaño, máximo, mínimo, rango y coeficiente de variación.

- * Distribución de frecuencias: Se ordenaron los caracteres cualitativos, con frecuencias absolutas y porcentajes por categorías.

- * Comparación de medias: t de Student como test paramétrico para comparar variables cuantitativas.

- * La prueba de Mann-Whitney fue utilizado como test no paramétrico para comparar variables cuantitativas, no ajustadas a distribución normal.

- * Test de Asociación del Chi 2 se utilizó para relacionar variables cualitativas.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

A.- DATOS GENERALES.

Caso..... nº Historia.....Cama.....
 Apellidos.....Nombre.....
 Edad.....Sexo.....Fecha del Estudio.....
 Domicilio.....Teléfono.....

B.- SITUACION CLINICA DE LA INFECCION POR HIV.

Año de Diagnóstico.....
 Factor de riesgo:1. ADVP; 2. Homosexual; 3. Bisexual;
 4. Heterosexual; 5. Politransfundido; 6. ADVP/Homosex;
 7. Otros.....

Estadio Clínico: I II III IV A B C1 C2 D E

Situación Clínica: a. Actual; b. Previa; c. Nunca.

Infecciones y Neoplasias. Afectación Org. y Sistem.

1.- Candida Albicans.	1.- SNC.
2.- Pneumocystis Carinii.	2.- SNP.
3.- Toxoplasma Gondii.	3.- ORL.
4.- CMV.	4.- TRS.
5.- TB.	5.- TRI.
6.- Inf. Bacterianas.	6.- ADA.
7.- Inf. Micóticas.	7.- ADB.
8.- Inf. Parasitarias.	8.- Hepática.
9.- Inf. Mycobacterias.	9.- Esplénica.
10.- Inf. Víricas.	10.- Renal.
11.- HIV 2.	11.- GU.
12.- Kaposi.	12.- Articular.
13.- Linfoma Hodgkin.	13.- Muscular.
14.- Linfoma no Hodgkin.	14.- Piel/Faneras.
15.- Otros	15.- Otras.....

INDICE DE AFECTACION: Si..... 1 TRATO: a.- Actual.

No..... 2 b.- Previa.

TRATAMIENTO ESPECIFICO: 1. AZT; 2. DDI; 3. Otros.....

TRATAMIENTO INESPECIF.: 1. Imidazoles; 2. TBC; 3. Pirimetam;
 4. SXTc; 5. SXTp; 6. Ganc; 7. Interferon alfa; 8. Qm; 9. Otros....

CD4.....CD8.....CD4/CD8.....

VALORACION NUTRICIONAL

PARAMETROS ANTROMETRICOS

Peso.....Kg. Talla.....cm. P.I.....Kg.
 % P. P..... PTP.....mm. CMB.....cm.

PROTEINAS ESTRUCTURALES

CMMB.....cm. I.C.A.....%

PROTEINAS VISCERALES

P.TOT.....gr/l. ALBUMINA.....gr/l.
 TRANSFERRINA.....mg/dl. PREALBUMINA.....mg/dl.

MICRONUTRIENTES. VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

VITAMINA B12..... Ac.FOLICO.....
 Ca.....mg/dl. P.....mg/dl.
 Mg.....mg/dl. Zn.....mg/dl.
 Fe.....mcg/dl.

OTROS VALORES DE INTERES

COLESTEROL TOT.....mg/dl. TRIGLICERIDOS.....mg/dl.
 COL.HDL.....mg/dl. COL.LDL.....mg/dl.
 APOLIPOPROT. A1.....mg/dl. APOLIPOPROT. B.....mg/dl.

VALORACION HORMONAL

A.- TEST DEL TRIPLE ESTIMULO Y TEST DE CRF.

	a -15'	b 0	c 15'	d 20'	e 30'	f 45'	g 60'
1.- T3							
2.- T4							
3.- TSH							
4.- PRL							
5.- FSH							
6.- LH							
7.- GH							
8.- E2							
9.- Tt							
10.-T1							
11.- ACTH							
12.- CORT.							

B.-TEST DE RESERVA ADRENAL.

	a. 0'	b. 60'
1.- ACTH		
2.- CORTISOL		
3.- DHEAS		

C.- TEST DE RESERVA PANCREATICA.

	a 0	b 1'	c 3'	d 4'	e 10'
1.- GLUCOSA					
2.- INSULINA					
3.- PEPTIDO C					

RESULTADOS

V. RESULTADOS

A continuación detallaremos los datos obtenidos en los 52 pacientes estudiados en relación con su estado nutricional, inmunológico y su comportamiento hormonal de los ejes hipotálamo-hipófiso-tiroideo, hipotálamo-hipófiso-adrenal, hipotálamo-hipófiso-gonadal, así como su reserva pancreática y suprarrenal. Estableciéndose las comparaciones correspondientes con el grupo control.

V.1.- EDAD Y SEXO.

La edad media de los pacientes estudiados era de 33.2 años (\pm 7.8) con un rango de 21 a 62.

En relación con el sexo la distribución fue:

- * 45 varones..... 86.5%
- * 7 mujeres 13.5%

Estos datos no establecían diferencias significativas en relación con el grupo control.

V.2.- CARACTERISTICAS DE LA INFECCION.

FACTOR DE RIESGO.

El grupo de adictos a drogas por vía parenteral estaba formado por 41

pacientes del total estudiado, constituyendo el grupo más numeroso.

En segundo lugar había que destacar al grupo constituido por los 5 pacientes homosexuales.

Por último decir que 2 pacientes eran bisexuales, 1 heterosexual, y otro pertenecía al grupo de homosexuales que también son ADVP. En 2 pacientes no se reconocía ningún factor de riesgo de entre los claramente establecidos. Debemos destacar, que en el grupo estudiado no existían pacientes que hubiesen recibido hemoderivados, ni otro tipo de politransfusión (Fig 1).

TIEMPO DE EVOLUCION.

El tiempo de evolución de la infección por HIV fué considerado, desde el momento del diagnóstico de la infección por HIV hasta el momento de realización del estudio, siendo el tiempo medio de 30.5 meses (\pm 25.1) con un máximo de 97 meses y un mínimo de 1 mes.

ESTADIOS CLINICOS.

En nuestro grupo de pacientes estudiados, el estadio clínico que acogía al mayor número de pacientes era el que se establecía con criterios SIDA. Cuarenta pacientes eran incluidos dentro de este grupo. Pero aún así, la subclasificaciones se encabezaba por el subgrupo C1, seguidos del D y del E. No se clasificaron pacientes como A ni como B.

Los restantes pacientes tenían los criterios que les incluían en el estadio II. Y es de destacar que no había pacientes pertenecientes al estadio I ni al III.

La frecuencia de distribución de afectación en relación con los estadios se expresa en la Figura 2.

INFECCIONES ASOCIADAS

Las infecciones asociadas destacables en nuestros pacientes, que en general habían sido el origen y causa de su ingreso hospitalario, fueron en 10 pacientes causadas por bacterias lo que constituía un 22.7% de los agentes infecciosos considerados, con una expresión clínica fundamental de neumonías, y episodios de tromboembolismos pulmonares (TEP) En un paciente se diagnosticó una sepsis de origen renal, y por último en otro paciente se diagnosticó una salmonelosis. Los microorganismos encontrados eran en frecuencia de aparición neumococos, estafilococos y Salmonella enteritidis.

El resto de las infecciones pulmonares estaban causadas en un 11.4% por Mycobacterium tuberculosis, y el 6.8% por Pneumocystis carinii (PCP).

El siguiente grupo fue el constituido por los trastornos digestivos producidos por Candida albicans en 7 pacientes (15.9%).

Cinco pacientes (11.4%) tuvieron afectación del SNC por Toxoplasma gondii.

La infección por Cytomegalovirus tuvo su evidencia en 2 pacientes infectados (4.5%).

Los parásitos como Criptosporidium e Isospora belli, tuvieron su representación siendo responsables de síndromes diarreicos de 5 pacientes (11.4%).

Antes nos referimos a la micobacteria más común en nuestra población, el Mycobacterium tuberculosis. Pero también fueron diagnosticados 2 pacientes de infección por Mycobacterium avium intracelulare (MAI) (4.5%).

Dos pacientes fueron diagnosticados de Leishmaniasis visceral (4.5). Para finalizar decir que un paciente presentaba una infección por virus Herpes zoster y otro un cuadro de hepatopatía del cual era responsable el virus de la hepatitis C (Fig 3).

NEOPLASIAS ASOCIADAS

De los 52 pacientes valorados, 3 presentaron lesiones diagnósticas, de Angiosarcoma de Kaposi. Y 1, de un tumor epidermoide perianal (Fig 3).

TRATAMIENTO ESPECIFICO.

Treinta y cinco pacientes, es decir el 70%, seguían o habían seguido en las seis semanas previas al estudio, tratamiento con el antivírico AZT (zidovudina) a dosis de 250 mgr cada 12 horas. El resto de los pacientes no seguían este tratamiento en la actualidad por diversas razones, entre las que se encontraban el no tener criterios de indicación de tratamiento según su patrón inmunológico, otros

por intolerancia hematológica estando pendientes de autorización para iniciar otros tratamientos con DDI etc...

TRATAMIENTO INESPECIFICO.

La mayoría de los pacientes habían seguido tratamiento preventivo de la candidiasis con fluconazol (100 mg/semanales), y con cotrimoxazol (160 mgr de trimetropin y 800 mgr de sulfametoxazol cada 12 horas durante dos días de la semana) para la prevención de PCP. En estos dos grandes grupos de tratamientos se incluían 24 y 22 pacientes que tomaban fluconazol y cotrimoxazol respectivamente, antes de la realización del estudio. En el momento de la realización del estudio el número de pacientes tratados con fluconazol era de 27 y el de los tratados con cotrimoxazol era de 26.

Otro gran grupo lo constituían los que eran tratados con fármacos antituberculosos, en especial con rifampicina, formado por 14 pacientes en su etapa previa al estudio y un total de 19 en el momento de realizar el estudio. Del resto de los tratamientos por su posible implicación en las respuestas glandulares se destacaron los tratados con derivados benzodiazepínicos y con derivados mórficos como la metadona siendo de destacar 7 pacientes del primer grupo y 3 del segundo grupo. También hay que destacar 3 pacientes en tratamiento con Ganciclovir, aunque sólo uno mantenía el tratamiento durante la realización del estudio. Por último un paciente fue tratado previamente al estudio y durante el

estudio con fenitoína. El resto de los tratamientos reseñados en los pacientes estudiados se referían a cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos, interferón alfa, y quimioterápicos como vimblastina y vincristina entre otros (fig 4).

INDICE DE AFECTACION.

El valor medio del índice de afectación era de 3.36 con una desviación típica de 1.77. Lo que significa que la media de los pacientes tenían al menos tres órganos o sistemas afectados clínicamente en relación con su situación clínica en el momento de realizar el estudio y las seis semanas previas al mismo. Estos valores oscilaban en un rango entre 1 y 7 órganos o sistemas afectados. Los pacientes con los índices más elevados de afectación se relacionaban con los pacientes infectados con Leishmaniasis visceral, afectación por Tuberculosis diseminada y/o infección por Mycobacterium avium intracelulare.

V.3.- PARAMETROS INMUNOLOGICOS.

Las poblaciones linfocitarias fueron estudiadas en 49 de los 52 pacientes del grupo, dos de los pacientes estaban siendo estudiados ambulatoriamente y no se presentaron en el momento de la extracción, y en un tercero se perdió la muestra, y no fué posible repetir la extracción.

La cifra media de CD4 de los pacientes estudiados era de 194.5 cel/mm³ (\pm 334.9). Mientras que en el grupo control era de 1703.4 cel/mm³ (\pm 594.4) estableciéndose una diferencia significativa con una $p < 0.001$.

En relación con los CD8 los pacientes estudiados presentaron una cifra media de 573.6 cel/mm³ (\pm 666.7). Siendo en el grupo control de 861.1 cel/mm³ (\pm 448.7), existiendo diferencias significativas entre ambos con la aplicación del test de Mann Withney ($p < 0.01$).

Por último el cociente CD4/CD8 en los pacientes estudiados presentó valores con un rango de 0.02 - 1.4 y una media de 0.32 (\pm 0.37). En el grupo control los valores oscilaron entre 1.49 y 3.76, con una media de 2.17 (\pm 0.83). Estos datos establecían diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control ($p < 0.01$).

No se evidenciaron correlaciones entre los CD4 y el cociente CD4/CD8 con los valores de Zinc .

V.4.- PARAMETROS ANTROPOMETRICOS.

PESO

El peso de los pacientes varones estudiados presentaba una media de 56.52 Kg (± 7.0), oscilando entre 42 y 71.8. El peso medio de las siete mujeres pacientes fue de 46.24 kg (± 5.2), distribuidos entre 41 y 56 Kg. En el grupo control los valores medios de los varones fueron de 75.2 Kg (± 10.67) con un valor mínimo de 60 y máximo de 95 Kg, y en el grupo de las tres pacientes controles la media fue de 60.6 Kg (± 1.5) con rango de 59 - 62, estableciéndose diferencias significativas con $p < 0.001$.

TALLA

Los valores de la altura de nuestros pacientes oscilaron entre 1.60 m y 1.84 m, con un valor medio de 1.68 m (± 0.006). En el grupo control los valores oscilaron entre 1.50 y 1.82 m con una media de 1.69 m (± 0.10). No existiendo diferencias significativas entre los dos grupos.

BMI

El índice de masa corporal en los pacientes estudiados era de 19.5 (± 2.7) con un máximo de 27.5 y un mínimo de 14.2. En el grupo control el BMI tenía una media de 24.7 (8 ± 2.0) con valores entre 28.6 y 22.2.

Si se comparaban estos valores como comparación de medias o se aplicaba el test de Mann-Whitney los resultados demostraban la existencia de diferencias significativas con $p < 0.001$.

Ya que el cálculo del BMI se realizaba con la aplicación de la fórmula que pone en relación el peso con la talla del individuo, y considerando que entre los dos grupos no había diferencias en relación con la talla, es lógico pensar que la diferencia del BMI se produzca en función del peso de los individuos.

% PERDIDA DE PESO

La pérdida de peso fué un dato significativo en general en los pacientes incluidos en el estudio. El porcentaje del peso perdido en un periodo determinado, de hasta tres meses previos al estudio, fué de un 14.1% (\pm 5.6) siendo el más importante el del 27% y un mínimo de 3%. Los individuos controles no presentaron pérdida de peso.

Peso Ideal

Este parámetro obtuvo los siguientes valores en los pacientes, su media fué de 63.4 KG (\pm 4.9) rango de 49.6 y 75.5 Kg. Frente al grupo control sobre los que se calculaba un PI de 64.2 Kg (\pm 8.06), con valores extremos de 50 y 74 Kg. No se encontraron diferencias significativas en relación con el grupo control.

PTP

El valor medio del pliegue tricípital en nuestros pacientes varones fué de 6.4 mm (\pm 3.0), con valores que oscilaron entre 1.5 y 15 mm. Para el caso de las mujeres fue de 10.8 mm (\pm 6.08) con valores extremos de 5 y 23 mm.

El grupo de varones control presentó una media de 10.85 mm (\pm 3.8) con un máximo de 18 y un mínimo de 7. Y el grupo de mujeres tenían una media de

8.6 mm (± 1.5), con valores entre 10 y 7 mm.

Encontrándose diferencias significativas con una $p < 0.05$ entre los pacientes y el grupo control. Estos valores se podían reproducir si se comparaban los grupos por sexos en el caso de los varones obteniéndose una $p < 0.01$. No se podían establecer dichas diferencias en el caso de las mujeres por tratarse de una muestra de tamaño pequeño (Fig 5).

CMB

De la circunferencia media del brazo del grupo de pacientes se obtuvo un valor medio de 22.7 cm (± 2.9) con valores entre 17 y 29 cm. Para el grupo control fue 30.8 cm (± 3.2) como valor medio, con un máximo de 36 y un mínimo de 24.5 cm.

Si diferenciamos por sexos los valores obtenidos fueron:

Los pacientes varones tenían una media de 23.01 cm (± 2.8), con valores que oscilan entre 17 y 29 cms. Frente al grupo control de varones que presentaban una media de 32 cm (± 2.3), con valores entre 29.5 y 36 cms.

Las mujeres del grupo de pacientes tenían una media de 21.2 cm (± 2.9), con valores extremos de 27 y 18 cm. Mientras que las mujeres del grupo control tenían una media de 28.16 (± 3.7), con valores extremos entre 32 y 24.5 cm.

Presentando ambos grupos de varones diferencias significativas con $p < 0.001$. No pudiendo comparar el grupo de las mujeres por ser una muestra de pequeño tamaño.

CMMB

Los valores medios obtenidos de la circunferencia muscular media del brazo en el grupo de estudio de varones tenían una media de 21.1 (\pm 2.5) con valores extremos de 15.7 y 27.7, siendo en el grupo de control de 27.1 (\pm 4.6) con valores entre 18.3 y 32.8.

Para el grupo de las mujeres los datos obtenidos fueron de una media de 17.8 (\pm 1.2) y valores entre 16.1 y 19.8. en las mujeres del grupo control los datos fueron, una media de 25.4 (\pm 3.5) y valores de 21.7 y 28.8.

Se establecían diferencias significativas entre los dos grupos con $p < 0.01$, encontrándose valores significativos con $p < 0.05$ si la comparación se establecía sólo con el grupo de los varones, no pudiendo ser comparadas las muestras de las mujeres por tener un tamaño pequeño (Fig 6).

Los valores medios de los parámetros antropométricos quedan reflejados en la tabla II.

ICA

El índice creatinina y altura se evaluó en los 52 pacientes mostrando un valor medio de 57.89% (\pm 16.12) con valores extremos de 20 y 96%.

V.5.- PROTEINAS VISCERALES.

PROTEINAS TOTALES

Las proteínas totales fueron evaluadas en los dos grupos estudiados no encontrándose diferencias significativas en relación a las cifras totales.

Los valores de la media de ambos grupos fueron de 6.8 gr/l (± 1.2) para los pacientes, y de 6.9 gr/l (± 0.2) para el grupo control. Con rangos de 11.01 y 4.6 gr/l en los pacientes y de 7.6 y 6.6 gr/l en los controles.

La falta de diferencia encontrada en este parámetro, estaría en relación con las distintas cifras de alfa 1 y 2, beta y gammaglobulinas, igualando el computo general de proteínas totales, ya que los valores de albúmina como ahora mostraremos, sí presentaban claros descensos en el grupo de pacientes.

ALBUMINA

Una de las tres proteínas viscerales estudiadas es la albúmina, es de destacar que las cifras medias de albúmina en el grupo de estudio fueron de 3.3 g/dl (± 0.7) con valores extremos de 4.7 y 1.9 g/dl. Frente al grupo control que oscilaban sus valores entre 5 y 4.28 g/dl con una media de 4.6 g/dl (± 0.2). La diferencia entre los dos grupos era significativa con $p < 0.001$.

El 61.5% de los pacientes tenían cifras de albúmina inferiores a 3.5 g/dl.

Como era de esperarse los valores de albúmina de nuestros pacientes, se correlacionaban con los valores de proteínas totales y de las demás proteínas viscerales estudiadas.

TRANSFERRINA

Esta es la segunda proteína visceral estudiada. Los valores medios en el grupo de estudio fueron de 194.7 mg/dl (\pm 57.18), con valores extremos de 352 y 102 mg/dl. Presentando valores inferiores a la normalidad el 55.8% del grupo de pacientes estudiados. En los controles la media fue de 282.3 mg/dl (\pm 32.6), con rango 232 y 317 mg/dl. También en este caso se establecieron diferencias significativas con el grupo control $p < 0.001$.

PREALBUMINA

El 69.2% presentó valores inferiores a 17 mg/dl, siendo considerado este valor, como límite inferior de la normalidad. El valor medio en el grupo de pacientes era de 13.6 mg/dl (\pm 6.0) y rango entre 27.9 y 6 mg/dl. Para el grupo control los valores fueron de media de 26.9 (\pm 3.6) con valores comprendidos entre 20.6 y 32.4.

Al igual que en los anteriores se establecieron diferencias significativas con $p < 0.001$. Y también se correlacionó con las otras dos proteínas viscerales estudiadas, con los niveles de calcio y de hierro con un coeficiente de correlación de 0.37 y 0.46 respectivamente.

La distribución de valores medios en el grupo de pacientes y el control de las proteínas viscerales queda recogido en la Figura 7.

V.6.- MINERALES, ELEMENTOS TRAZA Y VITAMINAS.

ACIDO FOLICO Y VITAMINA B 12

Los niveles de Ac. fólico y vitamina B12 fueron medidos en 13 de los 52 pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. La media de los valores de Acido fólico era de 13.3 ng/ml (\pm 14.1), con valores entre 1.9 ng/ml y 53 ng/ml. Y la media de la Vitamina B12 fue de 457 pg/ml (\pm 205.4) cuyos valores extremos eran 183 pg/ml y 747 pg/ml. Considerando normales en nuestro laboratorio los siguientes valores: Vitamina B12 = 230-980 pg/ml; Acido fólico = 1.5-17.1 ng/ml.

Podíamos asegurar que entre nuestros pacientes estudiados se encontraban pacientes con deficiencia de Ac. Fólico y/o Vitamina B12, pero en cualquier caso el tamaño de la muestra no nos permitía establecer otras consideraciones.

CALCIO

El calcio es uno de los minerales determinados en nuestro estudio, como calcio total y como calcio corregido. De los 52 pacientes estudiados 43, es decir el 82.7%, presentaron cifras de calcio total inferiores a 9 mg/dl. Pero si calculábamos el calcio corregido sólo el 35.2%, tenían cifras inferiores a la normalidad.

La media de los valores de calcio total era de 8.4 mgr/dl (\pm 0.66), oscilando los valores entre 10.4 y 7.1 mg/dl. Siendo los valores del grupo control

entre 10.1 y 8.46 mg/dl con una media de 9.3 mg/dl (\pm 0.45).

Los datos manifestaban una diferencia significativa entre los grupos estudiados con una $p < 0.001$ (Fig 9). Y como parecía lógico esperar los valores se correlacionaban con los valores de albúmina, este hecho establecido nos ha permitido utilizar una sencilla ecuación para determinar el nivel de calcio corregido en relación con los niveles de albúmina.

$$\text{Ca corregido} = \text{calcio} + 4 - \text{albúmina.}$$

Entre nuestros pacientes y en el grupo control los niveles de calcio corregido no presentaban diferencias significativas. Los valores medios en ambos grupo fueron: 9.1 mg/dl (\pm 0.6) con rango de 7.9-10.37 mg/dl en el grupo de estudio, y 8.7 mg/dl (\pm 0.51) con rango de 7.8 a 9.6 mg/dl en el grupo de control.

FOSFORO

Los niveles de fósforo siempre están en relación con los niveles de calcio. Los valores medios fueron en los pacientes de 3.4 mg/dl (\pm 0.55) con rango desde 2.3 a 4.7 mg/dl. En el caso de los individuos controles la media era de 3.04 mg/dl (\pm 0.14) con rango de 2.9 a 3.3 mg/dl. Y al igual que el calcio tienen diferencias significativas entre los grupos estudiados con $p < 0.001$.

Los valores de fósforo se correlacionan con los valores de HbA1c con un coeficiente de correlación de 0.38.

MAGNESIO

La hipomagnesemia se registró en el 51.9% de los pacientes. Los valores de magnesio en los pacientes estudiados oscilaban entre 1.4 y 2.5 mg/dl, con una media de 1.9 mg/dl (\pm 0.2). Frente al grupo control que presentaba valores en rango 1.98 a 2.41 mg/dl, con un valor medio de 2.17 mg/dl (\pm 0.12). También en este caso la comparación de los dos grupos permitió establecer diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

ZINC

Probablemente, es el oligoelemento más importante a considerar en este tipo de pacientes, junto con el selenio. Entre nuestros pacientes la cifra media de zinc era de 78.7 ug/dl (\pm 17.2) con un rango de 46 a 109 ug/dl. Sólo presentaron valores de franca hipozinquemia 19 pacientes que constituían el 36.5%, de los cuales el 28.7% se clasificaban como estadio II, y el 37.8% como estadio IV. En el grupo control la media fue de 109.2 ug/dl (\pm 16.3), con valores comprendidos entre 85 y 138 ug/dl. Lo que permitía establecer una diferencia significativa con $p < 0.001$.

Es de destacar que las cifras más bajas de zinc correspondían a los pacientes que presentaban peor estado nutricional, y habían sufrido recientemente episodios de diarrea que en algún caso constituía la causa de ingreso. No encontrando diferencias significativas entre nuestro grupo de homosexuales con el resto de los pacientes.

HIERRO

Los pacientes estudiados presentaron cifras de hierro en algunos casos con gran dispersión de valores. La media fué de 101 ug/dl (\pm 61.3), con rango entre 34 y 384 ug/dl. Para el grupo control la media fue de 103.9 ug/dl (\pm 19.4) con un rango entre 158 y 229 ug/dl. No se pudieron establecer diferencias entre los dos grupos.

Los valores medios de calcio, fósforo, magnesio, zinc y hierro, de pacientes y controles, y sus diferencias quedan reflejados gráficamente en la figura 8.

V.7.- ALTERACIONES LIPIDICAS.

Durante el estudio se valoraron las cifras de colesterol total y sus fracciones HDL y LDL, apolipoproteínas A1 y B, así como los triglicéridos. Los valores de apolipoproteínas quedan reflejados en la Tabla III.

Destacamos como datos de interés que el 57.7% de los pacientes tenían cifras de colesterol total < 140 mg/dl, y 45 pacientes, es decir el 88.2%, presentaban una cifra de colesterol HDL inferior a 35 mg/dl. Y en el 96.1% se encontraban valores de colesterol LDL menores de 160 mg/dl.

De un total de 7 pacientes en estadio II, seis tenían las cifras de colesterol HDL menores de 35 mg/dl. Así como treinta y ocho de los 45 pacientes que eran clasificados como estadio IV. En la figura 10 mostramos el patrón lipídico encontrado en nuestros pacientes en relación con el grupo control.

El valor medio de colesterol total en el grupo control fue 139.4 mg/dl (\pm 43.7), con un rango entre 264 y 56 mg/dl; En el grupo control los valores fueron de 197 mg/dl (\pm 23.2), y rango entre 158 y 229 mg/dl ($p < 0.001$).

En relación con las diferentes fracciones de colesterol los valores mostraron también diferencias significativas siendo la media de colesterol HDL en nuestros pacientes de 26.2 mg/dl (\pm 9.3), rango 7-57 mg/dl Siendo los valores en el grupo control superiores, con una media 44 mg/dl (\pm 11.9), y rango de 25-69 mg/dl, ($p < 0.001$). En el caso del colesterol LDL la significación fue de $p < 0.01$. Los valores medios de ambos grupos fueron, para el grupo de pacientes de 83.0 mg/dl (\pm 34.7), con rango entre 182 y 26.6 mg/dl, y en los controles los valores fueron una media de 129.8 mg/dl (\pm 47.7), con rango 190-11.6 mg/dl, ($p < 0.01$)

Los valores medios de la Apo A1 y Apo B fueron respectivamente 81.15 mg/dl (\pm 40.76), con rango 160-8.3 mg/dl, para el grupo de pacientes estudiados, y 144 mg/dl (\pm 32.48) para el grupo control ($p < 0.001$). Y 91.97 mg/dl (\pm 26.10), rango 154-31.9 mg/dl en los pacientes, frente a 105.29 mg/dl (\pm 23.48) del grupo control, con rango 144-73.5 mg/dl. No se establecieron diferencias significativas entre los niveles de Apo B de ambos grupos.

Los niveles de Triglicéridos de la población de pacientes estudiados presentaban unos valores medios de 164.7 mg/dl (\pm 9.8), con un valor máximo de 384 mg/dl y mínimo de 65 mg/dl; en la población control los valores oscilaron entre 39 mg/dl y 161 mg/dl, con un valor medio de 89.2 mg/dl (\pm 41.1), presentando diferencia significativa con $p < 0.001$.

