

SÍNDROME DE EMACIACIÓN EN EL PACIENTE CON SIDA

Salvador, T., *Especialista en Farmacia Hospitalaria*; Lallana, M. J., *Farmacéutica Residente III*;
Taboada, R. J., *Farmacéutico Residente III*; Mendaza, M., *Jefe de Servicio*.

Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Palabras clave:

SIDA. VIH. Emaciación. Nutrición. Estrategias terapéuticas. «Wasting syndrome».

Resumen:

El adelgazamiento es una característica de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y constituye una entidad clínica de características propias denominada «wasting syndrome». Entre los factores que contribuyen a este estado de emaciación se incluyen aquellos que disminuyen el consumo y aprovechamiento de los nutrientes y los que producen un aumento en el gasto energético.

Las alternativas investigadas