Los valores comentados quedan reflejados en las figuras 9 y 10.

No se establecieron diferencias significativas con el estado nutricional, ni con los diferentes tipos de infección asociada.

V.8.- MALNUTRICION.

La distribución de frecuencias de malnutrición entre nuestros pacientes mostró, que de los 52 pacientes estudiados, el 86.5% presentaban algún tipo de malnutrición, y sólo 7 pacientes el 13.5%, no presentaban malnutrición.

El grupo de pacientes que presentaban malnutrición se distribuyeron de la siguiente forma, el 37.8% presentaba una malnutrición calórica, y un 62.2% se podía definir como malnutrición mixta (energético-proteíca). Ningún paciente presentaba una malnutrición proteíca pura.

Las distribuciones por estadíos clínicos de la enfermedad queda reflejado en la Figura 11, siendo de destacar, que la mayor frecuencia de malnutrición calórica se encontraba entre los pacientes en los estadíos más iniciales de la enfermedad, y por el contrario los más avanzados presentaban mayor deterioro nutricional con malnutriciones desarrolladas como mixtas.

V.9.- VALORES HEMATOLOGICOS.

Datos recogidos en el momento de la realización del estudio. Los valores medios de hemoglobina, hematocrito, hematíes, plaquetas, leucocitos totales y en especial linfocitos totales se recogen en la Tabla IV. Lo más destacable fueron las diferencias encontradas entre los linfocitos totales de los grupos: 1068 ± 902 los pacientes, frente a 3021 ± 850 del grupo control ($p < 0.001$).

V.10.- ESTUDIO HORMONAL.

La valoración hormonal de todos los ejes se realizó en 50 pacientes desestimando dos de ellos, porque su grave estado nutricional y deterioro general, nos impedía incluso conseguir una vía de acceso venoso, con posibilidades de utilización para la realización de los test, sin embargo a estos dos pacientes se les sometió al estudio inmunológico y nutricional.

Las peculiaridades de cada parte del estudio dinámico, serán comentadas en el apartado correspondiente. Especialmente los que hacen referencia al test de CRF y a la reserva pancreática.

**** EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO**

Con el "test de triple estímulo" se valoró la reserva hipofisaria para las siguientes hormonas: GH, PRL, TSH, FSH y por último LH. En 22 pacientes tuvimos la oportunidad de realizar un cuádruple estímulo añadiendo como estímulo al TRH, LHRH, GRF el CRF.

*** HORMONA DEL CRECIMIENTO**

Entre nuestros 50 pacientes estudiados el 20% presentaban cifras de GH basales inferiores al límite bajo de la normalidad. Y un 8% por encima del límite superior de la normalidad.

La media de los valores de GH basales fue, en nuestro grupo de

pacientes, de 3.9 ng/ml (\pm 4.4) con valores comprendidos entre 0.5 y 23.5 ng/ml. Frente a los valores encontrados en el grupo control en que la GH mostraba un valor medio de 1.1 ng/ml (\pm 1.0), con valores extremos entre 0.5 y 3.8 ng/ml. Lo que permitía demostrar que la GH de nuestros pacientes estaba elevada en relación con el grupo control, siendo esta diferencia significativa con una $p < 0.001$.

La representación gráfica de los datos se expresa en las curvas de respuesta en las Figuras 12 y 13.

El área bajo la curva de la GH tras el estímulo con GRF también mostraba diferencias significativas de mención entre las respuestas de los pacientes, y las del grupo control ($p < 0.05$) Figura 14.

Las diferencias existentes en los datos basales se mantuvieron durante la respuesta al estímulo. Evaluando la posible participación de las diferentes enfermedades asociadas de nuestros pacientes con los hallazgos encontrados en relación con la GH, encontramos que los pacientes con Toxoplasmosis cerebral presentaban cifras de GH menores, con significación estadística, frente a los pacientes que tenían otros tipos de enfermedades infecciosas asociadas y/o neoplasias ($p < 0.001$). Y además el área de la respuesta también mantenía niveles inferiores con $p < 0.05$.

No se encontraron diferencias significativas en relación con los otros grandes grupos de enfermedades asociadas como infecciones bacterianas, parasitosis intestinales, tuberculosis, candidiasis e infecciones por Pneumocystis carinii por ser los grupos más numerosos, ya que los que presentaban infección por Mycobacterium avium intracelulare, Cytomegalovirus, y Herpes zoster entre otros constituían una muestra de tamaño pequeño que no permitía establecer

comparaciones con rigor estadístico.

Por otro lado no se evidenciaron tampoco diferencias significativas en relación con los factores de riesgo a los que pertenecían nuestros pacientes estudiados, ni con los diferentes estadios evolutivos, el índice de afectación o las cifras de CD4.

*** PROLACTINA.**

La prolactina fué valorada en situación basal y después de ser estimulada con TRH.

El 22% de los pacientes presentaron cifras de PRL aumentadas. La cifra media de PRL basal en el grupo de estudio fué de 15.5 ng/ml (\pm 13.5) con rango de 0.1 a 75 ng/ml. La respuesta al estímulo con TRH se mantuvo en valores que oscilaron entre 20.3 y 192 ng/ml.

El grupo control mostró valores de PRL basales de 7.01 ng/ml (\pm 2.7), con extremos de 2.5 y 11.8 ng/ml. La respuesta mostró niveles medios de 36.4 ng/ml (\pm 17.6), con rango de 6.8 y 66.1 ng/ml.

Aplicando el test de comparación de medias se obtenía para los niveles de PRL basal una significación con $p < 0.001$, y cuando se aplicaba la prueba de Mann-Whitney la significación era de $p < 0.05$. En el caso de los niveles de respuesta también se evidenciaron diferencias significativas con $p < 0.001$ si se realizaba la comparación de medias, y con $p < 0.01$ si se aplicaba el Mann-Whitney (Fig 15).

No se evidenciaron en ningún caso relación entre la hiperprolactinemia y la elevación de las cifras de GH. Tampoco fue posible demostrar correlación con

el índice de afectación ni con las cifras de CD4. Ni se estableció significación utilizando el test del Chi 2, para la toma de medicación como las benzodiazepinas.

*** TIROTROPINA.**

La TSH o tirotropina u hormona estimulante del tiroides fué valorada en nuestro estudio en situación basal y su respuesta al estímulo con TRH.

El 98% de la muestra presentó valores dentro del rango de la normalidad.

Los valores en el grupo de pacientes fueron para la TSH basal una media de 1.8 Uu/ml (\pm 1.1) rango 0.4-6.1 Uu/ml. En los controles fueron una media de 2.1 Uu/ml (\pm 1.6) rango exactamente igual al de los pacientes.

La respuesta de TSH al estímulo con TRH, tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos, manteniendo valores comprendidos entre 3.9 y 38 Uu/ml con una media de 15.4 Uu/ml (\pm 7.9) los pacientes, y entre valores extremos de 2.9 y 17.7 Uu/ml, con una media de 12.6 Uu/ml (\pm 4.01), para los controles (Figura 16).

El estudio estadístico realizado con estas variables la TSH y la respuesta de TSH no se correlacionó con las cifras de CD4, el índice de afectación, ni con ninguna de las enfermedades asociadas, ni con los estadios clínicos en los que clasificamos a los pacientes. Sin embargo con la malnutrición, incluyendo las tres categorías, se encontraron diferencias significativas con $p < 0.05$ para la TSH basal no encontrando la misma significación para los valores de TSH respuesta.

* GONADOTROFINAS.

También la FSH y la LH fueron estudiadas en situación basal y respondiendo al estímulo con GnRH.

Los valores de gonadotrofinas fueron evaluados por distribución de sexos aunque el pequeño tamaño de la muestra del sexo femenino, no nos permitió realizar ningún estudio comparativo.

En el grupo de los 43 pacientes varones estudiados, 9 de ellos (20.9%) tenían una FSH baja, y 20 (46.5%) la tenían elevada por encima de la normalidad. De igual manera para la LH presentaban valores inferiores y superiores respecto a la normalidad en 12 pacientes lo que correspondía a un 14% respectivamente.

Las cifras absolutas encontradas se muestran en la Tabla V.

Tanto para la FSH como para la LH basal, no se establecieron diferencias significativas. Tampoco fuimos capaces de establecer ninguna relación con los valores de CD4, con las diferentes infecciones asociadas y/o neoplasias que presentaban los pacientes, con el índice de afectación, los diferentes estadios de la evolución de la enfermedad y para terminar ni con el estado nutricional.

Al evaluar las gonadotrofinas según sexos fueron encontradas diferencias significativas de los valores de FSH en situación basal ($p < 0.05$), y también para los valores de FSH durante su respuesta ($p < 0.01$) entre los pacientes varones y el grupo control. En relación con los valores de LH tanto basales como de respuesta no se pudieron establecer diferencias.

Los grupos femeninos tuvieron que ser desestimados en la evaluación, por estar formados por una muestra de pequeño tamaño.

Las curvas de respuesta quedan expresadas en las Figura 17 y 18.

* CORTICOTROPINA.

El ACTH o corticotropina fué medida en nuestro estudio basalmente en los cincuenta pacientes y en el grupo control, a los que también se les realizó los restantes tests. Además pudimos evaluar la respuesta del cortisol y el ACTH al estímulo con CRF.

El 6% de los pacientes presentaban cifras de ACTH por encima de los límites normales, y un 8% por debajo. La cifra media de ACTH basal fue de 28.7 pg/ml (\pm 14.5) con un rango que recorre desde 9.5 a 65 pg/ml en los pacientes HIV seropositivos. En los controles los valores de ACTH basal mostraban una media de 15.7 pg/ml (\pm 5.7) con rango de 10 a 29.9 pg/ml.

Estos datos de ACTH basal demuestran que existen diferencias significativas ($p < 0.001$) entre los dos grupos (Fig 19).

No se establecieron otras diferencias que relacionasen los valores de ACTH con variables como factores de riesgo, estadíos clínicos de la infección, índice de afectación, estado nutricional, y cifras de CD4.

Veintidós pacientes fueron sometidos al estímulo con CRF, presentando un ACTH basal medio de 27.4 pg/ml (\pm 30.8), con valores extremos de 10.1 y 155.9 pg/ml. La curva definida con los valores postestímulo se refleja en la Fig 20.

*** FUNCION TIROIDEA.**

Aunque en el apartado anterior nos hemos referido a los niveles de TSH y a su respuesta al TRH, aquí vamos a considerar al órgano diana de la TSH aisladamente, considerando su producción de tironina o T3 y tiroxina o T4.

El 26% y el 18% de los pacientes presentaban valores elevados de T3 y T4 respectivamente, con TSH normal.

La media de T3 en los pacientes del estudio fué de 140.2 ng/dl (\pm 48.0) con un rango de 316 máximo y 76.3 ng/dl mínimo. En el grupo control la media de T3 fué de 121 ng/dl (\pm 22.4) con valores oscilando entre 163 y 97 ng/dl.

La media de la T4 en los pacientes estudiados fué de 10.03 ug/dl (\pm 2.4) con valores extremos de 5.6 y 18 ug/dl. En los casos control la media fue de 7.7 ug/dl (\pm 1.5), con rango entre 5.3 y 18 ug/dl. Los valores de T3 mostraron diferencias casi significativas con $p < 0.1$, pero la T4 evidenció claras diferencias significativas con $p < 0.01$ entre los valores del grupo de pacientes estudiados y el grupo control (Figuras 21 y 22).

Por otra parte, no se pudieron establecer diferencias significativas entre los niveles de T3 y T4, relacionándoles con la situación de malnutrición de los pacientes, con el índice de afectación, con los estadíos clínicos, con las diferentes infecciones asociadas y/o neoplasias y por último con los CD4.

*** FUNCION ADRENAL.**

La valoración de la reserva suprarrenal se realizó utilizando el test corto de estimulación aguda con ACTH sintética, o también conocido como test de Synacthen o de Nuvacthen.

El test se realizó en los 52 pacientes, así como en el grupo de control. De ellos, 22 pacientes que constituían el 42.3% presentaban cifras basalmente elevadas de cortisol, y 3 pacientes (5.8%) tenían cifras inferiores a 7 ug/dl.

Los pacientes presentaron un valor medio de cortisol basal de 18.4 ug/dl (\pm 7.6), con extremos comprendidos entre 1 y 38.5 ug/dl. Para el grupo de los controles el valor medio de cortisol basal fue de 11.4 ug/dl (\pm 4.2), con rango entre 4 y 19 ug/dl.

La respuesta a los 60 minutos fué valorada evidenciandose los siguientes datos. La media, en el grupo de pacientes fue de 33.3 ug/dl (\pm 11.7), con valores entre 2.3 y 57.2 ug/dl. Y en el grupo control, la media fué 25.3 ug/dl (\pm 3.5), con rango entre 18.7 y 30.3 ug/dl.

Comparando las medias tanto del cortisol basal como el respuesta mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0.001$). Si se utilizaba el test de Mann-Whitney las significaciones variaban siendo para el cortisol basal una $p < 0.01$, y para el cortisol de la respuesta era una $p < 0.05$ (Fig 23).

También valoramos la respuesta del cortisol plasmático al estímulo con CRF, los resultados pueden observarse en la figura 24.

En contra de lo que podríamos presuponer los valores observados no se correlacionaron, ni permitieron establecer otro tipo de diferencias con otras variables, como el estadio clínico evolutivo de los pacientes, el índice de afectación, el estado nutricional de los mismos, los valores de colesterol total, y sus fracciones HDL y LDL, y su situación inmunológica evaluando cifras de CD4. Tampoco fue posible establecer diferencias con las infecciones asociadas y los

tratamientos que los pacientes seguían tanto en el momento de realizar el estudio, como en el tiempo considerado como previo a la realización del mismo.

Otro valor estudiado, en relación con la reserva suprarrenal, fue la síntesis de andrógenos, cuantificando niveles de Dehidroepiandrosterona sulfato. Se realizó en 48 pacientes, siendo 6 mujeres, de éstas, cinco presentaron cifras inferiores al límite bajo de la normalidad. Así como un grupo de 29 varones, que constituían el 69% de la población de varones estudiada.

La media fué en los pacientes del estudio de 114.5 ug/dl (\pm 125.09), con rango entre 10.2 y 513 ug/dl. En el grupo control la media fué de 307 ug/dl (\pm 188.5), con rango entre 92.7 y 643 ug/dl. Estableciendo relación entre ambos grupos para esta variable, con la prueba de Mann-Whitney, se evidenció una diferencia claramente significativa con $p < 0.001$.

Si valoramos la posible relación de la cifra de DHEAS con el estado inmunológico de nuestros pacientes, considerando la cifra de CD4 se establecía una diferencia significativa ($p < 0.05$), encontrando las cifras más inferiores en los pacientes que tenían valores de CD4 inferiores a 200 células/mm³, mientras que los que tenían cifras iguales o superiores de 200 presentaban valores superiores de DHEAS (Figuras 25, 26).

Por el contrario no se establecía correlación, ni se encontraban otras diferencias si considerábamos el estado nutricional de los pacientes, el índice de afectación, o la clasificación por estadíos clínicos.

Por último al comparar los valores DHEAS que los pacientes presentaban en relación con las diferentes infecciones asociadas que los mismos padecían durante la realización del estudio no se demostraron relaciones dignas de mención.

* FUNCION GONADAL

Nos referiremos aquí, a los hallazgos encontrados en relación con las hormonas de los órganos diana, las gonadas, léase testosterona total y libre y estradiol, ya que los valores de gonadotrofinas fueron evaluados en uno de los apartados anteriores.

Los valores de testosterona total y de testosterona libre inferiores a los criterios de normalidad, en el grupo de pacientes varones, se documentaron en 7 y 29 pacientes, lo que constituían un 16.3% y un 67.4% respectivamente.

Los valores de testosterona total en varones eran: media de 6.6 ng/ml (\pm 3.8) con rango de 0.3 a 18.8 ng/ml en el grupo de los pacientes estudiados. Y en el grupo de controles la media fué de 7.54 ng/ml (\pm 2.74) con un rango de 5.1 a 13.3 ng/ml. No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

La testosterona libre tuvo un valor medio en los pacientes varones de 16.4 pg/ml (\pm 11.3), con rango entre 0.5 y 50 pg/ml. En el grupo de control los valores medios fueron de 31.14 pg/ml (\pm 9.85), con rango entre 20 y 50 pg/ml.

La comparación de las medias de los valores de testosterona libre establecía una $p < 0.01$.

Por último los valores de estradiol en las 7 mujeres con infección por HIV estudiadas mostraron que 4 pacientes, tenían niveles superiores a la normalidad. Dos pacientes, presentaban valores inferiores a la normalidad y sólo una enferma, mantenía cifras normales de estradiol. La media fué de 55.2 pg/ml (\pm 35.03). (Figura 27)

No pudimos establecer estudios comparativos con el grupo control por tratarse de una muestra de pequeño tamaño.

Los datos al respecto se muestran en la Tabla VI.

Cuando intentamos valorar las posibles influencias de otras variables como el estado inmunológico de los pacientes al considerar diferentes cifras de CD4, el estado nutricional, o el índice de afectación y los diferentes estadios los resultados siempre eran negativos. De igual forma no encontramos tampoco diferencias al correlacionar las tres hormonas con las diferentes infecciones asociadas, salvo para el estradiol en relación con la infección por parásitos, presentando una significación con $p < 0.05$.

* FUNCION DEL PANCREAS ENDOCRINO.

La función endocrino pancreática se estudió valorando la reserva pancreática midiendo Glucosa, Insulina y Péptido C en sangre, basalmente, y su respuesta al estímulo con glucosa intravenosa, lo que nos permitía valorar la primera fase de liberación de Insulina ante su más potente estímulo. También se estudiaron los niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1c).

En el grupo de los pacientes los valores obtenidos se reflejaron en las Tablas VII, VIII, IX.

En relación con las cifras de glucosa es de destacar que se establecieron diferencias significativas entre los dos grupos en el minuto 4 del test ($p < 0.05$), siendo la media más elevada en el grupo control que en los pacientes estudiados.

Los valores de Insulina a lo largo del test de estudio no mostraron diferencias significativas.

Sin embargo en relación con los valores hallados con la liberación del Péptido C debemos destacar, que tanto en las cifras basales como en todos los puntos del estudio dinámico, pudieron valorarse importantes diferencias entre el grupo de pacientes y el control, que ponían en evidencia la elevación en las cifras de Péptido C, o lo que es lo mismo la mayor liberación de dicho Péptido por el páncreas, tanto en situación basal como posteriormente al estímulo con glucosa.

La representación gráfica de las tres curvas en pacientes y controles se recoge en las Figuras 28, 29, y 30.

La determinación de HbA1c mostró que los pacientes tenían una media de 4.8 % (± 1.00), con valores comprendidos entre 3.6 y 8.8 %. Siendo los

valores en el grupo control de media 4.4 % (\pm 0.27), con rango de 4.1 a 4.9 %. La comparación entre los dos grupos mostró diferencias significativas con $p < 0.01$. Es de destacar que los tres pacientes que mostraron las cifras de HbA1c mayor de 7%, presentaban glucémias basales de 89, 69 y 69 mg% respectivamente, y ninguno de ellos fue excluido del estudio al no reunir criterios para el diagnóstico de Diabetes, como sucedió con otros dos pacientes.

Al igual que con el resto de los ejes hormonales se intentaron establecer relaciones con otras variables del estudio no encontrándose diferencias significativas de mención, ni correlaciones con variables fundamentales como el índice de afectación, estado nutricional, estado inmunológico, estadios clínicos en los que se clasificaban los pacientes del estudio e infecciones asociadas.

Sólo los valores de Péptido C presentaban cifras elevadas significativamente ($p < 0.05$) en los pacientes con valores de CD4 inferiores a 200 células/mm³.

DISCUSSION

VI. DISCUSION

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana constituye la pandemia más agresiva del último siglo. Desde la comunicación del primer caso en 1981, el interés de investigadores y clínicos está en encontrar soluciones útiles para el control de la enfermedad, desde los mecanismos de transmisión, hasta las complicaciones por enfermedades asociadas, y fundamentalmente el control y destrucción del propio Virus. Probablemente sea el campo de la epidemiología y de la prevención el que ha mostrado mayores progresos, siendo todavía insuficiente el desarrollado en el tratamiento de la infección ya establecida.

Las infecciones asociadas y las neoplasias son responsables de la mayoría de los cuadros clínicos, en los que todos los órganos y sistemas pueden verse involucrados. La patología endocrinológica, objeto de esta tesis, ha sido menos estudiada y descrita, probablemente porque ha sido menos buscada en el seno de una sintomatología en ocasiones poco concreta.

Aunque los pacientes con infección HIV en algún momento de la evolución de su enfermedad presentan déficit nutricionales, hay que recordar que el clínico olvida con frecuencia valorar, en los momentos iniciales del conocimiento de la infección de un paciente, aspectos tan esenciales como la educación alimentaria, la ingesta real que realizan y otras posibles causas esenciales que con el tiempo conducen a desarrollar la malnutrición más o menos severa que prácticamente todos los pacientes presentan en los estadios finales de su enfermedad.

Los dos aspectos comentados tanto el endocrinológico como el

nutricional, no habían sido valorados conjuntamente en los mismos pacientes, con anterioridad.

De la valoración objetiva de los estudios necrópsicos se infería que aunque escasa, la afectación de las glándulas endocrinas existía. Y que en especial deberían sospecharse disfunciones glandulares en las suprarrenales y gonadas como las más importantes.

Por todo ello hemos pretendido aportar nuestra experiencia en este trabajo, con ciertos matices en el diseño del estudio, que le diferencian de lo publicado hasta ahora en la literatura, y que en nuestra opinión le hacen más atractivo. El nuestro es un estudio **PROSPECTIVO**, que ha tratado de evitar algunos sesgos previos. Y además el trabajo ha permitido valorar el estado nutricional de un grupo de pacientes conjuntamente con su funcionalidad glandular, realizando las determinaciones hormonales basales y los "test" de despistaje de uso habitual en los estudios endocrinológicos dinámicos.

El grupo control elegido tenía una distribución de sexo y edades, similar al grupo de pacientes estudiados, y extrapolable a las estadísticas de la población general, lo que nos podía permitir establecer diferentes comparaciones sin que estas dos variables condicionaran los resultados.

Como ya indicamos anteriormente, la distribución de frecuencias en relación con los grupos de riesgo destacó la alta incidencia que en nuestra población tienen los pacientes ADVP que en nuestro estudio constituyeron un 78.8%, frente al 9.6% formado por el grupo de los homosexuales. Estas diferencias podrían condicionar la interpretación fisiopatológica de los hallazgos, en relación con las modificaciones, que en la esfera endocrinológica presentan los

adictos a drogas, con o sin infección por HIV.

Por otra parte, permite establecer comparaciones con los hallazgos de la literatura americana, que muestra una frecuencia invertida de los dos grupos fundamentales.

En nuestro estudio hemos confirmado la existencia de alteraciones endocrinológicas en los diferentes ejes glandulares y nutricionales de variable graduación que pasamos a discutir.

VI.1.- ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS.

VI.1.1.- HIPOTALAMO-HIPOFISIS.

La hormona de crecimiento (GH) en nuestros pacientes presentó cifras muy elevadas, frente a la población control de nuestro estudio, tanto en sus valores basales, como tras la respuesta al GRF o factor estimulante de la hormona del crecimiento.

Estos datos no podemos compararlos adecuadamente, ya que la literatura no contiene información sobre los niveles de GH en pacientes adultos, salvo en el caso ya comentado del paciente que presentó un Panhipopituitarismo en el seno de una Toxoplasmosis cerebral, y que mostró cifras descendidas de GH sin respuesta al estímulo de la hipoglucemia insulínica.

Entre nuestros pacientes debemos destacar que de los 5 que estaban diagnosticados de una toxoplasmosis cerebral, 4 presentaron cifras de $GH < 5 \text{ ng/ml}$, significativamente inferiores frente al resto del grupo de pacientes estudiados, no solo en la cifra basal sino en la curva de respuesta al GRF.

De igual forma la Prolactina (PRL) presentó niveles significativamente elevados en sus valores basales y tras respuesta al estímulo con TRH, frente a los datos recogidos del grupo control. No se estableció correlación con el estado nutricional, el estado inmunológico, el estado clínico, ni tan siquiera con la medicación que tomaban los pacientes, tampoco con el grupo de riesgo y su situación actual frente a la adicción a drogas.

Es evidente que nuestros resultados, se asemejan a los recogidos en los dos únicos estudios que hemos encontrado en relación con la PRL. Abundando

en la idea de que estas cifras estaban elevadas en los pacientes independientemente de su estadio evolutivo (92, 202).

El uso de opiáceos se ha relacionado con la elevación de las cifras de PRL, sin alterar los niveles de la GH y la TSH. La ausencia de elevación de la TSH sugiere que la elevación de la PRL estaría mediada por un factor inhibidor de la PRL, aunque también cabe pensar en la existencia de un factor estimulante específico para la liberación de Prolactina.

Estudios realizados en animales, demuestran que el GnRH (Hormona Estimulante de las Gonadotrofinas) no estimula la liberación de PRL tras la administración aguda de cocaína. Esto sugiere que la existencia de un posible control dopaminérgico inhibitorio de la secreción de PRL, se vería influido por la cocaína, dada su estrecha relación con la dopamina. Durante la administración aguda de cocaína se observa elevación de los niveles de dopamina. Con el uso crónico de cocaína se podrían depleccionar los depósitos de dopamina, lo que se relacionaría con la hiperprolactinemia descrita en los grupos de adictos a cocaína (139, 140). Esta explicación no puede mantenerse de forma universal ya que en nuestro estudio, como en los referidos anteriormente, la población de homosexuales que no utilizan drogas y heterosexuales, mantenían también niveles elevados de PRL, sin ninguna relación con la adicción a drogas, ni a medicación con capacidad de estimular la PRL.

Teorías recientes de neuroinmunomodulación relacionan la interacción posible de los sistemas neurológico, endocrinológico e inmune (222, 223, 224, 225, 226, 227). En los humanos la GH y la PRL están aumentadas en situaciones de estrés físico y psicosocial, mientras que en las especies inferiores la GH está

inhibida por el estrés. Existen evidencias de que la PRL podría tener un papel importante en la inmunorregulación. Hartmann y col. ha demostrado in vitro que anticuerpos antiprolactina inhiben la producción linfocitaria (223), y Bernton y col. publicaron que la hipoprolactinemia estaba asociada con el deterioro de la proliferación linfocitaria y con la disminución de la producción por la células T del factor activador de los macrófagos (228, 229).

Estas comunicaciones dificultan la explicación fisiopatológica de los hallazgos clínicos, por las diferencias encontradas en relación con los hallazgos de laboratorio.

Las cifras elevadas de GH y PRL con cifras normales de TSH, y las alteraciones en los valores de las gonadotrofinas que más adelante comentaremos, apoyan la idea, de que estos pacientes presentan una disfunción hipotálamo-hipofisaria.

VI.1.2.- TIROIDES.

El estudio de la función de la glándula tiroidea, mostró cifras significativamente elevadas de T4 frente al grupo control. La TSH fue normal, así como su respuesta al TRH, sin establecerse diferencias frente al grupo control. La T3 en 13 pacientes fué mayor de 160 ng/dl, siendo esta diferencia casi significativa, respecto al grupo control. Estos datos abundan en la disparidad de hallazgos descritos en la literatura.

Ninguno de los pacientes que presentó T4 elevadas, manifestó síntomas sugerentes de hipertiroidismo, y los estudios realizados, del órgano diana tampoco mostraron alteraciones.

En el intento de unir la endocrinología con la inmunología, se ha comunicado una correlación negativa existente entre las cifras de CD4 y la concentración de TBG (Thyroid Binding Globulin). En nuestro estudio no se ha demostrado correlación entre los niveles de T3 y T4 y los valores de CD4.

Las modificaciones de los valores de las hormonas tiroideas se han relacionado con los niveles de citokinas, especialmente con el TNF.

Tanto en animales de experimentación como en humanos, se ha demostrado que los niveles elevados de TNF podrían inhibir el efecto de la TSH sobre la glándula tiroidea en los primeros, disminuyendo los niveles de T3 en ambos (102, 230).

En nuestra opinión, los pacientes con infección por HIV deberían ser considerados como pacientes críticos, sometidos a estrés continuo tanto en situaciones de infección asociada, como por la invasión crónica del propio HIV. Por ello, las alteraciones endocrinológicas podrían incluirse en el denominado

"euthyroid sick syndrome" o síndrome del enfermo eutiroideo (231, 232).

Este síndrome se ha documentado en un gran número de situaciones críticas, pudiendo presentarse con diferentes expresiones clínicas descritas originalmente por Chopra y su grupo como: Síndrome de T3 baja; Síndrome de T3 y T4 bajas; Y por último Síndrome de T4 alta, esta última expresión modificada en algunos casos, es la que podemos encontrar en nuestros pacientes, dado que un 3% de ellos presentaban cifras de T3 y T4 elevadas.

En resumen los pacientes con infección por HIV, independientemente del estadio clínico en el que se encuentren y su situación inmunológica se comportan como enfermos críticos, sometidos a estrés y presentan alteraciones de la fisiopatología tiroidea que se encuadrarían en el Síndrome del Enfermo Eutiroideo.

VI.1.3.- SUPRARRENAL.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo confirman los datos que recoge la literatura y reseñan la importancia de esta afectación glandular tanto cuanti como cualitativamente.

En el estudio endocrinológico de los pacientes con infección por HIV, la aproximación al estudio de la suprarrenal probablemente constituya la estrategia más útil en la evaluación clínica de estos pacientes, fundamentalmente por que su información puede permitir la adopción de medidas terapéuticas útiles para la evolución de los pacientes.

La evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal desveló que tenían cifras de ACTH basal y cortisol elevadas frente al grupo control, con significación estadística. Seis pacientes tenían cifras de ACTH > 50 pg/ml, y 8 menores de 15 pg/ml.

El 44% de los pacientes presentaban cifras de cortisol mayores de 20 mcgr/dl, con escasa respuesta al estímulo agudo con ACTH, y el 6% tenían cifras basales inferiores de 7 mcgr/dl.

En 22 de los 52 pacientes se evaluó también la respuesta al estímulo con CRF, y observamos que nuestros enfermos partían de valores basales de ACTH y cortisol elevados y respondían positivamente al estímulo, describiendo una curva similar a la que describen los Síndromes de Cushing y en ningún caso semejante al de origen ectópico.

Sólo hemos podido encontrar una referencia bibliográfica en relación al CRF en este tipo de pacientes. En ella se describen que los 20 pacientes con infección HIV estudiados tenían elevados basalmente los valores de cortisol y

ACTH, y respondían más tras el estímulo que los 17 sujetos normales (233).

Además en nuestros pacientes los niveles de DHEAS medidos fueron significativamente inferiores a los referidos en el grupo control. El 68% de los pacientes presentaban cifras inferiores a lo normal. Pudimos establecer una correlación positiva con los valores de CD4.

Mulder y Wiskiewski correlacionan la cifra de DHEAS con la progresión de la enfermedad, y concluyen que los valores de DHEAS podrían ser un parámetro con valor pronóstico igual que la cifra de CD4, beta 2 microglobulina (234, 235). Por el diseño de nuestro estudio en el que no se realizaba un seguimiento de los pacientes en el tiempo, no podemos comparar nuestros hallazgos con los realizados por el grupo mencionado. Pero podemos asegurar que los pacientes con mayor deterioro de su estado inmunológico presentaban los valores más inferiores de DHEAS.

Comentados estos aspectos, pasaremos a debatir las posibles relaciones que pudiesen existir, entre las alteraciones encontradas en las glándulas suprarrenales, y otros aspectos como el factor de riesgo para contraer la infección por HIV, los tratamientos seguidos por los enfermos, y las diferencias en relación a lo referido en la literatura, por los diseños de los estudios, entendemos que todos estos aspectos pueden modificar la interpretación de los resultados.

Existen experiencias controvertidas en relación al comportamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en pacientes adictos a drogas. Algunos autores han demostrado que la reserva suprarrenal de los pacientes toxicómanos es deficiente presentando un cierto grado de hipoadrenalismo, frente a otros que han comunicado niveles normales de esteroides suprarrenales en los ADVP (85, 236).

Entendiendo que las diferencias encontradas pueden ser debidas a diferencias de diseño de los estudios ya que no se consideran los diferentes tipos de drogas utilizados, o se obvian situaciones de estrés asociadas (237). No debemos olvidar las dificultades técnicas inherentes a la recogida y procesamiento de muestras para la determinación de ACTH (237).

Por último, la evaluación de los tratamientos seguidos por los pacientes, mereciendo especial interés los fármacos antituberculosos sobretodo la rifampicina y los antifúngicos incidiendo en el ketoconazol y el fluconazol (120, 121, 239).

En nuestros pacientes no pudimos establecer ninguna correlación con significación estadística frente al factor de riesgo y/o a los tratamientos con rifampicina y fluconazol. Ningún enfermo había sido tratado con ketoconazol.

La verdadera dificultad comienza al intentar buscar una explicación fisiopatológica, que explique los hallazgos encontrados. En nuestra opinión se han de considerar dos hipótesis posibles que pudieran explicar el desarrollo de hipercortisolismo: una de ellas es "el sistema del estrés", y la otra el desarrollo de un Síndrome de Resistencia Periférica al Cortisol.

Parker (127) demostró que los pacientes en situación crítica, con compromiso de funciones vitales o con inanición, presentaban inexcusablemente niveles elevados de cortisol, en detrimento de disminuir otras vías del metabolismo esteroideo común como son los andrógenos y los mineralocorticoides. Nuestros pacientes presentaban cifras elevadas de cortisol en claro perjuicio de los niveles de DHEAS, que estaban descendidos llamativamente.

El término estrés conceptualmente se refiere a un estado de desequilibrio en la homeostasis producido por influencias internas o externas. La

búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos que se producen durante una situación de estrés, actualmente implica un concepto novedoso, se trata del "sistema del estrés", que reconoce la existencia de estructuras cerebrales con capacidad para secretar dos sustancias CRH y Norepinefrina, que desencadenarían la respuesta del eje hipotálamo hipófiso adrenal con la secreción de POMC, ACTH, y cortisol ante la influencia de factores estresantes (240).

Algunos autores como Villete especulan que la hipersecreción de cortisol podría deberse a las variaciones del ritmo circadiano en la estimulación de la suprarrenal mediados por una sustancia similar al ACTH, ir ACTH-like secretada por células de estirpe inmunológica infectadas (91, 223, 241).

En esta línea debemos reseñar otras sustancias que podrían alterar el "sistema de estrés" produciendo una disregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Entre estas sustancias destacan las monokinas que interfieren con la secreción de CRH, ACTH, y cortisol (8, 9, 81, 82), y la propia estructura proteica del virus (gp 120), similar a la neuroleukina, que por afinidad estructural, podría ocupar el papel del CRH en la reacción de estrés (218, 246, 247, 248).

Otra posibilidad de interpretar la hipercortisolemia de nuestros pacientes es el desarrollo de un Síndrome de Resistencia Periférica al Cortisol, como propone el grupo de Norbiato.

Estudian los receptores de glucocorticoides de las células mononucleares de pacientes con infección por HIV, signos clínicos de Addison e hipercortisolismo, y comparan los resultados con otros pacientes con infección por HIV, pero sin signos clínicos de Addison.

Concluyen que los pacientes objeto de estudio, con signos clínicos de

Addison se caracterizan por tener unos receptores anormales en los linfocitos. Con aumento de la densidad, es decir del número de los receptores, pero con disminución de la afinidad de los mismos, lo que les hace responsables de la resistencia periférica.

Estos pacientes tienen elevados parcialmente los niveles de ACTH, lo que podría interpretarse hipotéticamente por la existencia de una sustancia similar al ACTH que no fuese detectada por la técnica de radioinmunometría utilizada habitualmente. Pero la resistencia de los glucocorticoides en la hipófisis se demostraba por la falta de inhibición del ACTH y el cortisol plasmático y urinario tras administración de dexametasona (249, 250).

Después de valorar nuestros hallazgos y confrontarlos con los de la literatura deberíamos plantearnos si no estaremos dejando de conocer algunas deficiencias patológicas en la secreción de corticoides, en algunas situaciones críticas de estos pacientes.

VI.1.4.- GONADAS.

En la historia natural de los pacientes con infección por HIV, la afectación gonadal marca un cambio de actitud y relación frente al desarrollo de su sexualidad. En nuestro grupo, cuando se les interrogaba intencionalmente se observaba que sólo 9 de los 52 enfermos mantenían una actividad sexual normal, el resto de los varones referían pérdidas de la libido e incapacidad para mantener relaciones sexuales. Las mujeres estaban en amenorrea de varios meses de evolución. En la exploración física ningún paciente presentó ginecomastia, que había sido previamente descrita en la literatura, en dos pacientes con carácter autolimitado, y con un estudio hormonal normal.

De los 50 pacientes estudiados el 58% presentaban hipogonadismo con cifras de testosterona libre menores de 20 pg/ml, siendo considerado este valor como el límite inferior de la normalidad. De ellos el 10.3% eran hipergonadotróficos y el 6.89% eran hipogonadotróficos.

Los 24 pacientes restantes con cifras bajas de testosterona presentaban diferentes valores de gonadotrofinas sin seguir un patrón regular. Así el 12% tenían valores de LH elevados, y un 16% presentaban la LH inferiores al valor normal. Por otro lado la FSH también jugaba su papel y los pacientes tenían un 40% la FSH elevada, y un 18% descendida por debajo de los límites inferiores a lo normal.

Es de destacar que los valores de testosterona total en los varones, no presentaron diferencias significativas frente al grupo control, pero sin embargo la testosterona libre oscilaba sus valores entre 0.5 y 50 pg/ml, siendo la media de 14.8 pg/ml significativamente inferior respecto al grupo control ($p < 0.01$).

Al valorar las cifras de estradiol tampoco se pudieron establecer diferencias en relación con el grupo control.

La prevalencia de hipogonadismo en nuestro estudio confirma las cifras encontradas por algunos autores.

Los diferentes valores de gonadotrofinas, sobretodo la LH tanto basalmente como en su respuesta al estímulo, o lo que podríamos considerar respuestas inapropiadas, junto a lo comentado anteriormente en relación en los niveles de PRL y GH apoyan la hipótesis de que estos pacientes puedan presentar una disfunción hipotálamo-hipofisaria responsable de estos hallazgos patrones hormonales.

Según algunos autores los pacientes con infección por HIV presentan una alteración del ritmo circadiano de la testosterona, y sus variaciones de niveles están en relación con una posible progresión de la enfermedad (85,94). Nuestros resultados no han establecido correlación con la progresión de la enfermedad expresada con la cifra de CD4.

La evidencia bibliográfica permite especular sobre los cuatro aspectos más destacables como responsables o cofactores, para el desarrollo del hipogonadismo. Estos factores que a continuación comentaremos son: los tratamientos a los que se les somete a los pacientes, las alteraciones histológicas encontradas, la malnutrición y por último el estrés.

Considerando los tratamientos seguidos por los enfermos, no se establecieron relaciones a la luz de las interferencias conocidamente descritas en la literatura científica. Es el caso de la Dihidroxi-propoximetil-guanina (DHPG), utilizada en el tratamiento de la coriorretinitis por CMV, que se ha relacionado con la disminución de los niveles de testosterona, o bien los imidazoles, sobretodo el

ketoconazol, que se ha asociado a oligospermia, azospermia, ginecomastia, y niveles bajos de testosterona libre y total porque actuaría a nivel hipotalámico inhibiendo e interrumpiendo el feed-back negativo de los andrógenos (251).

En segundo lugar, hemos hecho referencia a las alteraciones histológicas que demuestran la existencia de partículas "Retrovirus like" en los testes de estos pacientes, compatibles con partículas de HIV, y que han hecho pensar a otros autores sobre la responsabilidad que pudiesen tener mecanismos autoinmunes en relación con los niveles elevados de anticuerpos antiesperma encontrados en el suero de los pacientes homosexuales (252).

La malnutrición constituye otro factor importante y también considerable del hipogonadismo. Smith en 1975 comenzó a describir en sus trabajos, la relación entre MEP (malnutrición energético-proteíca) y disfunción gonadal (253). Los pacientes con malnutrición pueden presentar un hipogonadismo hipergonadotrófico, que corrigen con la realimentación.

Se ha especulado que las hormonas sexuales en los varones cambian en situación de ayuno total, adaptándose a la deficiencia proteíca de la dieta y a la reducción de peso en las dietas de ayuno. La importancia clínica de las anomalías encontradas en relación con las hormonas sexuales de los varones en situación de ayuno total es desconocida. Parece que existen evidencias de que las dietas con escaso aporte calórico, pero con amplio aporte proteíco mantienen niveles de hormonas sexuales normales con respuesta normal al estímulo con LHRH (254).

El déficit de micronutrientes en especial el zinc, también se ha mantenido relacionado directamente con los niveles descendidos de testosterona.

En nuestro estudio intentamos relacionar los hallazgos hormonales con la malnutrición y con los niveles de Zinc no pudiendo establecer correlaciones dignas de mención.

De igual forma también pretendimos establecer relación entre el factor de riesgo al que pertenecían los pacientes con las cifras de PRL y el hipogonadismo sin éxito.

Por último hemos de considerar la hipótesis que implica al "sistema del estrés", relacionándole con las citokinas. Hay que recordar que los pacientes en situación crítica presentan un hipogonadismo hipogonadotrófico transitorio (255).

En situaciones de estrés, trauma, o por efecto de un tratamiento anestésico se produce por un lado una liberación de catecolaminas, y neurotransmisores que estimulan la liberación de LH, y por otro, a nivel testicular, se suprime la producción de testosterona y estradiol.

La evidencia de los bajos niveles de estas hormonas conduce indefectiblemente a una elevación de los valores de LH aumentando su producción como efecto del retrocontrol (256, 257).

La esteroidogénesis de las células de Leydig está también controlada por la LH. La interleukina 1 tiene actividad inhibitoria de la esteroidogénesis a nivel de las células de Leydig, siendo este efecto parcialmente revertido por la indometacina, por bloqueo de la PGE2. Existen factores que son producidos localmente que tienen efectos paracrinos en la función celular. Así los macrófagos testiculares representan el 20% del tejido intersticial. La interleukina allí producida estimula la liberación de CRF que a su vez, estimula la producción de ACTH y favorece la liberación de esteroides adrenales con efecto directo inhibitorio sobre la esteroidogénesis de las células de Leydig (258).

Estas evidencias abundan más en la idea de que existe una estrecha relación establecida entre el sistema inmunológico y las hormonas.

Evidentemente estos hallazgos siguen defendiendo la tesis de la inmunomodulación endocrinológica.

VI.2.- ALTERACIONES METABOLICAS.

VI.2.1.- HIDRATOS DE CARBONO.

Probablemente la reserva pancreática y las alteraciones en las cifras de glucemia, sean las alteraciones metabólicas menos estudiadas en los pacientes con infección por HIV.

La alteración por excelencia del metabolismo de los carbohidratos es la Diabetes Mellitus. Las lesiones de insulinitis ya descritas en los trabajos pioneros de Grepts (259, 260), ponen de manifiesto el papel de un proceso en el que están implicados factores inmunológicos que relacionan las células T con la destrucción de los islotes pancreáticos. Nos parece importante destacar, que a pesar de las severas alteraciones inmunológicas de los pacientes con SIDA, no se han descrito en ellos insulinitis como las referidas por este autor.

Aún más, se ha sugerido que la deplección de CD4 no protegería a los pacientes con infección por HIV, frente al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo I (84).

Entendemos que detectar tempranamente los cambios en la función de la célula beta podría jugar un papel importante en la patogénesis de la Diabetes. Su conocimiento permitiría establecer actitudes diagnósticas y terapéuticas en beneficio de los pacientes, y la prevención de complicaciones.

En nuestro trabajo hemos pretendido valorar la respuesta del páncreas ante el potente estímulo de la glucosa, en su primera fase de liberación de insulina.

Los pacientes con infección por HIV pueden considerarse como un grupo de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia, por estar sometidos a infección

crónica viral o por presentar infecciones asociadas intercurrentes, en cualquier caso estas dos situaciones conducen a estrés, y parecen ser responsables de la aparición de hiperglucemias (173).

Los pacientes fueron sometidos a la valoración de la reserva pancreática según la metodología ya comentada. Las cifras de glucemia e insulinemia siguieron un patrón similar en el grupo de pacientes y controles, excepto en el minuto 4, en el que los valores de los pacientes fueron significativamente elevados. Pero lo que nos parece digno de mención es que los niveles de Péptido C, describieron una curva, con valores significativamente más elevados, que el grupo control. Así como la cifra de Hb A1c que se mantuvo elevada entre nuestros pacientes con $p < 0.01$ frente al grupo control.

Al margen de las publicaciones anecdóticas sobre este tema, sólo el trabajo de Hommes, utilizando la técnica de clamp euglucémico define el defecto del metabolismo de hidratos de carbono de estos pacientes como un aumento en el aclaramiento de la insulina con aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la misma (134).

El mecanismo del aumento del aclaramiento de la insulina en los pacientes sometidos a cirugía, estrés y/o trauma no parece estar claro. Pero en la literatura se han referido diferentes factores que podría jugar un papel importante. Entre otros destacar el aumento de flujo sanguíneo en órganos vitales donde se degrada la insulina como hígado y riñón, además del aumento de eliminación urinaria de la insulina. También se debería considerar, como se ha demostrado, que la GH (hormona del crecimiento) aumenta el aclaramiento de la insulina. En las situaciones mencionadas al igual que en los pacientes infectados por HIV ésta

hormona está elevada.

No debemos olvidar que en las situaciones de sepsis y estrés el aumento del aclaramiento de la insulina está acompañado de una marcada resistencia a la misma, puesto de manifiesto con niveles elevados de glucosa e insulina en ayunas, y con reducción de la captación total de glucosa tras la infusión de insulina.

En las situaciones de sepsis ya referidas, parece que los mecanismos de resistencia a la insulina, dependen del grado de severidad de la sepsis, pero en esencia están en relación con una anormal oxidación de los carbohidratos, lo cual podría deberse a una disminución de la síntesis de glucógeno, o a una aceleración de la glucogenolisis o a ambas (261, 262).

En el caso del grupo de Hommes así como en el nuestro, los pacientes tenían en situación basal con niveles bajos de glucosa e insulina similares a los del grupo control.

Por tanto no debemos olvidar que en estos pacientes podrían jugar un papel importante en las alteraciones de la glucosa, el aclaramiento de la insulina, un aumento en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la misma y los mecanismos de resistencia periférica. Probablemente en este punto estén implicados de forma más o menos directa los niveles elevados de cortisol, GH, catecolaminas, y glucagón por disminución del número de receptores insulínicos o bien por alteraciones en los mecanismos de transporte. En el caso de los glucocorticoides el mecanismo de acción parece concretarse en la disminución del número de los mecanismos de transporte de glucosa a nivel celular, y también indirectamente en la elevación de los niveles de glucagón y Ácidos grasos libres

(141, 142, 263).

De igual forma la propia hiperinsulinemia juega un papel fundamental en la "down regulation" de sus receptores.

También frente a esta alteración metabólica se baraja al influencia de las citokinas, en especial la interleukina 1 como responsables directa de lesiones en las células beta por tener un efecto claramente citotóxico inhibiendo la liberación de insulina (265, 266).

Es conocido que el TNF administrado a animales de experimentación produce un aumento en la utilización de glucosa (134), los pacientes con infección por HIV tienen niveles elevados de TNF (149).

Sin embargo la conexión entre el aumento de producción de TNF y/o ITL 1 por los monocitos, y la sensibilidad de la insulina entre los pacientes con infección HIV es puramente especulativa.

Con nuestros hallazgos no podemos hablar de alteración en los mecanismos de liberación de insulina, pero podemos interpretar que las cifras elevadas de Peptido C basal y a lo largo del estímulo, nos permiten decir que la fase primera de liberación de Insulina y Péptido C de estos pacientes no está alterada, y presumiblemente tienen una reserva pancreática normal. Destacar que los valores de Péptido C mayores estaban relacionados con las cifras de CD4 < 200 células/mm³.

No se establecieron correlaciones con el estado nutricional, ni con el índice de afectación, ni con los diferentes grupos de riesgo. Ninguno de nuestros pacientes presentaron hipoglucémias.

VI.2.2.- LIPIDOS.

Las alteraciones del metabolismo lipídico que encontramos en nuestros pacientes son similares a las descritas en la literatura. Las cifras de colesterol total, HDL y LDL, de apolipoproteínas A1 y B eran inferiores a los presentados por los sujetos del grupo control, y los valores de triglicéridos estaban elevados con significación estadística $p < 0.001$.

Parece quedar claramente definido así el patrón lipídico de los pacientes con infección por HIV. Lo que no está tan clara es la explicación fisiopatológica. Está demostrado que otros tipos de infecciones desarrolladas en pacientes sin infección HIV, se producen también alteraciones en el metabolismo lipídico, que en los periodos de infección aguda se definen por niveles bajos de colesterol HDL y LDL (por disminución en la carga de fosfolípidos, colesterol, y componentes proteícos). En el periodo de convalecencia se reduce la carga de colesterol de las HDL 2. Y en ambos periodos se reduce la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), y que la lipasa hepática disminuye su actividad sólo en periodo de convalecencia (267).

También aquí han sido implicadas las citocinas como responsables directas de la alteración enzimática.

Los niveles de citocinas o de endotoxinas que estimulan la síntesis de ácidos grasos en el hígado, son similares a las necesarias para producir fiebre, por lo que se considera que la síntesis hepática de ac. grasos estará aumentada en los procesos infecciosos durante la respuesta normal a la infección.

Además de estimular la síntesis hepática algunas citoquinas movilizan los ácidos grasos libres por estímulo directo de la lipólisis periférica. Esta

movilización, con nueva reesterificación hepática, contribuye a la posterior producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este movimiento de ácidos grasos desde los tejidos periféricos al hígado y viceversa supone el establecimiento de ciclos fútiles. Situaciones similares se han descrito durante las infecciones asociadas en los pacientes con infección por HIV (147, 268).

Sólo se ha podido establecer correlación positiva con el interferon alfa, que es capaz de elevar las apolipoproteínas ricas en triglicéridos por estímulo de la lipogénesis hepática, y disminuir su aclaramiento, por disminución de la actividad de la lipoproteín lipasa.

Con otras citocinas muy estudiadas en los pacientes con infección por HIV, como es el TNF, no ha podido establecerse ningún tipo de relación. Probablemente juegue un papel más protagonista el sinergismo de las citocinas circulantes en los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones metabólicas.

No se ha podido demostrar la relación entre las alteraciones lipídicas encontradas en nuestros pacientes. Y el deterioro del estado nutricional, el tipo de infección asociada, ni el estadio clínico de la enfermedad.

Las alteraciones tanto del colesterol total, como de las diferentes subfracciones y apolipoproteínas se han descrito como una alteración más temprana a la hipertrigliceridemia en los pacientes con infección HIV.

En nuestra opinión será necesario en un futuro valorar la influencia del enterotropismo del virus en la síntesis de apoproteínas por el enterocito, y la participación de los procesos de peoxidación, que pudieran alterar el catabolismo de las diferentes fracciones lipoproteícas. De manera que esto pudiese explicar algunos de los hallazgos descritos en el metabolismo lipídico.

VI.3.- ALTERACIONES NUTRICIONALES.

Por último nos disponemos a debatir las alteraciones nutricionales, que tanta trascendencia tiene en la vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. El síndrome de inanición o "wasting syndrome", que sufren estos enfermos o "slim disease" de los pacientes de Africa, es uno de los más devastadores aspectos del síndrome.

Nos parece fundamental reseñar que en los estudios clínicos de los últimos dos o tres años aproximadamente, se hacen referencia a estos aspectos nutricionales, y que antes estaban olvidados, a pesar de que la valoración habitual de estos pacientes ponía en evidencia que enflaquecían con la evolución de la enfermedad.

Somos conscientes que en nuestro estudio nutricional muy probablemente estaremos infravalorando la situación de malnutrición de nuestros pacientes, por la metodología empleada, pero en definitiva se trataba de hacer una valoración clínica asequible a cualquier clínico de forma rutinaria y que nos permitiese establecer en cualquier caso, relaciones con posibles alteraciones hormonales.

De los 52 pacientes valorados un 37.8% presentaban una Malnutrición Energética, y un 62.2% Malnutrición Energético Proteica, sólo el 13% no presentaron criterios de malnutrición.

Si se analizaban los resultados en función del estadio clínico de los pacientes se podía apreciar como el 11.5% de los pacientes con malnutrición se clasificaban clínicamente en estadio II, y de ellos el 66.7% tenían una malnutrición energética y un 33.3% tenían una malnutrición energética-proteica. Mientras que

los pacientes en estadio IV de la infección tenían un 33.3% de ellos una malnutrición energética y el 66.7% una malnutrición energético-proteíca.

Todos estos datos ponían de manifiesto la importancia de la prevalencia de la malnutrición en la muestra estudiada que fue del 87% considerando, no solo en los estadios avanzados de la enfermedad, sino también en los pacientes asintomáticos.

Inciendo en este último punto, se pone en evidencia como la omisión del cuidado del estado nutricional en los primeros momentos de la enfermedad, permite el desarrollo desde una inicial malnutrición energética a una posterior y progresiva malnutrición energético-proteíca (MEP), mucho más difícilmente recuperable.

En nuestros pacientes la valoración de los parámetros antropométricos, proteínas estructurales y las proteínas viscerales mostraron cifras inferiores a lo normal con diferencias significativas respecto al grupo control, confirmando los datos documentados en la literatura.

Los valores de calcio y magnesio fueron inferiores a los del grupo control en un número muy llamativo de pacientes, mientras que los niveles de fósforo estaban elevados paralelamente. De igual forma nuestros enfermos presentaron cifras muy variables de hierro que no permitieron establecer diferencias frente al grupo control.

Pero hay que reseñar que la Malnutrición Energético Proteíca lleva asociada diferencias de micronutrientes, que en nuestro caso se pusieron en evidencia con el descenso de las cifras de Ac. Fólico y Vit. B12, y sobretodo con la deficiencia de zinc que pudo apreciarse en los pacientes independientemente del

estadío clínico o del factor de riesgo al que pertenecían los enfermos. Sólo se establecía relación directa entre los que presentaban peor estado nutricional en el momento de la evaluación, y los días que en días previos o en ese momento presentaban episodios diarreícos.

No debemos olvidar que la mayor causa mundial de deficiencias del sistema inmune en humanos es la malnutrición energético-proteíca (188, 269).

Los efectos de la malnutrición mixta en la inmunidad se deben a cambios que incluyen reducción en el tamaño y cambios en la composición del timo, del bazo y de otros órganos linfoides.

Como expresión de esto, algunos cambios inmunológicos vistos en los pacientes con MEP son similares a los encontrados en los enfermos con infección por el HIV, esto incluye: disminución del número de células T, reducción de la función de las células T helper, reducción de la secreción de IgA, y aumento de IgG, y disminución de la respuesta rápida y diferida de la hipersensibilidad cutánea.

En nuestra aproximación para el estudio patogénico del desarrollo de la malnutrición en nuestros pacientes, debemos reseñar que ninguno de ellos presentaba criterios clínicos, ni confirmación diagnóstica de Síndrome Malabsortivo, pero si que la ingesta alimentaria en nuestros pacientes era habitualmente incorrecta. Anecdóticamente diremos que el uso de productos alimentarios compuestos fundamentalmente por azúcares solubles era abusivo en la mayoría de los casos. Y en el extremo contrario podrían incluirse las verduras y las legumbres.

Como ya algunos autores han hecho referencia, los pacientes cambian sus hábitos alimentarios, cuando desarrollan su enfermedad y desde el momento de su conocimiento. En las publicaciones americanas y europeas se destaca el

interés por el conocimiento de la dietética que tienen los pacientes, y por el uso e incluso abuso de los complejos vitamínicos y de minerales (200, 201). Nuestra población solo comparte el interés por la utilización de megacomplejos vitamínicos-minerales, pero en su defecto desconocen las reglas más elementales de la dietética. Nos llama la atención el desinterés a la par que desconocimiento en casos tan concretos como son los episodios diarreícos, en los que los pacientes no guardaban las mínimas precauciones en su alimentación (164, 198, 201).

Por tanto en nuestros pacientes, creemos que la ingesta incorrecta podría jugar un papel importante en el desarrollo de malnutrición. Probablemente más importante que la malabsorción o los episodios diarreicos que solo registramos en 5 pacientes con parasitosis intestinales.

En cualquier caso estamos totalmente de acuerdo con autores como Susan Resler (136), cuando comunica que probablemente sea la ingesta inadecuada por anorexia, el mayor problema planteado en estos pacientes en relación con su estado nutricional. Habitualmente esta falta de apetito se pone en relación con infecciones asociadas respiratorias, gastrointestinales, o la propia fiebre. Estos procesos producidos por la liberación de citokinas como ya hemos comentado con anterioridad, o por efectos secundarios de la medicación sobre el tracto digestivo, sin olvidarnos del estado emocional de los pacientes desde su diagnóstico, con la aparición de depresiones tras el aislamiento familiar, laboral y social.

Por otro lado reseñar el dolor que en ocasiones experimentan los pacientes con candidiasis o lesiones herpéticas o de Sarcoma de Kaposi en esófago, o lesiones del mismo en traquea. Además no debemos olvidar los

problemas mecánicos en relación con la comida como son los producidos por lesiones del sistema nervioso central, la encefalitis SIDA, la demencia, incoordinaciones motoras y disfagia. Todos estos problemas dificultan la normal alimentación de estos pacientes y precisan de la ayuda de terapeutas ocupacionales, que con utensilios especialmente diseñados, les ayuden a salvar los escollos para su readaptación (164).

En la mayoría de los casos el deteriorado estado nutricional de los pacientes, nos obliga a ser agresivos utilizando técnicas de soporte nutricional artificial (164, 191, 195, 198, 211).

En los mejores casos solo son necesarios suplementos calorico-proteicos con gran aceptación entre los pacientes con infección por HIV (192, 200, 206).

En general los pacientes con un intestino funcionando se benefician de una dieta con alto contenido calórico y proteico, bajo contenido en grasa y libre de lactosa (270).

Pero no en todos los casos es posible la alimentación oral, y precisamos del uso de sondas nasogástricas o nasoyeyunales, así como de técnicas como la gastrostomía precutánea para la instalación del utillaje necesario para alimentar artificialmente a estos pacientes (271).

Las dietas enterales han demostrado ya su capacidad resolutoria en estos casos (197, 205, 207, 270, 272).

De forma anecdótica se han comunicado formulaciones especiales para ser utilizadas en estos pacientes, que en cualquier caso precisan de especiales consideraciones y una correcta depuración de su eficacia (273).

Algunos nutricionistas tienden a pensar que estos pacientes se

Algunos nutricionistas tienden a pensar que estos pacientes se beneficiaran más de proteínas de bajo peso molecular < 50 . Las proteínas deberán ser suplementadas con un alto contenido de aminoácidos libres y polipéptidos, con una alta concentración de aminoácidos ramificados y glutamina. Estas formulas deberían contener una gran cantidad de oligosacáridos (90-97%), bajo contenido en grasa (3-10%), fundamentalmente MCT, y un adecuado aporte de minerales, vitaminas, elementos traza, pectina y deberá estar libres de lactosa. La dieta ideal debería aportar entre 120-130 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno (270).

Si por último el tracto digestivo está tan afectado que no puede ser utilizado para la alimentación artificial del paciente, tendremos que elaborar una nutrición parenteral como estrategia para corregir el deterioro nutricional, este tipo de alimentación artificial es mandatoria en los casos en los que los pacientes presentan afecciones del tracto intestinal como la infección por CMV, Cryptosporidium, etc...

Autores como Kotler han demostrado la replección del peso y la grasa corporal en los pacientes tratados con NPT (nutrición parantral total) (274).

Las complicaciones de infecciones asociadas al cateter son muy variables, según los diferentes estudios se han comunicados ratios desde 0.06-0.47/100 días cateter (275).

Al margen de los problemas deontológicos planteados y ya comentados creemos que esta es una vía terapéutica infrutilizada en nuestro medio y en general en toda Europa, según revelan las cifras.

En 1991 el registro de la Asociación Americana de Nutrición Enteral y Parenteral mostró 56 pacientes con SIDA tratados con NPT a domicilio. En Europa

se han registrado 152 pacientes con NPT a domicilio en el último año pero ninguno de ellos tenía SIDA (270).

En la literatura actual se valora el concepto de nutrientes y fármacos, como moduladores de la función celular inmune, liberadores de citoquinas, productores de autacoides y entre otros inductores de la puesta en marcha de los mecanismos moduladores de la inflamación (176, 177).

Se necesitan estudios básicos que establezcan el papel de los diferentes nutrientes en estos pacientes, considerando los ácidos grasos omega 3 y omega 6, el zinc, el selenio, la arginina, la glutamina, y otras formulaciones especiales, en la interacción HIV-macrófago y su función.

Habría que preguntarse cual de estos nutrientes es capaz de interferir en el genoma del HIV. O como pueden modular la respuesta de las citokinas para retrasar el proceso de emanciación en el huesped. O que diferencias pueden existir en la respuesta de la conservación de la masa magra con las formulas enterales standard o las especialmente elaboradas considerando estos nutrientes específicos. Todas estas preguntas y muchas más deberan ser contestadas en los próximos años (273).

Entendemos que en el fondo, la filosofía estratégica frente a los problemas nutricionales planteados por estos pacientes, consiste en su búsqueda en los estadíos tempranos, alertandose sobre los parámetros que pudieran ser más significativos de desnutrición en estadíos muy iniciales de la enfermedad.

Algunos autores han considerado que las variaciones del CMMB y el descenso de los niveles de colesterol, podrían ser considerados como predictores de progresión de la enfermedad (276). También nuestros pacientes mantenían las

tasas más bajas de colesterol total y sus fracciones, especialmente los pacientes en estadios más avanzados de la infección por HIV.

Por último queremos incidir en los defectos de la educación sanitaria que descuida una faceta tan importante como es la educación nutricional de nuestros pacientes. Frente a las medidas de prevención de la infección y cuidados de los pacientes se olvidan los consejos dietéticos.

De igual forma es necesario incidir en la búsqueda de cauces sociales que solucionan la desadaptación social a la que se someten estos pacientes.

Por tanto al evaluar siempre a estos pacientes, aconsejamos realizar una sencilla encuesta dietética que revele groseramente los posibles errores dietéticos de estos pacientes y nos permitan corregirlos.

Y para ayudar a resolver estos problemas nos parece fundamental la necesidad de especialistas en nutrición que colaboren, y trabajen en equipo con los clínicos que asisten a los pacientes con infección por HIV (164, 191, 198, 199). La existencia de equipos multidisciplinarios permitiría mejorar la calidad asistencial a nuestros enfermos.

Los nutricionistas después de evaluar cada caso en particular accederían a intervenir según la situación de los pacientes, con modificaciones de la ingesta de algún alimento, o de su preparación culinaria o bien planteando la intervención con técnicas de nutrición artificial (164, 191, 270, 272).

En definitiva, en cualquier caso debe primar la intervención temprana, con medidas adecuadas y siempre procurar crear los cauces correctos para que estos pacientes se puedan alimentar con normalidad (191, 192).

Los pacientes con infección "crónica" por el Virus de la

Inmunodeficiencia Humana, independientemente de las infecciones asociadas, o los tratamientos seguidos o los factores de riesgo al que pertenezcan o incluso a veces del tiempo de evolución de la enfermedad presentan alteraciones en la regulación del sistema de "stress". Esta disregulación podría implicar mecanismos fisiopatológicos difíciles de explicar en estos momentos creandose situaciones de resistencias hormonales en los tejidos periféricos y células diana que alterarían los diferentes ejes hormonales y sobretodo la secreción de citokinas, mediadores de la inflamación y la respuesta inmune modificando el curso de la enfermedad.

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana constituye en este momento el problema sanitario más grave de los últimos años por sus consecuencias devastadoras. El desarrollo de disfunciones intestinales y de enflaquecimiento o emaciación que desarrollan los pacientes durante la progresión de la enfermedad obliga a desarrollar estrategias de soporte nutricional de forma prioritaria (273).

De igual manera resulta urgente profundizar en la investigación aspectos concretos, en la línea de las alteraciones endocrinológicas encontradas en nuestros pacientes, que posiblemente en un futuro, nos permitan explicar el especial comportamiento de estos pacientes ante la emaciación, relacionando las diferentes respuestas glandulares (tiroides, suprarrenales, hipófisis, gonadas, y páncreas) a los continuos estímulos de las citokinas.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Un 84.6% de los pacientes estudiados con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana presentan alteraciones en uno o más ejes funcionales endocrinológicos.

2a.- La elevación de las concentraciones séricas de GH y PRL, con cifras normales de TSH y patrón anárquico de FSH/LH, apoyan la hipótesis de que estos pacientes sufren una Disfunción Hipotálamo-Hipofisaria. Una o más de estas alteraciones estuvieron presentes en un 28% de los pacientes.

2b.- Los pacientes con infección por HIV tienen alteraciones del patrón hormonal tiroideo, sin aparente expresión clínica, que no se corresponden en ocasiones, a los descritos clásicamente en el Síndrome del Eutiroideo Enfermo. En un 26 y 18% de los pacientes estaban elevados los niveles de T3 y T4 respectivamente.

2c.- Los pacientes con infección por HIV presentan un elevado índice de afectación funcional de las suprarrenales que en muchas ocasiones no es sospechada clínicamente. Las alteraciones funcionales encontradas en algunos pacientes apoyan la hipótesis del desarrollo de un síndrome de Resistencia Periférica al Cortisol.

2d.- El Hipogonadismo se diagnosticó en un 67.4% de los pacientes varones. Los valores hormonales encontrados mostraban mayoritariamente discordancia entre los niveles de testosterona y gonadotrofinas.

3.- La reserva pancreática de los pacientes con infección por HIV estaba preservada. No se detectaron alteraciones en la primera fase de liberación de insulina por la célula beta pancreática, lo que confirma mecanismos de resistencia periférica en el desarrollo de hiperglucemia.

4.- El patrón lipídico de los pacientes con infección HIV se caracteriza por la elevación de los niveles de triglicéridos, y descenso de los niveles de colesterol total, colesterol HDL y LDL y apolipoproteínas A1 y B, alcanzando los límites más inferiores en los pacientes más deteriorados clínica e inmunológicamente y sin relación con el estado nutricional.

5.- El 86.5% de los pacientes estudiados presentaban malnutrición. La malnutrición progresa paralelamente a la enfermedad. No obstante está ya presente en los primeros estadios con importante compromiso no sólo del depósito de grasa, sino también de las proteínas estructurales y viscerales. Los niveles de algunos minerales como calcio, fósforo, magnesio y elementos traza como el zinc, suelen estar descendidos, lo que hace necesaria su monitorización para instaurar tratamiento oportunamente.

6a.- Las distintas alteraciones endocrinológicas y nutricionales en la población estudiada son independientes del factor de riesgo al que pertenezcan los pacientes, del índice de afectación, de los tratamientos recibidos, y de las infecciones asociadas, a excepción hecha de los valores de GH basal y su respuesta al GRF que ocurría en 4 de los 5 pacientes que padecían una toxoplasmosis cerebral.

6b.- Los niveles de andrógenos de origen suprarrenal, expresados por los valores de DHEAS, se correlacionan directamente con el estado inmunológico, expresado por la cifra de CD4. Los pacientes con $CD4 < 200$ tenían los niveles de DHEAS más inferiores del grupo. También se establecía esta correlación inversamente con los valores de Péptido C. No se evidenciaron otras correlaciones en el resto de los ejes.

7.- La elevación de las cifras de GH, PRL y cortisol, el descenso de los andrógenos, y los cambios hormonales tiroideos permiten concluir que estos pacientes manifiestan una respuesta al estrés crónico y/o agudo, al que presumiblemente están sometidos, poniéndose en relación con los procesos infecciosos asociados, y/o la propia infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

8.- La elevada prevalencia de las alteraciones endocrinológicas y nutricionales encontradas en estos pacientes hacen aconsejable la presencia del endocrinólogo-nutricionista integrado en un equipo multidisciplinario de atención

a los pacientes con infección por HIV que incida directamente en la detección y tratamiento precoz de las alteraciones descritas.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 001.- FINEBERG HV. Dimensiones sociales del SIDA. Scientific. American ed. esp. 1988; 147: 122-129.
- 002.- COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. The Acquired Immunodeficiency Syndrome. Commentary. JAMA 1984; 252: 2037-2043
- 003.- FAUCI AS, MASUR H, GELMAN EP et al. The Acquired Immunodeficiency Syndrome an Update. Ann. Intern. Med. 1985; 102: 800-813.
- 004.- MARX JL. Acquired Immune Deficiency Syndrome Abroad. Science. 1983; 222: 998-999.
- 005.- GALLO R, MONTAGNIER L. El SIDA en 1988. Scientific American ed. esp. 1988; 147: 10-19.
- 006.- FAUCI AS. The Human Immunodeficiency Virus: infectivity and mechanism of pathogenesis. Science. 1988; 239: 617-622.
- 007.- HIV prevention in the U.S. correctional system 1991. M.M.W.R. 1992; 41: 389-399.
- 008.- CROSS EW. AIDS: Legal implications for managers. Perspectives in practice. 1992; 92: 74.
- 009.- STAVEM P. Cirujanos e infección por VIH. The Lancet (ed. esp.). 1990; 17: 297-298.
- 010.- LOVEDAY C. Infección por VIH y deporte. The Lancet (ed. esp.). 1990; 17: 300-301.
- 011.- GILSTON A. Cirujanos e Infección por VIH. The Lancet (ed. esp.). 1990; 17: 298.
- 012.- JANSSEN RS, LOUIS ME, SATTEN GA, et al. HIV infection among patients in v.s. acute care hospitals. Strategies for counseling and testing of hospital patients. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 445-451.
- 013.- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. M.M.W.R. 1981; 30: 250-252.
- 014.- Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York city and California. M.M.W.R. 1981; 25: 305-308.
- 016.- HERSCH E, REUBREN JM, BOGERD M et al. Effects of the recreational agent isobutyl nitrite on human peripheral blood leucocytes and on in vitro interferon

production. *Cancer Research* 1983; 43: 1365-1371.

017.- DELGADO A. Etiología del SIDA. Virus LAV/HTLV III/HIV. Manual SIDA. En Aspectos médicos y sociales. 1988. IDEPSA (ed); pp 4-9.

018.- MONTAGNIER L, BRUNET JB. El SIDA y sus Virus. *Mundo Científico* 1985; 50: 860-871.

019.- GALLO RC, SALEHUDDIN SZ, POPOVIC M et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS. *Science*. 1984; 224: 500-503.

020.- HAMBURG MA, KOENIG S, FAUCI AS. Immunology of AIDS and HIV infection. En *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). 3ª ed. New York. 1990; pp 1046-1059.

021.- AIDS due to HIV-2 infection. *New Jersey. M.M.W.R.* 1988; 37: 33-35.

022.- BRUN-VEZINET F, REY MA, KATLAMA C et al. Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-Related Complex. Clinical and virological features in four patients. *Lancet* 1987; 1: 128-132.

023.- CLAVEL F, MANSINHO K, CHAMBERT S et al. Human Immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N. Eng. J. Med.* 1987; 316: 1180-1185.

024.- KANKI PJ, ALROY J, ESSEX M. Isolation of T-Lymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild caught African Green Monkeys. *Science*. 1985; 230: 951-954.

025.- NAHMIAS AJ, WEISSJ, YAO X et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV like virus in Central Africa, 1959. *Lancet*. 1986; 1: 1279-1280.

026.- THE HIV/AIDS EPIDEMIC: THE FIRST 10 YEARS. *M. M. W. R.* 1991; 40: 357-369.

027.- ESSEX M, KANKI PJ. El origen del Virus del SIDA. *Scientific American* ed. esp. 1988; 147: 32-40.

028.- FISCHL MA, RICHMAN DD, GRIECO MH et al. The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. A double blind, placebo controlled trial. *N. Eng. J. Med.* 1987; 317: 185-191.

029.- QUINN TC. Global epidemiology of HIV infections. *The Medical Management of AIDS*. 2ªed. Sande and Volberding (eds) U.S.A. 1990. pp 3-22.

030.- World AIDS Day-1991. *M.M.W.R.* 1991; 40: 789-805.

- 031.- MANN JM, CHIN J, PIOT P, QUINN T. Epidemiologia internacional del SIDA. Scientific American. ed. esp. 1988; 147:72-80.
- 032.- ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (AIDS) among Blacks and Hispanics United States. M.M.W.R. 1986; 35: 663-666
- 033.- NAJERA MORRONDO R. Epidemiologia del SIDA en España. Scientific American ed. esp. 1988; 147: 53-60.
- 034.- HEYWARD WL, CURRAN JW. Epidemiologia del SIDA en los Estados Unidos. Scientific American ed. esp. 1988; 147: 62-70.
- 035.- KINGSLEY LA, DETELS R, KASLOWO R et al. Risk factors for seroconversion to Human Immunodeficiency Virus among male homosexuals. Results from the multicenter AIDS cohort study. Lancet. 1987; 1: 345-349.
- 036.- MARMOR M, FRIEDMAN-KIEN AE, LAUBENSTEIN L, BYRUM RD, WILLIAM DC, D'NOFRIO S, DUBIN N. Risk factors for Kaposi's sarcoma in homosexual men. Lancet. 1982; 1: 1083-1087.
- 037.- MOSS AR, OSMOND D, BACHETTI P, CHERMANN JC, BARRE-SINOUSSE F, CARLSON J. Risk factors for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men. Am. J. Epidemiology. 1987; 125: 1035-1047.
- 038.- GODERT JJ, SANGADHARAN MG, BIGGAR RJ et al. Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and Immunodeficiency conditions in homosexual men. Lancet. 1984; 2: 711-716.
- 039.- HARDY AN, ALLEN JR, MORGAN WM, CURRAN JW. The incidence rate of Acquired Immunodeficiency Syndrome in selected populations. JAMA. 1985; 253: 215-220.
- 040.- DELGADO A. Grupos de riesgo. Manual SIDA. Aspectos medicos y sociales. Pag 14-20. IDEPSA 1988.
- 041.- SPITZER PG, WEINER NJ. Transmission of HIV infection from a woman to a man by oral sex. N. Engl. J. Med. 1990; 230: 251.
- 042.- PERRY S, JACOBSBERG L, FOGEL K. Orogenital transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV). Ann Inter Med 1989; 111: 951-952.
- 043.- PAPE JW, LIAUTAUD B, THOMAS F et al. Characteristics of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in Haiti. N. Engl. Med. 1983; 309: 945-950.
- 044.- THE COLLABORATIVE STUDY GROUP OF AIDS IN HAITIAN - AMERICAN. Risk factors for AIDS among Haitians residing in the United States. JAMA 1987; 257: 635-639.

- 045.- CLUMECK N, MASCART-LEMONE F, MAUBEUGE J et al. Acquired Immune Deficiency Syndrome in Blacks Africans. *Lancet* 1983; 1: 642.
- 046.- CLUMECK N, SONNET J, TAELEMAN H, MASCART-LEMONE F et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in African patients. *N Engl J Med* 1984; 310: 492-497.
- 047.- HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION in the UNITED STATES: A review of current knowledge. *M.M.W.R.* 1987; 36 (suppl.6): 1-48.
- 048.- REPORT OF THE SECOND PUBLIC HEALTH SERVICE AIDS, PREVENTION AND CONTROL MEETING PUBLIC HEALTH REP. 1989; 103: 10-18.
- 049.- MARMOR M, WEISS LR, LYDEN M et al. Possible female-to-female transmission of human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986; 105: 969.
- 050.- MONZON OT, CAPELLAN JMB. Female-to-female transmission of HIV. *Lancet* 1987; 2: 40-41.
- 051.- CARPENTIER CH, MAYER KH, STEIN MD, LEIBAMAN BD, FISHER A, FIORE T. Human Immunodeficiency Virus infection in North American women: experience with 200 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1991; 70: 307-325.
- 052.- LAPOINTE N, MICHAUD J, PEKOVIC D, CHAUSSEAU JP, DUPUY JM. Transplacental transmission of HTLV-III virus. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1325-1326.
- 053.- JOVAISAS E, KOLH MA, SHÄFER A, STAUBER M, LÖWENTHAL D. LAV/HTLV-III in 20-week fetus. *Lancet*. 1985; 2: 1129.
- 054.- THIRY L, SPRECKER-GOLDBERGER S, JONCKHEER T et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet*. 1985; 2: 891-892.
- 055.- LOGAN S, NEWELL ML, ADES T, PECKMAN C. Breast-feeding and HIV infection. *The Lancet*. 1988; 11: 1346.
- 056.- SIMONDS RJ, HOLMBERG SC, HURWITZ L et al. Transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 726-732.
- 057.- VITTECOQ D, METTETAL JF, ROUZIQUX C, BACH JF, BOUCHON JP. Acute HIV infection after acupuncture treatments. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 250-251.
- 058.- POTTERAT JJ, PHILIPS L, MUTH JB. Lying to military physicians about risk factor for HIV infections. *JAMA* 1987; 257: 1727.

- 059.- CASTRO KG, LIFSON AR, WHITE CR, BUSH TJ et al. Investigations of AIDS patients with no previously identified risk factors. *JAMA* 1988; 259: 1338-1342.
- 060.- DELGADO A. El SIDA en España. Manual SIDA. Aspectos clínicos y sociales. IDEPSA (ed). 1988; pp 63-69.
- 061.- GOEDERT JT, BIGGAR RJ, WEISS SH et al. Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III-Infected risk group members. *Science*. 1986; 231: 992-995.
- 062.- MOSS AR, BACCHETTI P, OSMOND D, KRAMPF W et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco G. Hosp. cohort. *Br. Med. J.* 1988; 296: 745-750.
- 063.- CHAISSON RE, VOLBERDING PA. Clinical manifestations of HIV infection. En Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3ª ed. New York. Churchill Livingstone. 1990. pp 1059- 1092.
- 064.- SERWADDA D, MUGERWA RD, NK SEWANKAMBO, et al. Slim disease: A new disease in Uganda and its association with HTLV III infection. *Lancet*. 1985; 2: 849-852.
- 065.- GREENSPAN D, GREENSPAN JS, CONANT M ET AL. Oral "Hairy" leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and herpes-group virus. *Lancet*. 1984; 2: 831-834.
- 066.- GREENSPAN JS, GREENSPAN D, LENNETTE ET AL. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of Oral "Hairy" Leukoplakia and AIDS-Associated lesion. *N. Eng. J. Med.* 1985: 313; 1564-1571.
- 067.- FRIEDMAN SL, WRIGHT TL, ALIMAN DF. Gastrointestinal Kaposi's in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology*. 1985; 89: 102-108.
- 068.- ARRIBAS JR, DOMINGUEZ A, BARBALLO FJ, VAZQUEZ JJ. Enteropatía por el virus de la Inmunodeficiencia Humana: ¿una nueva entidad?. *An. Med. Intern (Madrid)*. 1991; 8: 40-46.
- 069.- BRINSON RR. Hypoalbuminemia, diarrea, and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1989; 4: 354.
- 070.- Mc ARTHUR JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine*. 1987; 66: 407-437.
- 071.- DALAKAS MC, PEZESHKPOUR GH, GRAVELL M, SEVER JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA*. 1986; 256: 2381-1383.
- 072.- FORSTER SM, SEEIFERT MH, KEAT AC et al. Inflammatory joint disease and

- Human Immunodeficiency Virus infection. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1625- 1627.
- 073.- HELBERT M, FLETCHER T, PEDDLE B, HARRIS JRW, PINCHING AJ. Zidovurine-Associated Myopathy. *Lancet.* 1988; 2: 689-690.
- 074.- WELCH K, FRINKBEINER W, ALPERS CH E, BLUMENFELD W, DAVIS RL, SMUCKLER EA, BECKSTEAD JH. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA.* 1984; 252: 1152-1159.
- 075.- TESSLER AN, CATANEJE A. AIDS and germ cell tumors of testis. *Urology.* 1987; 30: 203-204.
- 076.- WEITBERG AB, MAYER KH, MILLER ME et al. Dysplastic carcinoid tumor and AIDS-Related Complex. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1455.
- 077.- BROUSSIER PM, POSTAL MJ, DAUTZENBER G, ANTOUN F. Cancer bronchique au cours du SIDA. *La Presse Médicale.* 1990; 35: 1638.
- 078.- GARCIA DE LA FUENTE A, GUIASOLA MC. Aspectos clínicos del SIDA. En *Cursos de verano, El Escorial 1989.* Universidad Complutense (ed). 1990; pp 49-72.
- 079.- LOGOTHETIS CJ, NEWELL GR, SAMUELS ML. Testicular cancer in homosexual men with cellular Immune Deficiency: report of 2 cases. *J. Urology.* 1985; 133: 484-486.
- 080.- DePAEPE ME, WAXMAN M. Testicular atrophy in AIDS. A study of 57 Autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1989; 20: 210-214.
- 081.- CHABON AB, STENGER RJ, GRABSTALD H. Histopathology of testis in Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Urology.* 1987; 29: 658-663.
- 082.- MILLIGAN SA, KATZ MS, CRAVEN PC, STRANDBERG DA, RUSSELL IJ, BECKER RA. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.* 1984; 77: 760-764.
- 083.- REICHERT CHM, O'LEARY TJ, LEVENS DL, SIMPELL CHR, MACHER AM. Autopsy pathology in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Pathol.* 1983; 112: 357-382.
- 084.- GONZALEZ CLEMENTE JM, NAVARRO MP, HALPERIN I, CONGET JI. Manifestaciones endocrinometabólicas asociadas a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Endocrinología.* 1992; 39: 35-41.
- 085.- BROWN LS, SINGER F, KILLIAN P. Endocrine complications of AIDS and drug addiction. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 1991; 20: 655-673.
- 086.- DLUHY RG. The growing spectrum of HIV-related endocrine abnormalities.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 563-565.

087.- ARON DC. Endocrine complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 330-333.

088.- STRAUSS KW. Endocrine complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 1441-1444.

089.- DOBS AS, DEMPSEY MA, LADENSON PW, POLK BF. Endocrine disorders in men infected with Human Immunodeficiency Virus. Am. J. Med. 1988; 84: 611-616.

090.- MENERICH JA, McDERMOTT MT, ARNOLD ASP, HARRISON SH, KIDD GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of Human Immunodeficiency Virus Infection. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 566-571.

091.- VILLETTE JM, DOINEL BC, MANSOUR I, BOUDOU P, DREUX C, ROUE R, DEBORD M, LEVI F. Circadian variations in plasma levels of hypophyseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with Human Immunodeficiency Virus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 572-577.

092.- VERGE B, CHAVANET P, DESGRES J, KISTERMANJP, WALDNER A, VAILLANT G, PORTIER H, BRURUN JM, PUTELAT R. Anomalies endocriennes au cours de l'infection par le VIH. Press. Med. 1990; 19: 1267-1270.

093.- RAFFI F, BRISSEAU JM, PLANCHOR B, REMI JP, BARRIER JH, GROLLEAU JY. Endocrine function in 98 hiv-infected patients a prospective study. AIDS. 1991; 5: 729-733.

094.- CROXON TS, CHAPMAN WE, MILLER LK, LEVIT CHD, SENIE R, ZUMOFF B. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 68: 317-321.

095.- COUDERS LJ, CLAUVEL JP. HIV-Infection-induced gynecomastia. Ann. Intern. Med. 1987; 107: 257.

096.- VIGEVANI GM, COEN M, RIZZARDININ G, SLOZZA D, ALMAVIVA M, MILAZZO F. Diabète insipide conséquence d'une mèningo-encéphalite chez un sujet infecté par le VIH. La Presse Médicale. 1990; 35: 1638.

097.- MILPIED B, DUTARNE H, HUARD A, BLANCHARD P, RAFFI F, LITOUX P. Skin hyperpigmentation in AIDS patients an hypophyse dysfunction?. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2193). Florence. 1991.

098.- CATANIA A, LIPON JM, AIRAGHI L, MANFREDI MG, VIVIRITO MC, MILAZZO F, ZANUSSI C. The neuropeptide alfa-MSH and other POMC-derivatives in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. VII International Congress

of AIDS. (Abst. MB 2419). Florence. 1991.

099.- LO PRESTI JS, FRIED J, SPENCER CA et al. Unique alterations of thyroid hormone indices in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 970-975.

100.- FINDLING JW, BUGGY BP. Thyroid hormones and the Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 951.

101.- LAMBERT M, ZECH F, de NAYER PH, JAMA J, VANDERCAM B. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of Human Immunodeficiency Virus infection. *Am. J. Med.* 1990; 89: 748-751.

102.- MOORADIAN AD, REED RL, OSTERWEIL D, SCHIFFMAN R, SCUDERI P. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1239-1242.

103.- SATO K, OZAWA M, DEMURA H. Thyroid function in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 857-858.

104.- DRUCKER DJ, BAILEY D, ROISTEIN L. Thyroiditis as the presenting manifestation of disseminated extrapulmonary pneumocystis carinii infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1663-1665.

105.- GALLANT JE, ENRIQUEZ RE, COHEN KL, HAMMERS LW. Pneumocystis carinii thyroiditis. *Am. J. Med.* 1988; 84: 303-306.

106.- BATTAN R, MARIUZ P, RAVIGLIONE MC, SABATINI MT, MULLEN MP, PORETSKY L. Pneumocystis carinii infection of the thyroid in a hypothyroid patient with AIDS, diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72: 724-726.

107.- KITCHING NH. Hypothyroidism after treatment with ketoconazole. *Br. Med. J.* 1986; 293: 993-994.

108.- BRICAIRE F, MARCHE C, ZOUBI D, REGNIER B, SAIMOT AG. Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet.* 1988; i: 881.

109.- TAPPER ML, ROTTERDAM HZ, LERWER CHW, et al. Adrenal necrosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 239-241.

110.- WEISS CD. Thee Human Immunodeficiency Virus and the adrenal medulla. *Ann. Intern. Med.* 1986; 106: 300.

111.- KOPELMAN RG, ZOLLA-PARNER S. Associated of Human Immunodeficiency Virus Infection and Autoimmune Phenomena. *Am. J. Med.* 1988; 84: 82-88.

- 112.- GUENTHNER EE, RABINOWE SL, VAN NIEL A, et al. Primary Addison's disease in a patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 847-848.
- 113.- GREENE LW, COLE W, GREENE JB, LEVY B, et al. Adrenal insufficiency as a complication of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 497-498.
- 114.- MULHALL BP, FIELDHOUSE S, DEAH D. Adrenocortical lesions and HIV infection. *The Lancet.* 1988; 11; 1345.
- 115.- VERGES B, CHAVANET P, KISSERMAN JP, VAILLANT G, WALDNER A, BRUN JM, PROTIER H. Adrenocortical lesions and HIV infection. *The Lancet.* 1988; June 11: 1345.
- 116.- MEMBRENO L, IRONY I, DERE W, KLEIN R et al. Adrenocortical function in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1987; 65: 482-487.
- 117.- VERGES B, CHAVANET P, DESGRES J, VAILLANT G, WALDNER A, BRUN JM, PUTELAT R. Adrenal function in HIV infected patients. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1989; 121: 633-637.
- 118.- ROLLA VC, VELOSO VG, MOREIRA RB, CAVALCANTE SC, GUTIERREZ MC, OLIVEIRA AV, TENDRICH M. Adrenal involvement in AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2381). Florence. 1991.
- 119.- OBERFIELD SE, KAIRAM R, BAKSHI S, BAMJI M, BHUSHAN V, MAYES D, LEVINE LS. Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70: 578-581.
- 120.- SONINO N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *New. Eng. J. Med.* 1987; 317: 812-818.
- 121.- PONT A, GRAYBILL JR, CRAVEN PhC, GALGIANI JN, DISMUKES WE, REITZ RE, STEVENS DA. High dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 2150-2153.
- 122.- ELANSARY EH, EARIS JE. Rifampicina and adrenal crisis. *Br. Med. J.* 1983; 286: 1861-1862.
- 123.- GUY RJC, TURBERG Y, DAVIDSON RN, FINNERY G, MAC GREGOR GA, WISE BH. Mineralocorticoid deficiency in HIV infection. *Br. Med. Journal.* 1989; 298: 496-497.
- 124.- KALIN MF, PORETSKY L, SERES DS, ZUMOFF B. Hyporreninemic hypoaldosteronism associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J.*

Med. 1987; 82: 1035-1038.

125.- VITTING KE, GARDENSWARTZ MH, ZABETAKIS PM, TAPPER ML, GLEIM GW, AGRAWAL M, MICHELIS MF. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. JAMA. 1990; 263: 973-978.

126.- COBBS R, PEPPER GM, TORRES JG, GRUENSPAN HL. Adrenocortical insufficiency with normal serum cortisol levels and hyporeninaemia in a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. J. Intern. Med. 1991; 230: 179-181.

127.- PARKER LN, LEVIN ER, LIFRAK ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60: 947-952.

128.- BRICAIRE F, ROUVEIX B, PIGNAL R. Taux des hormones sexuelles et du cortisol chez les malades atteints de Syndrome D'Immunodeficit Acquis. Press. Med. 1988; 17: 1540.

129.- MENDELSON JH, MELLO NK, KOON TEOH S, EKINGBOE J, CORHIN J. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal and adrenal hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 69: 1256-1260.

130.- SMITH CG, ASCH RH. Drug abuse and reproduction. Fertility and Sterility 1987; 48: 355-373.

131.- SPARANO J, FERRANTI E. The Acquired Immunodeficiency Syndrome and nonmenstrual toxic shock syndrome. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 300.

132.- WARNE PA, EHRHARDT A, SCHECHTER D, WILLIAMS J, GORMAN J. Menstrual abnormalities in HIV + and HIV - women with a history of intravenous drug use. VII International Congress of AIDS. (Abst. MC 3113). Florence. 1991.

133.- BRIVET F, COFFIN B, BEDOSSA P, NAVEAU S, PETITPRETZ P, DELFRAISSY JF, DORMONT J. Pancreatic lesions in AIDS. The Lancet. 1987; sept 5: 570-571.

134.- HOMMES MJT, ROMIJN JA, ENDERT E, EEFTINCK SCHATTENKERK JKM, SAUERWEIN HP. Insulin sensitivity and insulin clearance in Human Immunodeficiency Virus infected men. Metabolism. 1991; 40: 651-656.

135.- KEITH H, SCOTT R, SULLIVAN C, McCABE K. Diabetes Mellitus induced by megestrol acetate in a patient with AIDS and cachexia. Ann. Intern. Med. 1992; 116: 53-54.

136.- VENDRELL J, NUBIOLA A, GODAY A, et al. HIV and the pancreas. Lancet. 1987; 2: 1212.

137.- TORRE D, MONTANARI M, FIORI GP, et al. HIV and the pancreas. Lancet. 1987; 2: 1212.

- 138.- HETTY W, HARDY W, Mc CLAIN N, RAYLE K, JOHIRO A, KREUGER S. Diabetes Mellitus and pentamidine therapy. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2253). Florence. 1991.
- 139.- GANDA OMP. Pentamidine and hypoglycemia. *The Lancet*. 1984; 100: 464.
- 140.- ARNALICH F, MONEREO A, ARRIBAS JR, GRANDE C, CAMACHO J, BARBADO FJ, VAZQUEZ JJ. Valoracion del metabolismo hidrocarbonado en el drogadicto. *An. Med. Intern.* 1989; 6: 174-176.
- 141.- REED JL, GHODSE AH. Oral glucose tolerance and hormonal response in heroin-dependent males. *Br. Med. Journal*. 1973; 2: 582-585.
- 142.- CERIELLO A, GIUGLIANO D, PASSARIELLO N, QUATRATO A, DELLO RUSSO P, TORELLA R, D'ONOFRIO F. Impaired glucose metabolism in heroin and methadone users. *Horm. Metabol. Res.* 1987; 19: 430-433.
- 143.- BRUNI JF, WATKINS WB, YEN SSC. Beta endorphin in the human pancreas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49: 649-651.
- 144.- CERIELLO A, DELLO RUSO P, CURCTO F, PASSARIELLO N, GIOGLIANO D. Mean red blood cell volume narcotic addiction, and glucose tolerance. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 1530-1531.
- 145.- CHRISTEFF N, GHARAKHANIAN S, DADOUN THOBIE N, REZENBAUM W, NUNEZ E. Lipid variations in diferent stages of HIV infection. VII International Congress of AIDS. (Abst WB 2138). Florence. 1991.
- 146.- GRUNFELD C, KOTLER DP, HAMADES R, TIERNEY A, WANG J, PIERSON RN. Hypertriglyceridemia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 1989; 86: 27-31.
- 147.- GRUNFELD C, FEINGOLD KR. Metabolic disturbances and wasting in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 329-337.
- 148.- GRUNFELD C, PANG M, DDERPLER W, SHIGENGA JK, JENSEN P, FEINGOLD KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in Human Immunodeficiency Virus infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1045-1052.
- 149.- LAHDEVIRTA I, MAURY CPJ, TEPPONEN AM, REPO H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 1988; 85: 289-291.
- 150.- BEUTLER B. The presence of cachectin/tumor necrosis factor in human disease states. *Am. J. Med.* 1988; 85: 287-288.
- 151.- BEUTLER BRUCE. Los factores de necrosis tumoral: Caquectina y linfotoxina.

Hospital Practice. 1990; 5: 59-74.

152.- TORTI FM, DIECKMANN B, BEUTLER B, CERAMI A, RINGOLD GM. A macrophage factors inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia. Science. 1985; 229: 867-869.

153.- BEUTLER B, CERAMI A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 379-385.

154.- BALKWILL F, BURKE F, TALBOT D, TAVERNIER J, OSBORNE R, NAYLOR S, DURBIN H, FIERS W. Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer. The Lancet. 1987; 28 nov: 1229-1232.

155.- BEUTLER B, GREENWALD D, HULMES JD, CHANG M, PAN YCE, MATHISON J, ULEVITCH R, CERAMI A. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature. 1985; 316: 552-554.

156.- GRUNFELD C, KOTLER D, SHIGENAGA JK, DOERRLER W, TIERNEY A, WANG J, PIERSON R, FEINGOLD KR. Circulating Interferon alfa levels and hypertriglyceridemia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am. J. Medicine. 1991; 90: 154-162.

157.- RIU A, VALLES R, FONTANET A, RUIZ D. Valoracion del estado nutricional en pacientes con infeccion por VIH.I Reunion Nacional sobre el SIDA. SEIDA. 1992; 3: 165-166.

158.- MALCOM JA, SUTHERLAND DC. HIV and Nutrition. The Lancet. 1991; 338:760.

159.- PEGGY O'SULLIVAN, LINKE RA, DALTON S. Evaluation of body weight and nutritional status among AIDS patients. Brief Communications. 1985; 85: 148-149.

160.- SCEVOLA D, BARBARINI G, BOTTARI G, ZAMBELLI A, FRANCHINI A, OBERTO L, MARINELLI M. Prevalence, etiology and management of AIDS malnutrition. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2169). Florence. 1991.

161.- KOTLER DP, TIERNEY AR, WANG J, PIERSON RN. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 50: 444-447.

162.- GRUNFELD C, PANG M, SHIMIZU L, SHIGENAGA JK, JENSEN P, FEINGOLD KR. Anorexia, not hypermetabolism determines weight loss in AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2415). Florence. 1991.

163.- DWORKIN BM, WORMSER GP, AXELOD F, PIERRE N, SCHWARZ E, SCHWARTZ E, SEATON T. Dietary intake in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) patients with AIDS-Related Complex and serologically positive Human Immunodeficiency virus patients: correlations with

nutritional status. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1990; 14: 605- 609.

164.- RESLER SS. Nutrition care of AIDS patients. *J Am Diet Assoc.* 1988; 88: 828-832.

165.- KOTLER DP. Nutrition in HIV infection. XIV ESPEN Congress. (Abst A14). Viena. 1992.

166.- HOMMES MJT, ROMIJN JA, GODFRIED JKM, EEF TINCK SCHATTENKERK JKM, BUURMAN WA, ENDERT E, SAUERWEIN HP. Increased resting energy expenditure in human immunodeficiency virus infected men. *Metabolism.* 1990; 39: 1186-1190.

167.- GRUNFELD C, PANG M, SCHIMIZU L, SHIGENAGAL K, JENSEN P, FIENGOLD KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Nut.* 1992; 55: 455-460.

168.- MACALLAN MA, McNURVAN MA, GARLICK PS, GRIFFIN GE. Infection with Human Immunodeficiency Virus increases whole body protein turnover but does not prevent the acute anabolic response to nutrition. XIV ESPEN Congress. (Abst 0.29). Vienna. 1992.

169.- RAITEN D.J. Nutrition and HIV. *The Lancet* 1991; 338: 86-87.

170.- JOERES R, KLINKER H, LISTL A, THAKATIL S, KASPER H. Assessment of nutritional status in HIV infection with bioelectrical impedance analysis, anthropometry and biochemical markers. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2443). Florence 1991.

171.- KOTLER DP, WANG J, PIERSUN RN. Body composition studies in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Clin Nutrition* 1985; 42: 1255-1265.

172.- KOTLER D, TIERNEY A, DILMANIAN F, KAMEN Y, WANG J, PIERSON R, WEBER D. Correlation between losses of total body potassium (TBK) and nitrogen (TBN) in patients with AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2022). Florence. 1991.

173.- KYLE U. Body composition in HIV + and AIDS patients. XIV ESPEN Congress. (Abst A20). Viena. 1992.

174.- MIJAN A. Nutrición VIH y SIDA. En *Introducción a la Nutrición Clínica y Dietética*. PP García Luna (ed). Junta de Andalucía. Consejería de Salud (eds) 1990. pp 149-163.

175.- BAUN MARIANNA K, BEACH R, MANTERO-ATIENZA E, FLETCHER M, ROSNER B, EISDORFER C, SHOR-POSNER G. Predictors of change in immune

function: longitudinal analysis of nutritional and immune status in early HIV 1 infection. VII International Congress of AIDS. (Abst. MC 3127). Florence. 1991.

176.- CERRA FB. Immune system modulation: nutritional approaches. *Critical Care*. 1990; 18: 585.

177.- VAN BURDEN CHT, RUDOLPH FB, KULKARNI A, PIZZINI R, FANSLOW W, KUMAR S. Reversal of immunosuppression induced by a protein free diet: comparison of nucleotides, fish oil, and arginine. *Critical Care Medicine*. 1990; 18: s114-s117.

178.- ALEXANDER JW, PECK MD. Future prospects for adjunctive therapy: pharmacologic and nutritional approaches to immune system modulation. *Crit. Care. Med*. 1990; 18: S 159.

179.- VEYSSIER P, TORRI O, KALOUSTIAN E, GOUGERO T, POLIDALO MA, CHOLLET MARTIN S. Absence d'intérêt des omega-3 chez les patients infectés par la virus de Immunodéficience Humaine. *Recherche Clinique et Sida*. 1991; 2: 307-308.

180.- ENDERS S, GHORBANI R, KELLEY VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med*. 1989.; 320: 265-271.

181.- FUCHS J, JANKA S, OCHSENDORF F, et al. Oxidants and antioxidants in HIV infected patients. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2166). Florence 1991.

182.- KLEIN A, BRUSER B, BAST M, MALKIN A, RACHLIS A. Hiv infection and lipid membrane structure of CD4 + cells. VII International Congress of AIDS. (Abst. WA 1169). Florence. 1991.

183.- MAURO P, PASSI S, MORRORE A, De LUCA C, BARTOLI F, IPPOLITO F, ROTILIO G. Vitamin E, polysaturated fatty acids of phospholipids lipoperoxides and glutathione peroxidase status in HIV sero positive patients. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2421). Florence. 1991.

184.- DWORKIN BM, ANTORECCHIA PP, SMITH F, WEISS L, DAVIAN M, RUBIN D, ROSENTHAL WS. Reduced cardiac selenium content in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Parent. Ent. Nutr*. 1989; 13: 644-647.

185.- DWORKIN BM, ROSENDIAL WS, WORHSER GP, WEISS L. Selenium deficiency in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Parent. Ent. Nutr*. 1986; 10: 405-407.

186.- SHOR-PONSER G, MONTERO-ATIENZA E, BEACH R, JAVIER JJ, BASIT A, CABREJOS C, et al. Zidovudine-associated alterations in nutrient status: impact

upon immune function. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2098). Florence. 1991.

187.- WEINER RG. AIDS and zinc deficiency. JAMA 1984; 252: 1409-1410.

188.- MOSESON M, ZELENIUCH-JACAJUOTTE A, et al. The potential role of nutritional factors in the induction of immunologic abnormalities in HIV positive homosexual men. J Acq Immun Def. Sy 1988; 2: 235-247.

189.- ZEITZ M, ULLRICH R, HEISE W, BERGS C, L'AGE M, RIECKEN EO. Malabsorption is found in early stages of HIV infection and independent of secondary infections. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 90). Florence. 1991.

190.- BEACH RS, CABREJOS C, MANTERO-ATIEZA E, SHOR-POSNER G, CHANG J, FLETCHER M, BAUM MK. Effect of Zinc normalization on immunological function in early HIV 1 infection. VII International Congress of AIDS. (Abst. MC 3128). Florence. 1991.

191.- HAMAN C, KAUFMAN S. Nutritional impact of acquired immune deficiency syndrome: A unique counseling opportunity. J. Am. Diet. Assoc. 1989; 89: 520-524.

192.- COLLINS CL. Nutrition care in AIDS. A.Ross Timesaver. 1988; 15: 11-16.

193.- YSSELDYKE LL. Nutritional complications and incidence of malnutrition among AIDS patients. Research and Professional Briefs. 1991; 91: 217-218.

194.- KOTLER DP, GAETZ HP, LANGE M, KLEIN E, HOLT P. Enteropathy associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 1984; 101: 421-428.

195.- BALDO-CORREA E, FONSECA ME, CUNHA JM, MOCO MRS, de BONIS M, BUSIN CF. Ultrastructural findings in HIV infected patients jejunum. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 92). Florence. 1991.

196.- CHACHOUA A, DIETERICH D, KRASINSKI K, GREENE J, LAUBENSTEIN L, WERNZ J, BUHLES W, KORETZ S. 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (Ganciclovir) in the Treatment of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 1987; 107: 133-137.

197.- WANDALL JH, HYLANDER E, KAPPEL M, HAGE E. Malabsorption and effect of enteral in HIV/AIDS patients without gastrointestinal infections. XIV ESPEN Congress. (Abst 0.30). Vienna. 1992.

198.- PROBART CK. Guidelines for nutrition support in AIDS. Journal of School Health. 1989; 59: 170-171.

- 199.- MARTIN PINTO T. *Terapia nutricional en pacientes SIDA*. *Nutricion Clinica*. 1991; 11: 22-37.
- 200.- GROSVENOR M, TAI V, NOVAK D, BEALL G, KRUGER S, CHLEBOWSKI R. Nutritional supplementation by HIV-Infected persons. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2194). Florence. 1991.
- 201.- SUMMERBELL C, GAZZAR B, CATHAN J. The nutritional knowledge, attitudes beliefs and practices of male HIV + homosexuals. VII International Congress of AIDS. Florence. 1991. (Abst. WD 4209).
- 202.- SCHWENK J, BUERGER B, SALZBERGER B et al. Clinical risk situations for malnutrition and outcome of nutritional intervention in advanced HIV-disease. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2187). Florence. 1991.
- 203.- TIERNEY A, CUFF P, KOTLER DP. The effect of megestrol acetate (megace) on appetite, nutritional repletion, and quality of life in AIDS cachexia. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2263). Florence. 1991.
- 204.- VoN ROENN J, ROTH E, MURPHY R, WEITZMAN S, ARMSTRONG D. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of AIDS related anorexia and cachexia. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2392). Florence. 1991.
- 205.- KOTLER DP, TIERNEY AR, FERRAPO R, CUFF P, WANG J, PIERSON RN, HYMSFIELD SB. Enteral alimentation and repletion of body cell mass in malnourished patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 149-154.
- 206.- CHLEBOWSKI RT, TAI V, NOVAK D, COPE F, MINOR C, KRIGER S, BEALL G. Adherence to an enteral supplement program in patients with HIV infection. XIV ESPEN Congress. (Abst 0.31). Vienna. 1992.
- 207.- BÜRGER B, WESSEL D, JÜNGER H, OLLENSCH L, ÄNGER G, SCHWENK A, SCHRAPPE M. Prospective study on the outcome of nutritional therapy including formula diets in malnourished HIV infected. XIV ESPEN Congress. (Abst 0.32). Vienna. 1992.
- 208.- BARBUL A. Arginine: biochemistry, physiology and therapeutics implications. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1986; 10: 227-238.
- 209.- SOUBA WW, HERSKOWITZ K, AUSTGEN THR, CHEN MK, SALLOUM RM. Glutamina nutrition: theoretical considerations and therapeutic impact. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1990; 14: 2375-2435.
- 210.- WORTHINGTON P. Home TPN for the patient with AIDS. *Nutritional support Service*. 1987; 7: 37-38.

- 211.- JOHNSTON S. Eficacia de la intervencion nutricional en pacientes diagnosticados con Sida. Rol de enfermeria. 1991; 149: 79-82.
- 212.- PECK K, HOWES G, ROBINSON V, GEORGE R. Total parenteral nutrition in palliation of AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. MD 4182). Florence. 1991.
- 213.- CENTERS DISEASE CONTROL. Classification system for human T-lymphocytotropic virus tipe III/Lymphadenopathy-associated virus infections. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 234-237.
- 214.- ALASTRUE A, SITGES A, JAURRIETA E, SITGES A. Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. Med. Clin. 1982; 78: 407-415.
- 215.- BLACKBURN GL, BRISTIAN BR, MAINI BS, SCHLAMN HT, SMITH MF. Nutritional assessment of the hospitalized patient. J.P.E.N. 1977; 1(1): 11-22.
- 216.- FROHMAN LA. Diseases of the anterior pituitary. En Endocrinology and Metabolism. Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds). 2ª ed. U.S.A. Mc Graw Hill. 1987. pp 247-337.
- 217.- LORIAUX LD, NIEMAN L. Corticotropin releasing Hormone. Testing in pituitary disease. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1991; 20 (2): 363-369.
- 218.- MEIKLE AW. Secretion and metabolism of the corticosteroids and adrenal finction and testing. Endocrinology. L.J. de Groot (ed). 2ª ed. U.S.A. Saunders. 1989. pp 1610-1632.
- 219.- SMITH CP, TARN AC, THOMAS JM, OVERKAMP D, COPAKCI A, SAVAGE MO, GALE EAM. Between and within subject variation of the first phase insulin response to intravenous glucose. Diabetologia. 1988; 31: 123-125.
- 220.- RAYMAN G, CLARL P, SCHNEIDER AE, HALES CN. The firs phase insulin response to intravenous glucose is highly reproducible. Diabetologia. 1990; 33: 631-634.
- 221.- FERNANDEZ CRUZ E, FERNANDEZ AM, GUTIERREZ C, GARCIA MONTES M, de la MORENA MT, RODRIGUEZ-VILLANUEVA J, LONGO N, ZABAY JM. Progresive cellular immune impairment leading to developement of AIDS. Clin. Exp. Immunol. 1988; 72 (2): 190-195.
- 222.- BLALOCK JE. The inmune system as a sensory organ. The Journal of Inmunology. 1984; 132: 1067-1070.
- 223.- KHONSARI DN, MURGO AJ, FAITH RE. Effects of stess on the inmune system. Inmunology Today. 1990; 11: 170-175.
- 224.- ROSENBERG ZE, FAUCI AS. Inmunopathogenic mechanisms of HIV infection:

cytokine induction of HIV expresion. *Immunology Today*. 1990; 11: 176-180.

225.- CASCABELOS R. Acciones centrales de los neuropéptidos hipofisiotropos. *Endocrinología*. 1990; 37: 60-76.

226.- La BELLE F, DULER R, WIAN S, QUEEN G. Pituitary hormone releasing or inhibiting activity of metal ions present in hypothalamic extracts. *Bioch. Biophys. Reseach. Comm.* 1973; 52: 786-791.

227.- KLIMAS NG, BLANEY NT, MORGAN RO, CHITWOOD D, MILLES K, LEE H, FLETCHER MA. Immune function and Anti-HTLV-I/II status in Anti.HIV-1-Negative intravenous drug users receiving methadone. *Am. J. Medicine*. 1991; 90: 163-170.

228.- BERNTON EW, MELTZEER MS, HOLADAY JW. Suppression of macrophage activation and T-Lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science*. 1988; 239: 401-404.

229.- IPANMANESH ALI, VELDHUIS JD. Clinical pathophysiology of the somatotropic (GH) axis in adults. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1992; 21 (4): 783-816.

230.- OZAWA M, SATO K, HAN DC, KAWAKAMI M, TOSHIO T, SHIZUME K. Effects of tumor necrosis factor alfa/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology*. 1988; 123: 1461-1467.

231.- CHOPRA IJ, HERSHMAN JM, PARDRIGE WM, NICOLOFF JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 946-957.

232.- BENITO LOPEZ P. Síndrome del enfermo eutiroideo: un problema diagnóstico. *Endocrinología*. 1988; 35: 200-201.

233.- LEWI D, KATER CE, CASTELO A, BIGLIERI EG, MOREIRA AC. Assesment of the hypothalamic-pituitary adrenal-axis (HPAA) with corticotropin and ACTH releasing hormone (CRF) stimulation test in patients with AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2398). Florence. 1991.

234.- MULDER JW, FRISSEN JPH, KIJNEN P, ENDERT E, WOLF F, GOUDSMIT J, MASTERSON JG, LANGE JM. Dehydroepiandrosterone as predictor for progression to AIDS in asymptomatic human immunodeficiency virus infected men. *J. Infect. Dis.* 1992; 165: 413-418.

235.- WISNIEWSKI TH, CATRON PG, HILTON CW, SUEC F. The relationship of DHEAS to measures of immune competence in HIV related. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2150). Florence. 1991.

236.- DACKIS CA, GURPEGUI M, POTTASH ALC, GOLD MS. Methadone induced hypoadrenalism. *The Lancet*. 1982; 20: 1167.

- 237.- MAY ME, CAREY RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am. J. Medicine.* 1985; 79: 679-684.
- 238.- MARTINEZ DE OSABA MJ. Valoracion de ACTH plasmatica por RIA. *Endocrinologia.* 1989; 36: 62.
- 239.- FELMAN D. Ketoconazole and other imidazole derivates as inhibitors of steroidogenesis. *Endocrine Reviews.* 1986; 7: 409-420.
- 240.- CHROUSOS GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis. The corticotropin-releasing Hormone perspective. *Endocrin. Metab. Clin. North. Am.* 1992; 21(4): 833-858.
- 241.- SMITH EM, MORRILL AC, MEYER WJ, BLALOCK JE. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature.* 1986; 321: 881-882.
- 242.- SAPOLSKY R, RIVIER C, YAMAMOTO G, PLOTSKY P, VALE W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic Corticotropin-Releasing Factor. *Science.* 1987; 238: 522-524.
- 243.- BERKENSBOSCH F, VAN OERS J, DEL REY A, TILDERS F, BASEDOVSKY H. Corticotropin-Releasing Factor producing neurons in the rat activated by Interleukin-1. *Science* 1987; 238: 524-526.
- 244.- BASEDOWSKY H, DEL REY A, SORKIN E, et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986; 233: 652-654.
- 245.- WOLOSKI BMRMJ, SMITH EM, et al. Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science.* 1985; 230: 1035-1037.
- 246.- LEE MR, HO DD, GURNEY ME. Functional interaction and partial homology between Human Immunodeficiency Virus and Neuroleukin. *Science.* 1987; 237: 1047-1051.
- 247.- GURNEY ME, APATOFF BR, SPEAR GT, BAUMEL MJ, ANTEL JP, BROWN M, REDER AT. Neuroleukin: A lymphokine product of lectin-stimulated T cells. *Science.* 1986; 234: 574-581.
- 248.- SALOMON F, CUNEO R, SÖNKSEN PH. Growth Hormone and protein metabolism. *Horm. Res.* 1991; 36(suppl 1): 41-43.
- 249.- NORBIATO M, BEVILACQUA T, BALDI VG, CHEBAT E, BERTORA P, MORONI M, GALLI M, OLDENBURG N. Cortisol resistance in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 608-613.
- 250.- GALLI M, BEVILACQUA M, NORBIATO G, et al. Evaluation of ACTH, Cortisol and glucocorticoid receptors (GR) in 23 AIDS patients. VII International Congress

Of AIDS. (Abst. WB 86). Florence. 1991.

251.- GLASS AR. Ketoconazole induced stimulation of gonadotropin output in men: basis for a potential test of gonadotropin reserve. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1986; 63: 1121-1125.

252.- MAVLIGIT GM, TALPAZ M, HSIA FT et al. Chronic immune stimulation by sperm alloantigens. *JAMA.* 1984; 251: 237-241.

253.- SMITH S, CHHETRI MK, JOHANSON AJ, RADFAR N, MIGEON CJ. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 41: 60-69.

254.- HOFFER LJ, BEITINS IZ, KYUNG NH, BRISTIAN BR. Effects of severe dietary restriction on male reproductive hormones. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1986; 62: 288-292.

255.- WOOLF PA, HAMILL RW, McDONALD JV, LEE LA, KELLY M. Transient hypogonotropic hypogonadism caused by critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 444-450.

256.- WANG C, CHAN V, YEUNG RTT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. *Clinical Endocrinology.* 1978; 9: 255-266.

257.- MORLEY JE, MELMED SH. Gonadal dysfunction in systemic disorders. *Metabolism.* 1979; 28: 1051-1073.

258.- CALCKINS JH, SIGEL MM, NANKIN HR, LIN T. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. *Endocrinology.* 1988; 123: 1605-1610.

259.- BERARDINIS P, JAMES RFL, WISE PH, LONDEIM M, ALKE SP, FELDMANN M. ¿Son las células citotóxicas CD4 + lesivas para las células beta insulares en la Diabetes Tipo I?. *The Lancet (ed esp).* 1989; 14: 94-96.

260.- ¿Causan las células T la DMID?. *The Lancet (ed esp).* 1989;14:99-100.

261.- YKI-JARVINEN H, SAMMALKORPI K, KOIVISTO VA, NIKKILA EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 69: 317-323.

262.- DAHN MS, LANGE MP, MITCHELL RA, LOBDELL K, WILSON RF. Insulin production following injury and sepsis. *J. Trauma.* 1987; 27: 1031-1038.

263.- MOLLER DE, FLIER JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 938-948.

264.- MOLLER N, JORGENSEN JOL, ABILDGARD N, ORSKOV L, SCHMITZ O, CHRISTIANSEN JS. Effects of Growth Hormone on glucose metabolism. *Horm. Res.*

1991; 36 (suppl 1): 32-35.

265.- BENDTZEN K, MANDRUP-POULSEN et al. Cytotoxicity of human p17 interleukin-1 for pancreatic islet of Langerhans. *Science* 1985; 232: 1545-1547.

266.- MANDRUP-POULSEN T, BENDTZEN K, et al. Affinity-purified human interleukin 1 is cytotoxic to isolated islet of Langerhans. *Diabetologia* 1986; 29: 63-67.

267.- SAMMALKORPI K, VALTONEN V, KERTULA Y, NIKKILA E, TASKINEN M-R. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*. 1988; 37: 859-865.

268.- KELLER U, MILES JM. Growth Hormone and lipids. *Horm. Res.* 1991; 36(suppl 1):36-40.

269.- BENTDAL DH, FROLAND SS, DJOSELAND Q. Alterations in serum cortisol, CD4/CD8 lymphocyte sub-population ratio and T cell mediated suppression of immune responses in the malnutrition of anorexia nervosa. *Clinical Nutrition*. 1991; 10: 167-172.

270.- SUKKAR SG, GIACOSA A. Nutritional support in AIDS. XIV ESPEN Congress. (Abst A13). Vienna. 1992.

271.- KELSON KIM, MALCOM J, BRANTSMA A, SUTHERLAND DC. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in AIDS. VII International Congress of AIDS. (Abst. MB 2414). Florence. 1991.

272.- PICHARD C, KYLE U. Emerging nutritional management strategies in HIV seropositive patients. XIV ESPEN Congress. (Abst A12). Vienna. 1992.

273.- ARON J. Toward rational nutritional support of the Human Immunodeficiency Virus infected patient. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1991; 15: 121-122.

274.- KOTLER DP, TIERNEY AR, CULPEPPER-MORGAN J. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1990; 14: 454-458.

275.- SINGER P, ROTHKOPF MM, KVETAU V. Risks and benefits of home parenteral nutrition in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1991; 15: 75-79.

276.- HSU SAMANTHA, MULLIGAN M, BERMAN S, JACOB M. Nutritional parameters as predictors of progression of HIV infection. VII International Congress of AIDS. (Abst. WB 2415). Florence. 1991.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA I. VALORACION DEL ESTADO NUTRICIONAL SEGUN GRADO E INDICES.

	NORMALES	MALNUTRIDOS		
		A	B	C
PERDIDA DE PESO RECIENTE	_____	10%	20%	>20%
% DE PESO IDEAL	100-90%	80%	70%	<70%
P.T.P. (mm)	V 12-14	10	9	<9
	M 15-17	13	12	<12
C.M.M.B. (cm)	V 23-25	20	18	<18
	M 21-23	18	16	<16
PROTEINAS TOT. (gr/dl)	6.5-8	5.8	5	<5
ALBUMINA (gr/dl)	3.5	3	2.5	<2.5
TRANSFERRINA (mgr/dl)	>180	160	140	<140
P.B.RETINOL (mgr/dl)	>4	3.6	3.1	<3.1
PREALBUMINA (mgr/dl)	>20	15	10	<10
LINFOCITOS TOT. / mm	>1200	1000	800	<800
INDICE CREAT./ALTURA	>80	80-60	60- 40	<40
SENSIBILIDAD CUTANEA	+++	---	///	///

VALORACION: Cada A = 1 punto.

" B = 2 puntos.

" C = 3 puntos.

CON MAS DE 5 PUNTOS TOTALES "SOSPECHA DE MALNUTRICION".

TABLA II. PARAMETROS ANTROPOMETRICOS.

VARONES	PACIENTES	CONTROLES
PESO	56.5 ± 7.08	75.28 ± 10.67
TALLA	169.4 ± 5.77	172 ± 11.1
% P.P.	13.92 ± 5.93	0
BMI	19.73 ± 2.72	25.29 ± 2.28
PTP	6.40 ± 3.07	10.85 ± 3.84
CMMB	21.1 ± 2.52	27.16 ± 4.6

MUJERES	PACIENTES	CONTROLES
PESO	46.24 ± 5.20	60.6 ± 1.52
TALLA	159.5 ± 5.5	161 ± 2.5
% P.P.	15.64 ± 2.43	0
BMI	18.21 ± 2.33	23.4 ± 0.39
PTP	10.85 ± 6.09	8.66 ± 1.52
CMMB	17.81 ± 1.22	25.45 ± 3.59

TABLA III. APOLIPOPROTEINAS.

	PACIENTES	CONTROLES	SIGNIFICACION
APO A1	94.16 ± 29.16	144 ± 32.5	p < 0.001
APO B	91.06 ± 25.69	105.2 ± 23.4	p < 0.001
APO B/APO A1	1.06 ± 0.48	0.77 ± 0.27	p < 0.001

TABLA IV. VALORES HEMATOLOGICOS.

	PACIENTES	CONTROLES
HEMATIES	3744115 ± 4699260	4318000 ± 1581859
Hbg.	12.59 ± 13.34	15.03 ± 1.50
Hcto.	31.30 ± 5.78	43.29 ± 4.24
PLAQUETAS	202000 ± 109000	252400 ± 37000
LEUCOCITOS	5065 ± 4587	7710 ± 1594
LINFOCITOS T	1068 ± 902.3 *	3021 ± 850
CD4	194.5 ± 334.9 *	1703 ± 594

* p < 0.001

TABLA V. GONADOTROFINAS EN VARONES.

	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
FSH BASAL	10.27 ± 12.20	5.70 ± 1.95	p < 0.05
FSH RESP.	15.87 ± 14.02	7.65 ± 2.74	p < 0.05
LH BASAL	6.29 ± 7.62	4.35 ± 4.64	ns
LH RESP.	19.32 ± 14.39	18.95 ± 4.95	ns

TABLA VI. FUNCION GONADAL.

VARONES	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
TESTOSTERONA TOTAL	6.5 ± 3.8	7.5 ± 2.7	ns
TESTOSTERONA LIBRE	16.4 ± 11.3	31.1 ± 9.8	p < 0.01
ESTRADIOL	24.7 ± 11.2	35.2 ± 25.4	ns

MUJERES	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
TESTOSTERONA TOTAL	0.85 ± 1.16	0.66 ± 0.40	**
TESTOSTERONA LIBRE	0.80 ± 0.36	0.96 ± 0.47	**
ESTRADIOL	55.2 ± 35.0	163.3 ± 203	**

** El tamaño de la muestra no permitía establecer comparaciones.

TABLA VII. CURVA DE GLUCEMIA.

	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
GLUCOSA 0	88.9 ± 21.4	84.3 ± 5.85	ns
GLUCOSA 1'	234.5 ± 46.1	246.2 ± 47.5	ns
GLUCOSA 3'	217.3 ± 41.9	231.9 ± 27.3	ns
GLUCOSA 4'	205.3 ± 39.0	232.4 ± 24.4	p < 0.05
GLUCOSA 10'	166.7 ± 37.1	186.8 ± 30.9	ns

TABLA VIII. CURVA DE INSULINEMIA.

	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
INSULINA 0	13.04 ± 9.71	16.71 ± 21.03	ns
INSULINA 1'	101.1 ± 104.7	88.1 ± 82.7	ns
INSULINA 3'	79.8 ± 86.9	67.6 ± 52.5	ns
INSULINA 4'	74.3 ± 86.9	65.7 ± 36.6	ns
INSULINA 10'	53.0 ± 61.5	45.7 ± 20.6	ns

TABLA IX. CURVA DE PEPTIDO C (en sangre).

	PACIENTES	CONTROLES	SIGNF.
PEPTIDO C 0	0.86 ± 0.57	0.41 ± 0.21	p < 0.001
PEPTIDO C 1'	2.32 ± 0.97	1.5 ± 0.64	p < 0.05
PEPTIDO C 3'	2.13 ± 0.88	1.32 ± 0.54	p < 0.01
PEPTIDO C 4'	2.18 ± 0.78	1.47 ± 0.61	p < 0.05
PEPTIDO C 10'	2.08 ± 0.92	1.36 ± 0.47	p < 0.01

DATOS GENERALES Y CD4. PACIENTES.

Nº caso	Edad	Sexo	Año D.	Meses E.	Fact.ri.	Estadio	Ind.afect.	CD4
1	55	V	1989	36	BISEX	IVC1	3	148
2	37	M	1990	17	ADVP	IVC1	3	25
3	32	V	1988	43	ADVP	IVC1	3	26
4	28	M	1989	2	ADVP	IVC1	4	200
5	44	V	1991	4	HOMOS	IVC1	1	303
6	26	V	1990	24	ADVP	IVC1	2	258
7	30	V	1984	97	ADVP-HOMO	IVD	3	7
8	34	V	1987	61	HOMOS	IVC1	3	100
9	26	M	1989	28	ADVP	IVC1	2	28
10	34	V	1989	30	ADVP	IVC1	6	459
11	31	V	1986	71	ADVP	IVC1	3	68
12	27	V	1991	12	ADVP	IVC1	7	11
13	28	V	1991	6	HOMOS	IVC1	3	106
14	28	V	1991	3	ADVP	IVC1	5	63
15	36	V	1990	24	ADVP	IVC1	5	776
16	30	V	1989	35	ADVP	IVC1	7	57
17	46	V	1991	10	ADVP	IVC1	4	57
18	39	V	1989	29	ADVP	IVC1	2	47
19	30	V	1991	3	ADVP	II	1	78
20	28	V	1992	1	ADVP	II	1	1474
21	35	V	1988	48	ADVP	IVE	3	35
22	34	V	1987	59	ADVP	IVC1	7	6
23	27	V	1986	66	ADVP	IVC1	5	133
24	27	M	1991	5	ADVP	IVC1	5	16
25	47	V	1991	10	ADVP	IVC1	4	8
26	26	V	1992	1	ADVP	IVC1	2	398
27	38	V	1986	72	ADVP	IVC1	2	22
28	30	V	1985	77	ADVP	IVD	7	7
29	36	V	1990	26	HOMOS	IVC1	4	39

DATOS GENERALES Y CD4. PACIENTES.

Nº caso	Edad	Sexo	Año D.	Meses E.	Fact.ri.	Estadio	Ind.afect.	CD4
30	26	M	1986	68	ADVP	IVC1	5	236
31	31	V	1989	27	ADVP	IVC1	3	16
32	25	M	1989	34	ADVP	II	2	925
33	29	V	1989	41	HETER	IVC1	5	405
34	30	V	1990	24	ADVP	IVC1	6	259
35	33	V	1985	73	ADVP	IVC1	3	13
36	21	V	1992	1	ADVP	II	3	
37	34	V	1990	22	ADVP	IVC1	6	10
38	29	V	1987	60	ADVP	II	1	1419
39	62	V	1990	32	DESCO	IVC1	5	24
40	31	V	1986	65	ADVP	II	2	
41	29	V	1992	2	ADVP	IVD	2	691
42	49	V	1991	13	BISEX	IVC2	2	19
43	30	V	1989	30	ADVP	IVC1	4	12
44	32	V	1990	25	ADVP	IVC1	2	20
45	32	V	1991	13	ADVP	IVC1	2	7
46	26	V	1992	1	ADVP	II	1	
47	27	V	1991	15	ADVP	IVC1	2	410
48	41	V	1990	18	HOMOS	IVC1	2	62
49	41	V	1991	12	DESCO	IVC1	3	15
50	35	V	1988	48	ADVP	IVC1	5	9
51	34	M	1992	3	ADVP	IVC1	2	21
52	32	V	1987	60	ADVP	IVC1	2	5

SITUACION CLINICA. TRATAMIENTOS. PACIENTES

N° caso Infec.oport. Neoplasias Tto.espec. Tto. no esp.

1	TOXO		AZT	IMIDAZ, SXT
2	CANDIDA		AZT	TBC, SXT, IMIDAZ
3	INF.PARAS		AZT	SXT
4	CANDIDA		AZT	SXT
5	INF.PARAS		AZT	
6	INF.BACT.			TBC
7	TOXO	KAPOSI	AZT	TBC.INTERFERON.
8	TOXO		AZT	IMIDAZ
9	INF.BACT.		AZT	IMIDAZ.SXT.PREV.CEF.
10	TBC		AZT	TBC.NEOSIDANT.CEFALOSP.
11	PCP		AZT	SXT.IMIDAZ.
12	TBC		AZT	TBC
13	PCP		AZT	TBC.SXT.
14	LEHISMANI			IMIDAZOL.TBC.CLQ.
15	INF.BACT.		AZT	TBC.IMIDAZ.
16	INF.PARAS		AZT	IMIDAZ.SXT.CQN.
17	INF.BACT.		AZT	SXT.CEFAL.
18	TOXO		AZT	SULFADIAZINA
19				BENZODIA.
20				BENZODI.
21	TBC	OTRAS	AZT	SXT.PRE.BENZODIA.
22	OTRAS			TBC
23	INF.BACT.		AZT	ATB.SXT.IMIDAZ.TBC.
24	INF.MICOB		AZT	IMIDAZ.NORFLOXA.SXT.BENZO
25	CMV		AZT	TBC.IMIDAZ.FOSCARNET.
26	CANDIDA			SXT.IMIDAZ
27	INF.BACT.			IMIDAZ.CEF.BENZODI.
28	INF.MICOB	KAPOSI		IMIDAZ.RTP.CLAR.CLOF.GANC
29	CANDIDA	KAPOSI	AZT	IMIDAZ.SXT.

SITUACION CLINICA. TRATAMIENTOS. PACIENTES

Nº caso	Infec.oport.	Neoplasias	Tto.espec.	Tto. no esp.
30	HERPESZ.			IMIDAZ.SXT.CEF.ACICLO.
31	INF.BACT.		AZT	IMIDAZ.TBC.SXT.
32				NORFLOX.
33	PCP		AZT	IMIDAZ.ACICLOVIR.PENTAMID
34	TBC			TBC.METADONA.
35	INF.BACT.			BENZODIA.
36				
37	CANDIDA		AZT	SXT.METADONA.
38				ANTI H2.ALCALINOS.
39	LEHISMANI		AZT	IMIDAZ.SXT
40				BUPREX
41				COMPLEJO B.
42	INF.PARAS		AZT	IMIDAZ.SXT
43	INF.BACT.		AZT	IMIDAZ.SXT.FENITOINA.TBC.
44	TBC		AZT	TALIDOMIDA.IMIDAZ.SXT.MG.
45	TOXO		AZT	IMIDAZ.VITB.BENZODIA.SXT
46				
47	INF.VIRIC		AZT	INTERF.IMIDAZ.MG.
48	CMV		AZT	FOSCARNET.SXT.IMIDAZ.
49	INF.BACT.		AZT	IMIDAZ.SXT.TBC.
50	INF.PARAS		AZT	TBC.IMIDAZ.SXT.
51	CANDIDA		AZT	IMIDAZ.SXT.
52	CANDIDA		AZT	IMIDAZ.SXT.TBC.

PARAMETROS ANTROPOMETRICOS. PACIENTES

Nº caso	Peso	Talla	%P.P.	PI	PTP	CMMB	ICA
1	57	1.71	10.9	65.7	9	20.2	96
2	41	1.57	18	55.2	5	18.4	52
3	59.6	1.71	12	65.7	4	24.5	46
4	43.8	1.5	14	49.6	12	18.2	69
5	52	1.68	13	63.5	3	21.1	52
6	60	1.64	10	60.5	9	23.2	68
7	60	1.84	20	75.5	8	19.4	20
8	44	1.67	26	62.7	2	18.32	46
9	49	1.63	15	59.75	13	17.97	81
10	69	1.79	6	71.7	12	23.8	61
11	56.8	1.74	13.8	68	7	19.81	71
12	45	1.68	21	63.5	3	18.1	58
13	60	1.66	3	62	8	22.5	70
14	53.2	1.73	18	67.25	7	19.8	31
15	63	1.65	4	61.25	4	26.7	65
16	45.2	1.78	16	71.3	3	16.06	59
17	60.8	1.68	13	63.5	12	23.3	59
18	51.4	1.75	26	68.75	7	20.81	48
19	46	1.64	17	60.5	4	17.7	39.6
20	71.8	1.77	19	70.2	10	22.3	33.9
21	58	1.58	17	56	5	22.4	37.7
22	55.4	1.67	14	62.7	7	20.8	46
23	67.2	1.62	4	59	12	25.24	66
24	41.2	1.65	20	61.2	6	16.12	23
25	67	1.74	9	68	12	22.2	59
26	42	1.67	23	62.7	4	15.7	46.6
27	53.2	1.69	11.3	64.2	4	20.7	76
28	60	1.77	14	70.2	6	19.2	30.8
29	60	1.7	20	65.3	5	19.9	54

PARAMETROS ANTROPOMETRICOS. PACIENTES

Nº caso	Peso	Talla	%P.P.	PI	PTP	CMMB	ICA
30	47	1.66	14	62	8	16.5	43
31	59.5	1.67	12.5	62.7	9	21.2	58
32	56	1.58	15.1	56	23	19.78	93
33	47	1.74	27	68	4	19.7	41
34	49.8	1.66	9	62	4	19.75	67
35	47	1.65	11.3	61.2	8	20	60
36	59	1.69	9	64.25	7	21.8	79
37	48.5	1.74	25	68	2.5	19.72	47.9
38	61	1.74	15.2	68	4.8	24.5	63
39	67	1.56	8	54.3	15	23.3	83.8
40	56	1.68	11	63.5	6	18.2	74
41	51	1.68	12	63.5	8	20.5	56
42	61.6	1.74	21	68.3	7	20.8	70
43	54.9	1.73	11.4	67.4	1.5	24.03	60
44	56	1.62	9	59.3	9	22.2	60
45	60	1.77	16	70.2	5	20.4	61.9
46	56.4	1.68	13.8	63.5	4	18.8	61
47	64.4	1.73	9	59.7	7.5	27.7	77.4
48	57.8	1.63	11	60.12	6	20.2	62
49	50	1.63	12	59.75	3	20.06	66
50	56	1.63	9	59.9	5	19.5	50
51	45.7	1.58	13.4	56.5	9	17.7	62
52	63	1.73	13.6	67	5	23.4	50

PROTEINAS VISCERALES, VITAMINAS, MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA. PACIENTES

Caso	Pt	Alb	Trf	PAIb	B12	A.fol	Ca	P	Mg	Zn	Fe
1	7.5	3.6	220	27			9.6	3	2.1	77	132
2	6.5	3.3	169	11			8.3	3.4	1.8	79	38
3	5.7	3.1	159	6.7			7.6	3.1	1.8	77	102
4	6.5	3.3	145	6.5			9.3	2.7	1.79	68	62
5	7.0	3.8	204	17.2			9.2	3	2.1	63	40
6	5.6	2.6	161	6.8			8.4	3.2	2.3	56	40
7	4.7	2.8	162	11.6			8.2	3	2.03	78	
8	4.8	2.4	112	6.8	264	10	7.5	3.8	2	54	44
9	7.4	4.4	237	16.2	183	12	8.9	3	2.4	93	135
10	7.7	4.19	352	25			8.2	3	1.6	91	111
11	6.2	3.5	196	11.6			8.7	3.4	2.3	93	183
12	6.6	2.37	178	9	747	4	7.8	3	2.1	82	
13	7.5	4.2	122	8.7			8	2.3	2.2	68	151
14	6.7	3.5	230	20			8.8	4.6	2.34	91	90
15	8.7	4.7	244	15.3			10.4	3.2	2.39	86	113
16	5.9	2.9	269	8.7			7.9	3.3	2	75	48
17	7.1	2.49	125	6.8			8.5	4.3	2.2	64	123
18	4.9	2.5	119	6			8	3.1	1.9	55	63
19	7.6	2.07	154	6.8			7.8	4.7	1.9	79	34
20	5.8	2.1	117	6.8			7.9	2.8	2.1	97	69
21	6.8	2.9	185	7.4			7.8	3.1	1.7	74	167
22	5.9	1.9	102	7.7	579	11	7.1	3.6	1.7	57	59
23	9.7	4.1	227	15.9	195	32	8.6	3	1.72	78	64
24	7.4	3.1	219	22	608	4.3	7.8	3.6	1.9	51	86
25	7.9	4.5	205	14.2			8.9	3.2	1.8	95	158
26	7.8	3.1	194	16.6			8	3.1	1.7	67	166
27	7.9	4.5	295	24.9			9.4	4.4	1.7	92	
28	5.6	2.1	108	6.5			7.2	3.7	1.57	46	142
29	6.8	4	174	15.7			8.4	3.8	1.9	90	130

PROTEINAS VISCERALES, VITAMINAS, MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA. PACIENTES

Caso	Pt	Alb	Trf	PAIb	B12	A.fol	Ca	P	Mg	Zn	Fe
30	6.9	3.3	248	14.9			8.02	4.6	1.7	74	82
31	5.9	2.9	161	12.6			8.8	4.3	2	107	61
32	7.5	4.1	267	27.9			8.7	4.3	1.8	106	185
33	5.2	2.34	114	6.8	655	15	8.6	3.8	2.5	75	384
34	7.4	3.6	170	17			8.7	3.1	1.9	68	51
35	4.6	2.56	205	6.5			8.8	3.2	2.08	86	68
36	7.3	3.03	180	16			7.3	3.3	2	54	60
37	5.0	2.44	145	6.6			7.59	3.8	1.7	59	62
38	7.6	3.44	235	13.7			8.7	4.1	2.1	96	62
39	8.9	4.16	176	18.4			8.43	3.1	1.76	69	72
40	6.6	3.8	240	18			8.9	3.2	1.92	66	121
41	6.9	3.03	205	9.23	623	6.9	9.2	4.2	1.7	85	164
42	6.7	3.2	180	12	623	6.9	8.4	3.2	2.08	87	63
43	6.9	4.2	189	15.1	570	11.3	9.3	3.6	1.96	95	70
44	11.0	4.1	291	19.2	419	53	8.4	3.2	1.4	56	173
45	5.5	2.89	159	12.5			8.02	3.8	2.17	109	99
46	6.5	3.17	250	18.1			8.2	4.1	1.8	106	64
47	7.4	4.3	219	18.3	215	1.9	8.9	3.2	1.77	109	171
48	7.6	3.4	324	19.4	266	5.1	9.03	2.9	2.1	93	74
49	7.5	3.75	182	17			8.9	3.1	1.9	52	54
50	6.3	2.86	126	7.3			8.1	2.9	2.2	68	
51	7.2	3.63	210	16.8			9.3	2.9	2.2	102	93
52	7.7	4.1	266	22			8.9	3	2.3	96	65

PATRON LIPIDICO. PACIENTES.

Caso	Col.tot.	Col.HDL	Col.LDL	Apo A1	Apo B	Trigl.
1	190	24	135	92.6	134	152
2	170	28	98	104	112	264
3	188	29	87	37	83.3	200
4	105	38	70			199
5	178	28	36			66
6	138	29	96	88	103	65
7	144	22	90	104	108	160
8	93	14	69	61.3	58.6	185
9	161	41	58	160	102	308
10	264	57	182	145	75.9	124
11	105	34	39	146	76.2	191
12	176	30	69			172
13	128	14	82	80.7	97.9	158
14	201	20	139	71.1	148	210
15	172	39	111.8	113	101	106
16	136	20	68.6	89.8	78.9	237
17	165	35	106	108	98.9	106
18	120	26	94	101	93	190
19	165	18	109.8	91.3	138	186
20	98	7	52.2	129	94.9	194
21	138	20	79.2	104	88	194
22	56			30.6	88.6	117
23	131	22	55			270
24	126	29	39	95.2	86.6	287
25	155	33	93.2	110	80.9	144
26	116	21	64.6	98.3	79.9	152
27	199	22	100	97.5	131	384
28	98	15	43.6	67.9	66.6	197
29	107	12	61	54.2	74.8	111

PATRON LIPIDICO. PACIENTES.

Caso	Col.tot.	Col.HDL	Col.LDL	Apo A1	Apo B	Trigl.
30	138	32	75	117	81.6	155
31	192	28	132	102	127	158
32	75	34	26.6	105	31.9	72
33	70	22	28.6	70.4	62.4	97
34	202	33	156	136	107	96
35	65	18	34	50.6	50.7	65
36	107	32	93	98.1	89	94
37	84	14	51.8	58.4	52.2	91
38	133	20	86.6	83.9	99.6	91
39	123	28	69	65.5	50.4	135
40	102	28	96	89.5	78.6	98
41	219	22	166	90.6	154	153
42	109	16	58.8	60.3	93	171
43	192	29	112			253
44	100	23	41.8			176
45	191	20	109.8	78.4	128	306
46	154	40	95	123	86	95
47	124	18	57.2	116	86.3	244
48	174	30	98	143	89.6	165
49	110	28	84	90.3	93.6	
50	115	25	72.6	89	86	87
51	147	48	67.4			143
52	101	22	98			130

DATOS HORMONALES: GH BASAL Y TRAS ESTIMULO. PACIENTES.

Caso	GH -15'	GH 0'	GH 15'	GH 30'	GH 45'	GH 60'
1	2	1.8	5.4	3.7	2.3	1
2	1.9	1.5	12.5	12	6.3	6.1
3	1.8	5.1	5.9	15.8	7.4	6.1
4	8.4	5.8	5.2	12.2	18.7	46.2
5	6.8	9	33.4	36.4	50	31.7
6	0.5	0.7	4.8	2.8	0.8	1.3
7	1.7	1.4	2.4	5.4	10.4	8.5
8						
9	4.3	4.2	37.5	50	50	50
10	0.5	0.5	20.2	33.9	24.6	23.9
11	1.5	0.8	45.8	17.2	13.1	9.2
12	0.5	0.5	16.3	25	21	16.1
13	1.7	3.1	5	5.4	4.7	3.9
14	4.8	4.3	21.1	19.8	15.2	9.1
15	0.5	0.5	2.2	3.8	3.6	2.1
16	9.7	6.4	50	50	50	50
17	4.6	3.2	9.9	50	22.4	24.8
18	0.9	0.8	23.2	14.2	11.1	13.8
19						
20	6.4	10.4	27.5	46.6	30.7	4.5
21	0.5	0.6	23.7	50	50	50
22	4.4	5.4	15.2	19.5	31.7	21.2
23	0.4	3.2	18	50	50	29
24	16.1	12.2	24.9	50	44.7	39.4
25	0.7	0.8	16	13	13.7	3.1
26	25.8	21.2	50	50	50	50
27	0.7	0.7	19.2	32	20.2	22.1

DATOS HORMONALES: GH BASAL Y TRAS ESTIMULO. PACIENTES.

Caso	GH -15'	GH 0'	GH 15'	GH 30'	GH 45'	GH 60'
28	12.5	7.5	50	50	50	60
29	1.8	2	11.7	9.3	7.6	5.4
30	0.6	3.2	24.7	54.8	70.7	53.8
31	0.3	1.2	28.9	26.4	13.3	11.4
32	5.1	4.3	15.6	50	50	58
33	9.8	5.6	40.9	17.7	11.6	7.5
34	3.1	1.7	23.4	11.1	8.5	6.6
35	11.9	17.7	50	50	50	36.6
36	2.8	1.5	9.3	23.3	23	10.6
37	9.4	8.4	14.2	21.4	27.4	25.9
38	1.2	1.3	8.4	17.8	14.4	13.5
39	2.8	1.9	14.6	30.3	25	16.9
40	5.5	5.4	46.5	44.5	39.5	31
41	1.2	4.3	10	9.3	7.4	6.3
42	5.3	5.9	42	33	30	23
43	3	2	16.8	30	26	18
44	0.7	4.1	12.6	21.9	18.4	15.7
45	1.4	1.2	4.4	3.3	3	3
46	1.1	0.8	20.8	19.7	16.9	10.9
47	1.2	1.3	6.5	17.1	14.3	13
48	2.6	1.6	8.9	6.1	9.1	7.5
49	1.3	1.4	7.6	16.9	14.6	12.6
50	3.8	4.6	21.4	28.2	37.1	24.9
51	4.3	4	33	45	46	50
52	1.1	1.1	7.9	15	13.2	13

TESTES HORMONALES: PRL, TSH BASAL Y TRAS ESTIMULO. H. TIROIDEAS. PACIENTES.

Caso	PRLb	PRLr	TSHb	TSHr	T3	T4
1	13.4	40	0.5	10.6	96	8.7
2	8.3	39.4	1.4	19.8	124	12.6
3	8.8	62	0.7	5.8	76.3	10.3
4	7.3	64.3	2.2	14.5	138	13.6
5	5.2	30.2	1.1	7	88.9	8.3
6	5.7	54.1	1.3	10.9	112	9.9
7	13.2	56.5	1.3	10.4	105.9	9.7
8						
9	5.6	77.9	1.7	21	248	15
10	3.5	60.1	1.1	14.6	145	10.1
11	19.8	40.1	1.8	12.5	316	18
12	16	80.2	1.3	15.3	114	9
13	42.2	80.6	2.1	26.8	191	10.4
14	15.2	107	0.4	15.6	155	11.7
15	8.7	44.4	1.1	5.8	174	8.1
16	41.1	192	0.8	10.3	111	11.7
17	11.6	76.2	3.9	27.4	212	10.6
18	22.8	113	1.6	18.9	123	7.8
19						
20	6.7	37	1.6	19.1	133	10.8
21	75	59.9	1.8	11.3	142	9
22	20.3	121	2.9	30.9	82.4	8.4
23	21	96	1.6	11.4	115	8.3
24	14.3	57.9	2.3	15	115	9.1
25	2.8	60.7	2.3	23.6	156	10.4
26	11.4	85.1	6.1	38	86	5.6
27	16.2	54.3	2.3	11.9	131	7.8
28	16	92	2.8	18.1	117	11.4
29	33.9	69.6	1.1	14.7	77	8.8

TOS HORMONALES: PRL, TSH BASAL Y TRAS ESTIMULO. H TIROIDEAS. PACIENTES.

Caso	PRLb	PRLr	TSHb	TSHr	T3	T4
30	12.7	71.7	5.1	23.8	139	7.3
31	24.3	110	2.7	19.9	224	11.1
32	19	83.2	1.2	19	132	8.3
33	48.3	58	1	5.2	89	7.5
34	19.4	134	3.3	19.6	106	7.1
35	31.6	59	2.9	27	108	9.3
36	7.1	83	2.8	37.4	91.6	8.4
37	17.2	45.8	1.1	11.1	138	11
38	6.2	24.3	0.8	7	188	12
39	12.2	45.5	1.2	10.7	132	7.5
40	15.7	52.4	1.1	11.2	90	8.8
41	0.1	59.1	3.8	22.8	192	14.5
42	4.9	47	0.5	3.9	113	9.2
43	3.9	56.4	1.6	12.7	146	8.6
44	10.7	61.3	1.8	14.4	133	9
45	22	62	3.2	15.3	192	13.4
46	16.2	78.1	2	19.3	159	7.8
47	6.8	24.5	0.9	7.8	187	10.5
48	1.4	32.9	1.3	10.7	187	16.2
49	7.9	26.9	0.9	6.9	165	9.8
50	5.4	48.8	2.5	13.4	82.5	7.3
51	12	68.9	1.1	4.8	144	9.9
52	6.3	20.3	0.8	7	188	12

DATOS HORMONALES: FSH, LH BASAL Y TRAS ESTIMULO.
 TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE. ESTRADIOL. PACIENTES.

Caso	FSHb	FSHr	LHb	LHr	Tt	Tl	E2
1	19.3	25.8	6.2	21.2	4.6	10.3	15
2	9	14.4	0.6	11.1	0.2	0.5	10
3	20.6	20.6	6.1	9.8	5.2	25.2	14.9
4	5.3	9	4.2	33	0.2		71
5	9.1	12.6	4.7	17.9	4.8	10.3	16
6	2.3	4.2	1.4	16.3	1.2	10.5	15.6
7	14.6	17.4	3.3	16.2	6.8	14.5	22
8							
9	7.4	12	2.1	14			80
10	0.5	9.1	11.7	57.3	8	30.2	48.2
11	7.1	7.4	3.4	12.4	8	13.5	24.6
12	13	21.2	4.3	20.1	7	10	21
13	0.5	3.1	0.57	11.7	7	25.3	17.3
14	0.5	36.4	0.5	50	8.1	23.9	23.3
15	13.4	26	3.2	7.9	18.8	36.7	66
16	1.3	14.2	30.3	39.2	4.8	4.5	21.4
17	5.7	8	3.1	8.3	5.7	10.2	26
18	12.8	18.8	3.2	22.8	7	11.9	20.2
19							
20	10.5	11.9	3.3	22.7	4.9	19.9	21.2
21	14.5	13.7	7.6	12.5	10	15.9	44
22	73.4	74.7	14.1	37.9	5.9	12.3	38.7
23	1.2	13	29	29.6	4.6	6	22.1
24	2	6.7	0.5	2.9	0.2	0.8	13.9
25	13	22.4	10.3	25.5	9.2	13.4	23.1
26	11.4	12.8	8.3	23.6	7	14.3	10.1
27	2.9	2.5	1.5	3.1	14	29.6	33.6

**DATOS HORMONALES: FSH, LH BASAL Y TRAS ESTIMULO.
TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE. ESTRADIOL. PACIENTES.**

Caso	FSHb	FSHr	LHb	LHr	Tt	Tl	E2
28	35.3	45	35.7	60.8	7.3	7.1	17.1
29	5	7.1	3.1	9.4	0.4	0.5	38.5
30	15	16.1	3.9	10.8	0.1	0.5	33.6
31	11.3	19.2	4.5	23.6	3.4	33.2	31.5
32	15.1	16.4	5	10.2	1.4	0.8	90.9
33	6.1	9.9	2.1	25.9	0.5	5.5	22.5
34	12.4	48.4	4.4	53.3	4.9	21.4	27.2
35	4.1	4.4	3.9	14.4	6.9	5.5	13.5
36	8.8	10.5	7.9	16	11.3	22.2	20.2
37	24.9	30.1	6	20.1	6.9	11.7	22.9
38	10.7	12.7	4.3	10.8	10.5	50	38.8
39	3.63	13.4	3.9	10.1	8	38.4	24.3
40	12.3	14.4	2.6	7.9	6.2	3.6	18.3
41	0.5	0.8	1	1.9	9.2	16.1	23.2
42	0.6	2	0.5	6.5	0.3	1.2	9.7
43	4.4	8.1	6.6	12	8.7	10	21
44	2.7	3	2.1	5.4	0.5	0.5	10
45	1	1.9	4	15.8	7.1	5.5	22.5
46	10.8	16.2	4.3	19.3	0.6	25.4	18.8
47	10.3	12.7	4.3	10.9	10.3	17	36.8
48	1.5	8.2	2	2	0.9	7.5	20.9
49	9.9	15.8	4.6	10.5	9.8	18.9	34.4
50	6.8	10.5	2.1	17.3	11.1	27.8	14.4
51	7.2	13	2.3	16	3	1.4	87
52	11	12.4	4.5	10.9	8.6	32	34.7

DATOS HORMONALES: ACTH BASAL, CORTISOL BASAL Y TRAS ESTIMULO. PACIENTES

Caso	ACTH basal	Cortisol basal	Cortisol 60'
1	10	1	12.8
2	10.2	34.3	50.6
3	41.1	23	28.3
4	16	21.1	40.6
5	10	15.1	25.3
6	20.2	14.5	50.5
7	34.8	23.8	28
8	41.8	15	16
9	25	20.8	42.6
10	16.6	26	41.8
11	12	21.9	37.3
12	17	16.3	41.7
13	13	14.9	37.8
14	12.2	13	33.8
15	33.6	26.2	37.6
16	15.6	30.7	46.7
17	12	25.8	48.5
18	18	17.1	43.8
19	32.8	19.2	27.3
20	53.2	8.6	33
21	26.2	14.8	25.5
22	56.3	29.2	31
23	15.2	22.5	45
24	26	16.5	26.3
25	57.5	18.1	42.5
26	39	38.5	42.9
27	20.6	15.2	41.5
28	24.8	14.3	26.9
29	9.5	18.7	39.2

DATOS HORMONALES: ACTH BASAL, CORTISOL BASAL Y TRAS ESTIMULO. PACIENTES

Caso	ACTH basal	Cortisol basal	Cortisol 60'
30	36	22.4	24.5
31	30	23.2	55
32	16.5	10.5	30.3
33	59	27	42
34	32	27.5	57.2
35	40	12.8	36.2
36	43	20.8	37.2
37	19	10.8	21.7
38	19	12.5	24.5
39	22.3	10.2	21.4
40	32	19.2	24.7
41	21	9.8	29.1
42	65	19.7	18.7
43	52.9	17.7	28.5
44	34.5	25.8	26
45	27	1.8	2.3
46	16	10.1	18.5
47	30	9.2	24.3
48	32	6.9	15
49	23.8	26.9	28.7
50	42.6	22.7	52.7
51	34	21	43.6
52	48	15	27.8

DATOS HORMONALES: ACTH BASAL Y TRAS ESTIMULO CON CRF. PACIENTES.

Caso	-15'	0'	15'	30'	45'	60'
10	16	13.1	15.2	53.6	44	35.7
11	11.3	10.1	12.4	15.7	20	22.3
12	20	13.6	30	70.1	76	83
13	10.1	10.1	11	14	21	23
14	10.5	10	13.7	42.7	40	35.3
15	30	28.2	29.6	33	33.4	35
16	15.6	14.1	15.5	21.3	20.1	18.4
17	12	13.6	59.3	51.2	43	27.3
18	19	12.8	29.2	64.6	71.3	82.3
21	25.3	22	35	65.3	88.5	87.4
23	14.3	13.2	15.1	20.2	20	19
28	14.4	12.4	39.1	44.4	47	51
29	12	9.7	10.8	37.6	37.3	38.2
30	53.2	18.4	26.7	82.4	80	79
31	29.1	32.3	21	25	20.8	15.3
33	46.8	265	158	99.1	92	88.1
34	20.8	37.2	98.6	67.9	70	76
35	62.6	45.9	104	112	123	131
36	42.7	36	39	56	52	46.1
37	21.3	18.7	46.6	54.7	48.5	45.3
38	21.3	18.7	46.6	54.7	48.5	45.3
39	31	13.5	34.5	23.4	22.8	22

DATOS HORMONALES: CORTISOL BASAL Y TRAS ESTIMULO CON CRF. PACIENTES.

Caso	-15'	0'	15'	30'	45'	60'
10	26.3	24.9	26.4	31	35	26
11	14	12.1	24.5	35.7	43.2	31.3
12	19.3	12	17.4	25	30	34.5
13	13.2	10.5	24.3	33.5	37.9	26.7
14	14	11.8	20.4	31.6	43	29.8
15	24.3	21	23.6	30.1	39.8	44.9
16	26.4	25.7	26.1	29.8	32.2	27.9
17	12	13.6	59.3	51.2	37	27.3
18	20.1	11.4	16.4	24.1	32.5	33
21	15	10.3	16.7	28.1	33	41.1
23	23.6	21	25.4	31.3	33	30.4
28	15	13.8	15.6	17.5	21.6	18.3
29	17.4	16.9	42.3	50	51	51.2
30	16.4	19	22.1	15.3	18.4	25.2
31	23	22.7	33.9	39.2	40.4	41.2
33	27.7	37.7	40.6	36.2	35.3	34.5
34	32.7	28.6	36.8	39.4	35.2	32.6
35	14.2	20.5	27.2	23.3	25	28.1
36	25.7	24	23.8	25	25	25.1
37	12.4	10.5	12.9	12.7	13.4	14.5
38	12.4	10.5	12.9	12.7	13.4	24.5
39	21.4	18	24.9	27.7	25.4	16.5

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE GLUCEMIA. PACIENTES.

Caso	GLUC 0'	GLUC 1'	GLUC 3'	GLUC 4'	GLUC 10'
1	86	298	288	286	196
2	100	261	243	233	212
3	96	274	248	241	217
4	80	296	287	238	190
5	78	261	246	240	160
6	89	297	271	255	218
7	85	263	244	219	161
8					
9	100	128	131	142	125
10	74	207	179	172	145
11	103	264	237	231	187
12	86	209	240	210	180
13	90	297	257	248	223
14	68	244	215	207	170
15	87	162	150	147	138
16	67	194	178	168	147
17	89	270	250	239	219
18	83	206	193	189	169
19					
20	88	224	213	208	179
21	79	266	237	227	189
22	82	163	172	158	141
23	72	205	214	209	198
24	94	231	196	194	161
25	133	292	269	248	248
26	89	188	174	169	142
27	75	199	188	160	130
28	82	181	169	163	146

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE GLUCEMIA. PACIENTES.

Caso	GLUC 0'	GLUC 1'	GLUC 3'	GLUC 4'	GLUC 10'
29	95	253	229	213	187
30	86	206	200	160	78
31	88	210	198	184	146
32	90	271	257	240	70
33	82				
34	81				
35	46	215	189	175	151
36	83	287	327	299	207
37	69	226	182	163	146
38	69	226	182	163	146
39	132				
40					
41	78	314	225	227	180
42	78				
43	88	187	173	166	123
44					
45	194				
46					
47	96	305	240	239	184
48	102	178	165	166	140
49	97				
50	107				
51	88	223	215	189	156
52	78	201	223	227	165

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE INSULINEMIA. PACIENTES.

Caso	INSL 0'	INSL 1'	INSL 3'	INSL 4'	INSL 10'
1	28.3	64.1	44.1	36.1	25.3
2	9.1	18.6	24.2	23.4	20.8
3	19	143	110	105	108
4	5.8	52.9	68	67	59
5	8	36.7	32	30.1	17.4
6	8.9	79.2	46.9	41.1	26.9
7	7.6	225	243	197	67.3
8					
9	15.4	85.3	45.8	49.2	71.5
10	10.3	113	57.7	41.5	28.6
11	14.8	192	145	101	49.5
12	16	101	80	76.3	39
13	6.6	75	99.7	91.2	84.1
14	5.3	149	68.7	55.3	37
15	8.7	22.9	17.1	12.5	8.3
16	5	38.7	32.5	21.7	21.4
17	16.8	129	131	146	109
18	11.4	150	68.2	80.3	40
19					
20	30.4	357	237	192	104
21	40.4	500	500	500	347
22	5.2	60.9	50.6	31.7	41.8
23	2.4	38.3	30	26	21.2
24	6.7	16.6	9.2	29.9	17.4
25	38.6	41.9	33.6	38.7	48.7
26	4.6	27.3	15.1	13.7	12.4
27	4.7	50.8	48.6	33.3	13.9
28	8.2	61.4	33	34.8	14.2

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE INSULINEMIA. PACIENTES.

Caso	INSL 0'	INSL 1'	INSL 3'	INSL 4'	INSL 10'
29	5.8	40.8	53	59	74.2
30	14.6	22	40	34.3	9.8
31	4.9	22.4	49.8	39.6	19.6
32	18.5	60.9	56	55	13.4
33					
34					
35	25.5	46.4	64.8	34.8	10.6
36	29.3	369	161	272	202
37	5	79.5	54.3	22.3	21
38	5	184	100	73.3	103
39					
40					
41	11.2	42.9	23.9	18.7	32.8
42					
43	4.5	26	13.6	12	10.1
44					
45					
46					
47	23.4	162	142	120	71.8
48	14.5	65.9	49.2	46.2	40.9
49					
50					
51	5	27.4	67	65	38.6
52	16.3	67.1	48.7	45	38.8

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA.
 CURVA DE PEPTIDO C EN SANGRE. PACIENTES.

Caso	PEPC 0'	PEPC 1'	PEPC 3'	PEPC 4'	PEPC 10'
1	1.3	1.8	2.2	2	1.5
2	0.7	1.2	1.3	1.8	1.9
3	2.8	3.2	3.1	3	3.6
4	1.02	2.9	2.6	2.7	2.1
5	0.9	3.1	3.4	2.9	2.1
6	0.9	4.5	3.5	3.2	2.9
7	0.9	4.9	4.9	4.5	3.6
8					
9	1.04	2.13	2.16	2.27	2.5
10	0.2	1.2	0.9	0.9	0.7
11	0.91	3.29	3.6	2.77	3.32
12	0.4	2.1	1.9	1.8	1.5
13	1.09	3.45	2.67	2.73	2.82
14	0.41	2.37	2.02	1.88	1.86
15	0.36	1.04	0.75	0.85	0.91
16	0.33	0.94	0.81	0.89	1
17	1	2.5	2.5	2.8	3.3
18	0.33	2.1	1.7	1.7	1.6
19					
20	0.3	1.8	1.6	1.5	1.1
21	0.5	2.5	2.6	2.9	2.5
22	0.7	2.4	2	2.1	2.5
23	0.29	0.96	0.82	1.9	1
24	0.8	1	1.3	1.7	1.3
25	2.4	2.9	2.7	2.9	3
26	0.4	1.4	1.5	1.5	1.3
27	0.4	2	1.8	1.8	1.6
28	1.9	2.8	3	2.7	2.4

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA.
CURVA DE PEPTIDO C EN SANGRE. PACIENTES.

Caso	PEPC 0'	PEPC 1'	PEPC 3'	PEPC 4'	PEPC 10'
29	0.7	2.7	2.5	2.7	3.6
30	0.4	0.9	1.3	1.2	1.2
31	1.8	0.6	1.7	1.6	1.6
32	1.1	2	2.2	2.1	1
33					
34					
35	0.6	1.1	1.1	1.2	1.2
36	0.9	3.7	3.3	3.5	2.9
37	0.6	1.9	2.1	2.1	1.8
38	0.5	2.8	2.2	2.3	2.1
39					
40					
41	0.6	1.9	1.2	1.2	1.3
42					
43	0.5	1.6	1.8	1.8	1.6
44					
45					
46					
47	0.9	2.9	1.6	3.3	4.7
48	1.7	2.1	2.2	2.3	2.4
49					
50					
51	1.1	2.5	2.4	2.1	1.9
52	0.9	2.1	2.5	2.2	2.1

DATOS GENERALES, CD4 Y PARAMETROS ANTROPOMETRICOS. CONTROLES.

N° caso	Edad	Sexo	CD4	Peso	Talla	BMI	PI	PTP	CMMB
53	32	M	1896	61	1.6	23.83	57.5	7	25.8
54	35	V	1372	81	1.78	25.57	71	10	32.8
55	35	V	1229	72	1.79	22.47	71.7	14	25.2
56	35	V	1274	72	1.8	22.22	72.5	7	18.31
57	37	M	1280	59	1.59	23.34	56.7	9	21.7
58	35	V	1295	60	1.5	26.67	50	9	28.2
59	28	V	2647	73	1.68	25.86	63.5	10	30.8
60	36	V	1390	95	1.82	28.68	74	18	27.35
61	40	V	2833	74	1.7	25.61	65	8	27.5
62	50	M	1818	62	1.64	23.05	60.5	10	28.86

PROTEINAS VISCERALES, VITAMINAS, MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA. CONTROLES.

Caso	Pt	Alb	Trf	PAIb	Ca	P	Mg	Zn	Fe
53	6.8	4.48	317	20.6	9.5	2.9	2.19	115	92
54	6.6	4.46	301	32.4	10.1	3.1	2.21	116	114
55	6.8	4.76	302	32.4	9.5	2.9	2.18	106	114
56	6.8	4.28	240	26.4	9.48	3	2.28	98	98
57	7.6	4.84	291	25.9	9.39	3.2	2.2	91	83
58	6.9	4.62	311	27.7	8.85	2.9	2.41	138	144
59	7.0	4.55	279	29	9.13	3.1	2.2	124	106
60	7.3	5	309	26.2	9.76	2.93	1.99	120	118
61	6.9	4.65	232	25	8.46	3.1	2.15	99	79
62	7.1	4.57	241	24.3	9.39	3.3	1.98	85	91

PATRON LIPIDICO. CONTROLES.

Caso	Col.tot.	Col.HDL	Col.LDL	Apo A1	Apo B	Trigl.
53	171	47	11.6	141	73.5	62
54	229	39	158	129	144	113
55	190	48	126	152	82.9	79
56	207	39	154	119	98.3	68
57	208	69	127	197	92	60
58	175	25	142	183	98.6	39
59	207	41	143	101	113	161
60	225	39	147	107	128	147
61	158	37	99.4	136	88.6	108
62	201	56	190	175	134	55

DATOS HORMONALES: GH BASAL Y TRAS ESTIMULO. CONTROLES.

Caso	GH -15'	GH 0'	GH 15'	GH 30'	GH 45'	GH 60'
53	0.6	1.5	4.6	6.5	8.3	7
54	0.6	0.5	8.2	6.4	6.4	4.4
55	0.5	0.5	6.3	14.1	16.3	12.8
56	0.5	0.5	24	29.8	23.3	14.5
57	0.8	1.4	9.9	14.6	13	8.9
58	0.5	0.5	9.9	14.8	10.4	0.6
59	0.6	0.7	14.8	29.6	26.9	19.4
60	0.8	3.5	8.5	13.4	11.4	6.9
61	0.5	0.5	3	5	3.7	2.9
62	2.8	4.8	10.4	12.6	10.7	12.3

DATOS HORMONALES: PRL, TSH BASAL Y TRAS ESTIMULO. H. TIROIDEAS. CONTROLES.

Caso	PRLb	PRLr	TSHb	TSHr	T3	T4
53	9.8	48	0.4	2.9	131	8.5
54	2.5	32.4	2.1	12.1	148	9.2
55	6.48	33.1	1.1	11.3	103	7.6
56	4.6	39.6	1.3	12.6	107	6.9
57	6.48	33.14	2.1	12.3	97	6.9
58	7.2	33.4	6.1	13.7	115	7.3
59	5.5	6.8	0.5	14.4	163	10.8
60	6.3	15.2	2.8	12.5	137	8.3
61	9.5	56.6	2.5	17.7	111	5.3
62	11.8	66.1	2.3	16.9	100	6.4

DATOS HORMONALES: FSH, LH BASAL Y TRAS ESTIMULO.
TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE. ESTRADIOL. CONTROLES.

Caso	FSHb	FSHr	LHb	LHr	Tt	Tl	E2
53	3.1	4.9	2	28.2	0.9	1.5	395
54	6.1	8.9	2	24.9	7.7	30.3	90
55	5.7	7.65	4.3	18.9	5.9	20	25.4
56	3.6	4.4	2	13.6	7.3	22.2	19.2
57	7.5	9.5	9.6	32.8	0.9	0.8	82.7
58	3.5	6.2	2	14.3	7.8	50	14.2
59	5.5	4.7	3.2	22.4	13.3	30.9	34.4
60	9.3	11.8	14.7	24.1	5.7	35.4	37.3
61	6.4	9.9	2.3	14.5	5.1	29.2	26.3
62	180	200	49.5	118	0.2	0.6	12.4

DATOS HORMONALES: ACTH BASAL, CORTISOL BASAL Y TRAS ESTIMULO. CONTROLES.

Caso	ACTH basal	Cortisol basal	Cortisol 60'
53	29.9	19	28
54	14	11.1	30.3
55	14.4	4	18.7
56	17	13.2	25.4
57	16	7.2	23.7
58	16.8	10	26.6
59	17.6	9.1	21.9
60	10	12.4	25.8
61	11.1	14.8	24
62	10.3	13.9	29.5

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE GLUCEMIA. CONTROLES.

Caso	GLUC 0'	GLUC 1'	GLUC 3'	GLUC 4'	GLUC 10'
53	83	240	243	236	228
54	94	301	275	290	243
55	79	205	213	228	180
56	77	275	264	248	183
57	88	323	260	232	173
58	86	218	227	221	183
59	76	260	222	236	205
60	84	248	209	204	172
61	91	234	214	205	138
62	85	158	192	224	163

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA. CURVA DE INSULINEMIA. CONTROLES.

Caso	INSL 0'	INSL 1'	INSL 3'	INSL 4'	INSL 10'
53	4	85.7	63.9	63.7	34.6
54	17.8	68.6	36.7	66.7	54
55	75.5	10.9	58.9	55.1	46.3
56	11.7	194	114	108	52.1
57	10.7	263	193	143	72.9
58	6	21.4	21	23.3	24.5
59	13.3	26.3	26.6	33.2	45.3
60	11.8	123	86.1	80.6	82.1
61	8.2	52	37.9	43	26.9
62	8.1	36.4	38.7	40.4	18.7

DATOS HORMONALES: RESERVA PANCREATICA.
CURVA DE PEPTIDO C EN SANGRE. CONTROLES.

Caso	PEPC 0'	PEPC 1'	PEPC 3'	PEPC 4'	PEPC 10'
53	0.3	2.8	0.7	1.7	1.5
54	0.7	1.5	2.1	2.9	2.1
55	0.3	1.1	1.2	1.1	1.3
56	0.4	1.8	1.6	1.5	1.3
57	0.3	2.1	2.2	1.7	2
58	0.2	1	0.7	0.8	0.8
59	0.3	0.9	0.9	0.9	1.2
60	0.9	1.9	1.6	1.8	1.7
61	0.4	1.1	1.3	1.3	1
62	0.3	0.8	0.9	1	0.7

GRUPOS DE RIESGO

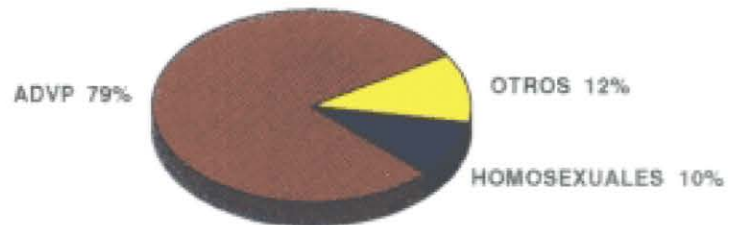


Figura 1

ESTADIOS

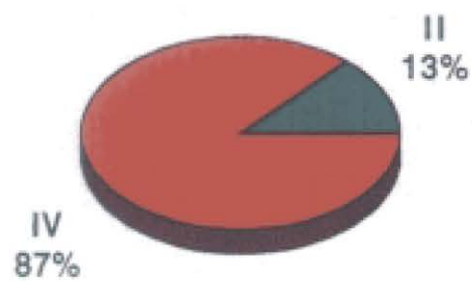


Figura 2

ENFERMEDADES ASOCIADAS



Figura 3

TRATAMIENTOS NO ESPECIFICOS ACTUALES

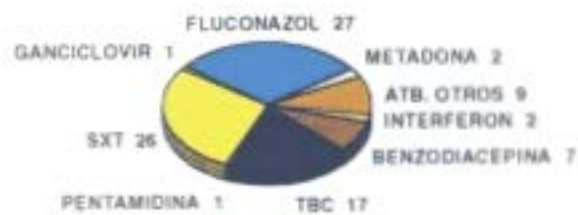


Figura 4

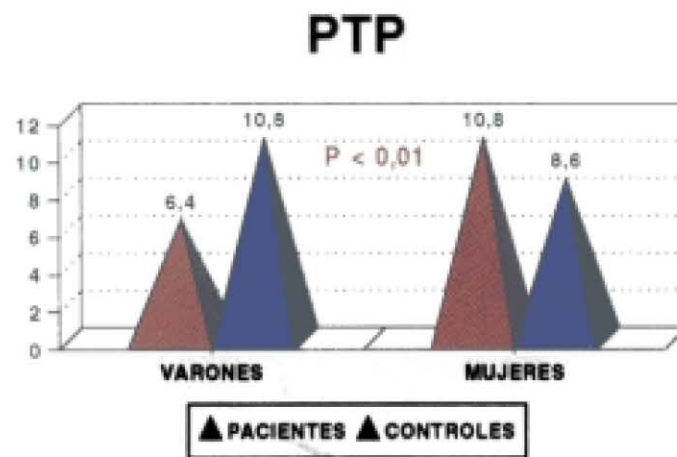


Figura 5

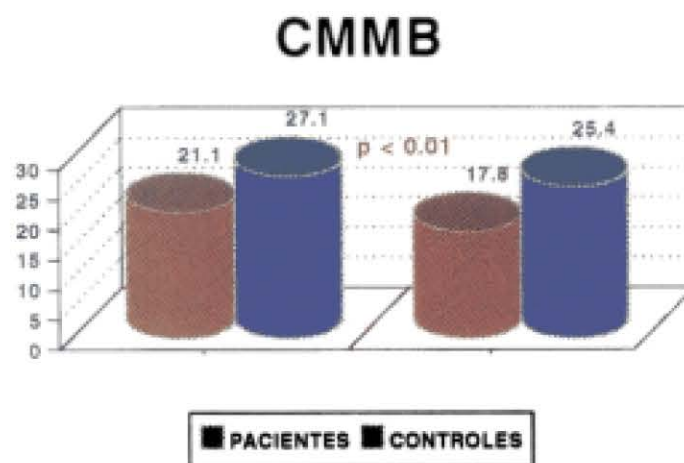


Figura 6

PROTEINAS VISCERALES

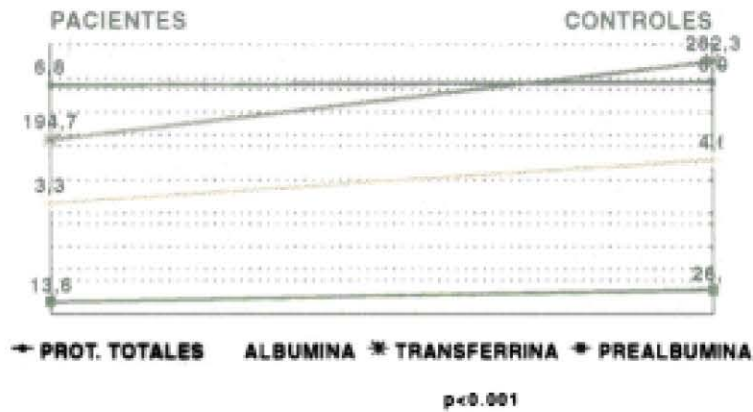


Figura 7

MINERALES

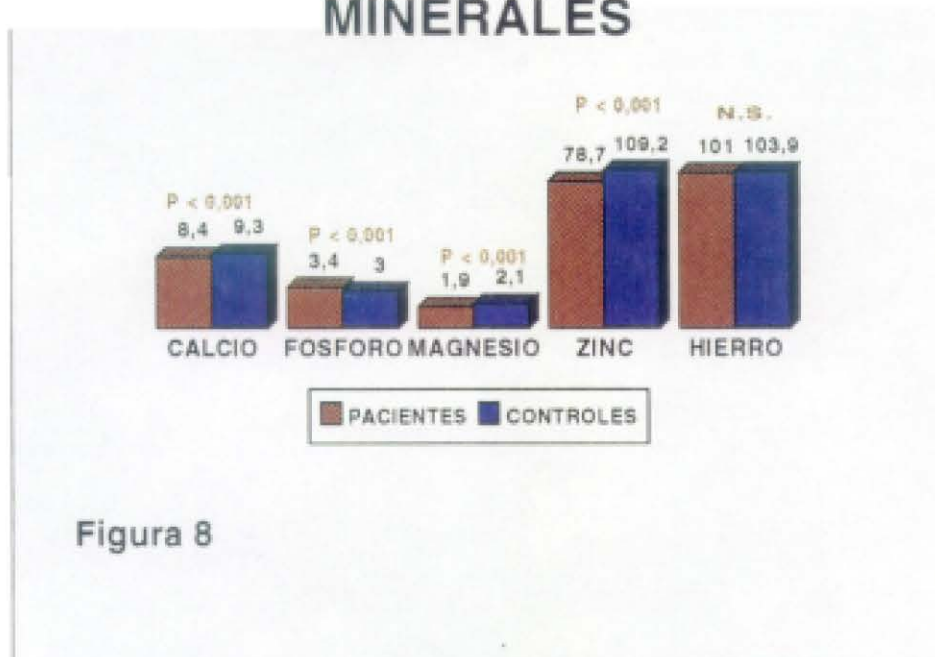


Figura 8

PATRON LIPÍDICO

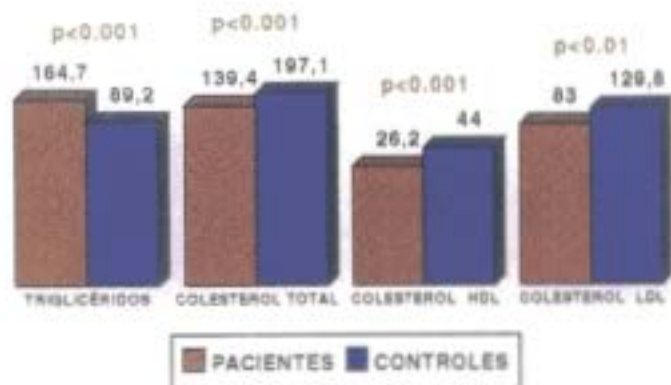


Figura 9

APOLIPOPROTEÍNAS

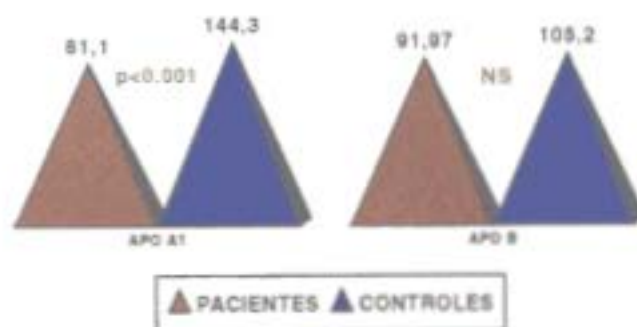


Figura 10

ESTADO NUTRICIONAL

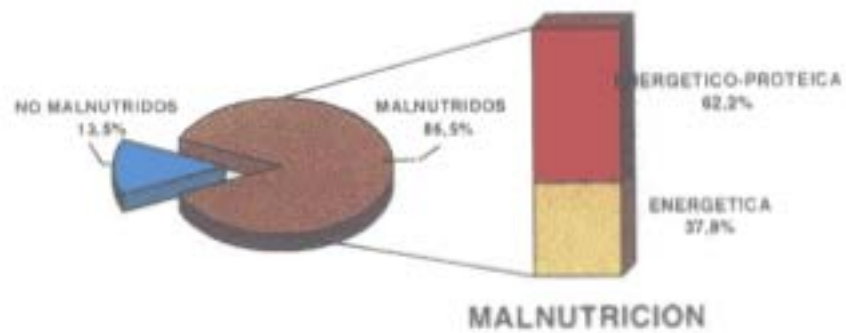


Figura 11

CURVA DE GH

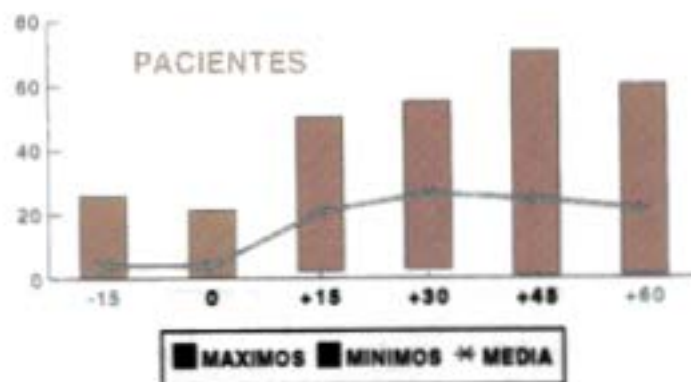
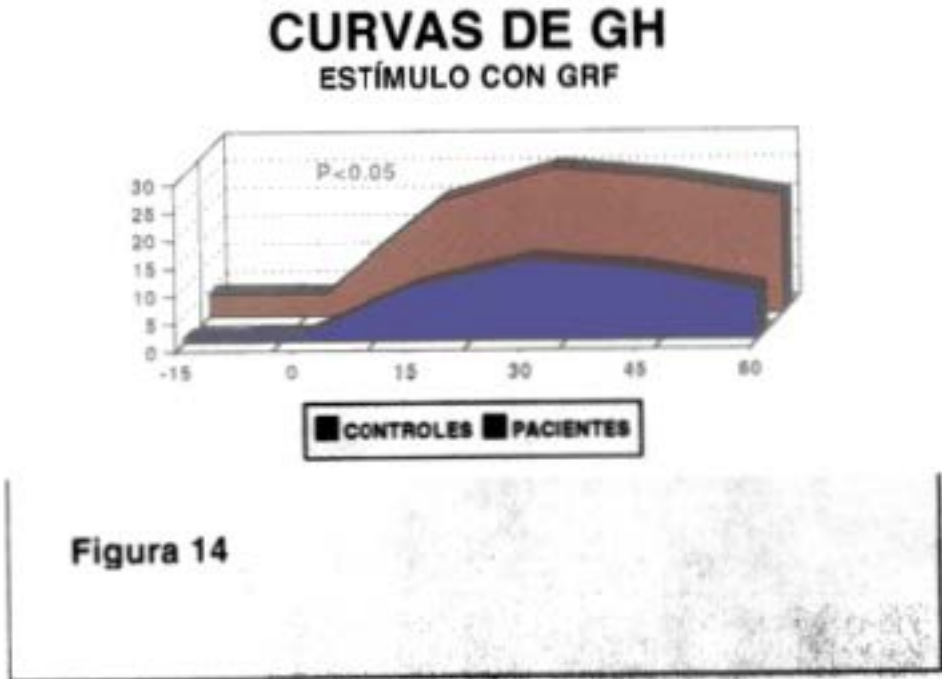


Figura 12



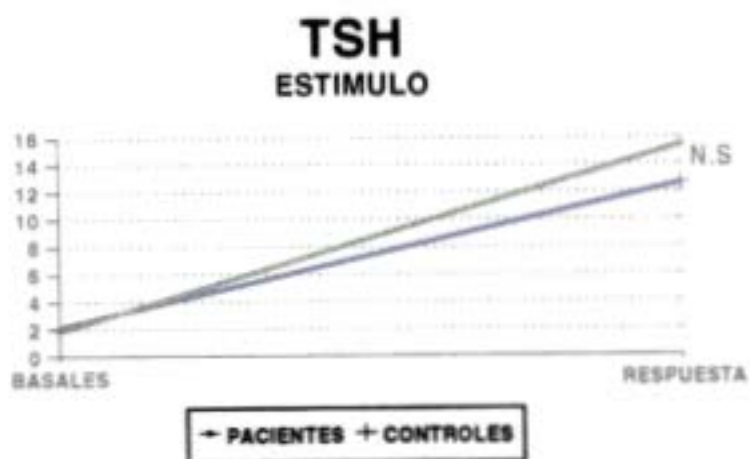
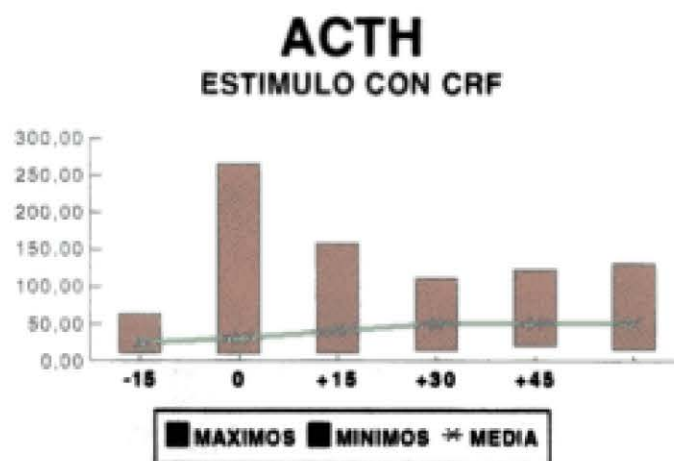
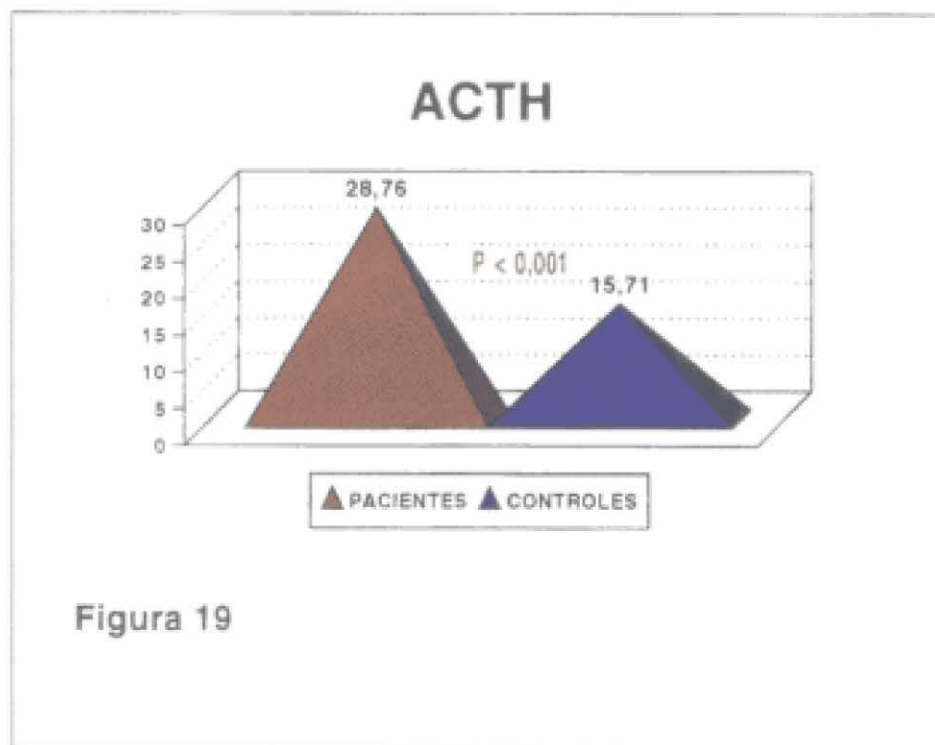




Figura 17



Figura 18



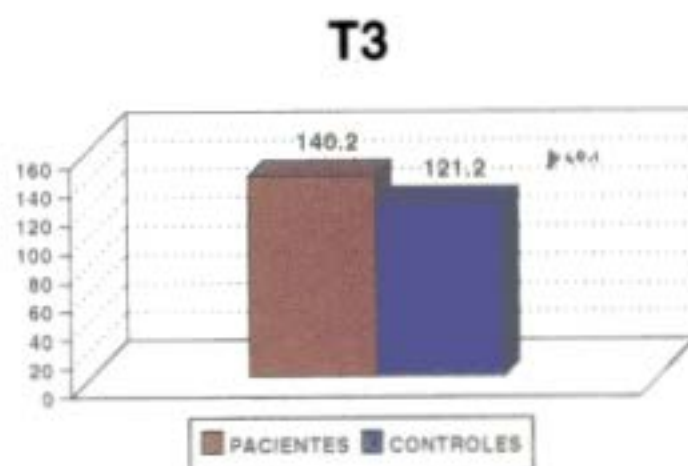


Figura 21

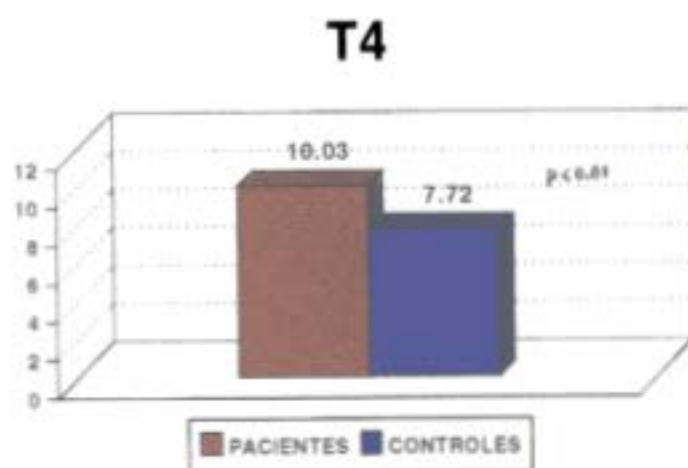


Figura 22

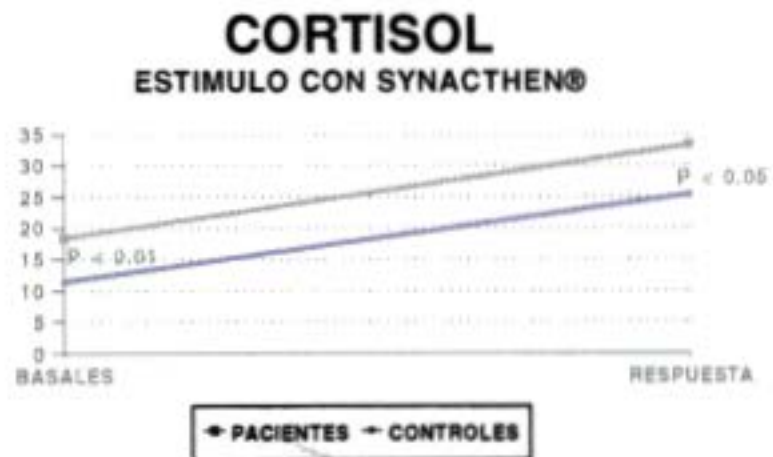


Figura 23

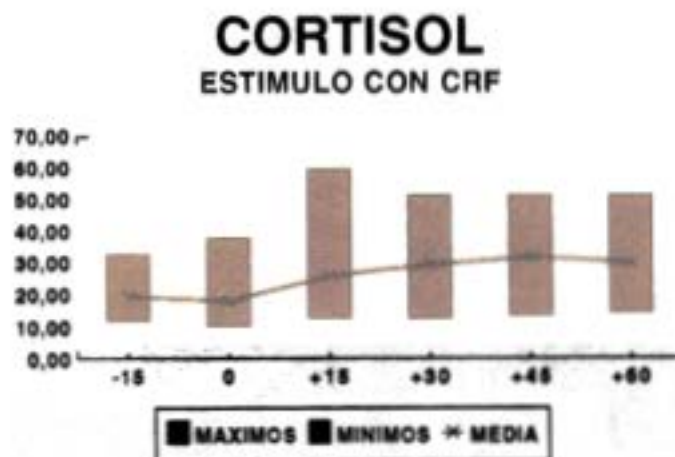
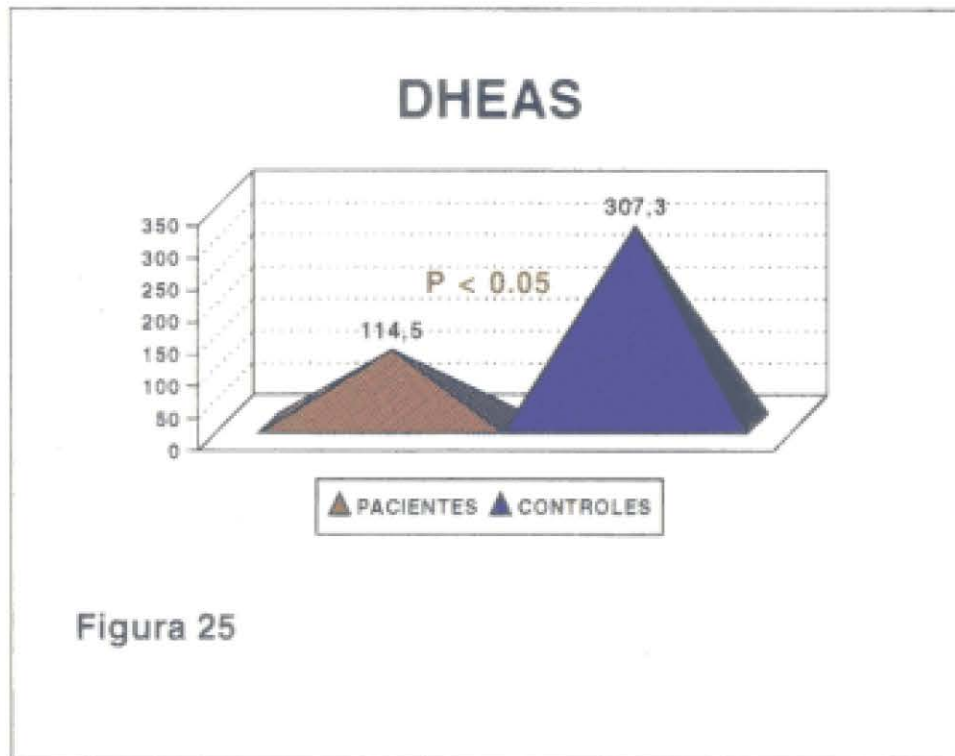


Figura 24



DHEAS - PACIENTES

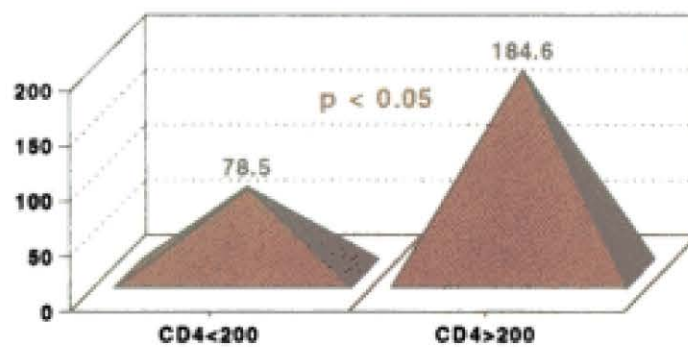


Figura 26

FUNCION GONADAL

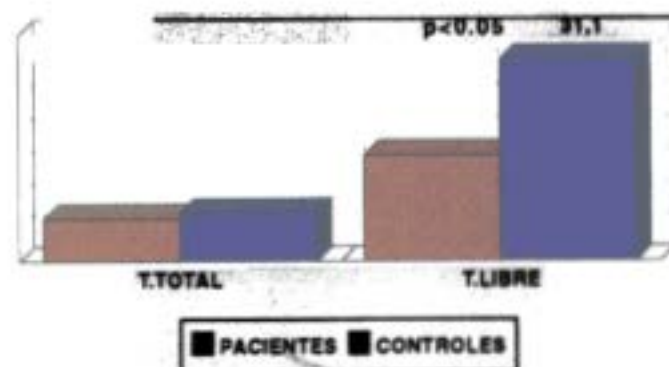


Figura 27

CURVA DE GLUCEMIA

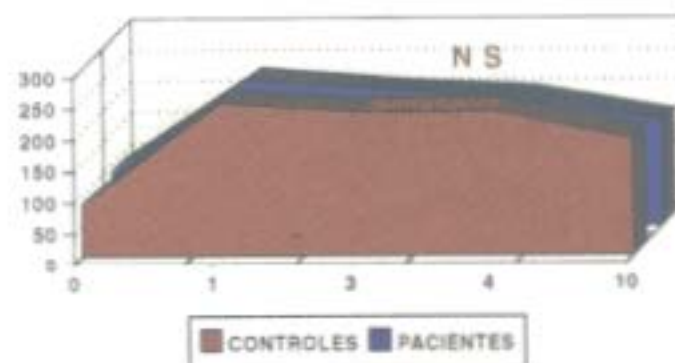


Figura 28

CURVA DE INSULEMIA

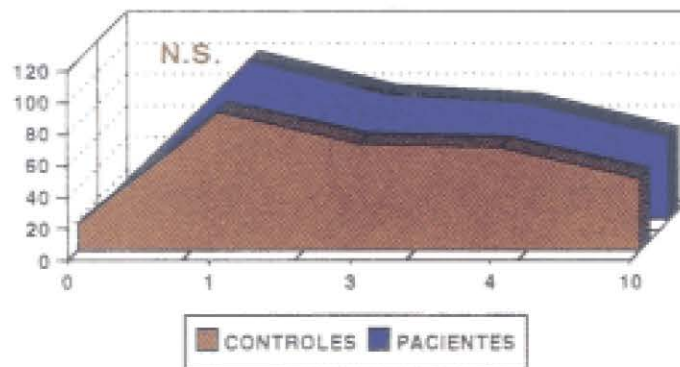


Figura 29

CURVA DE PEPTIDO C EN SANGRE

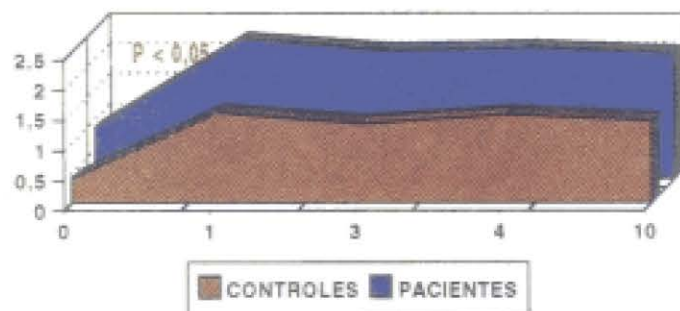


Figura 30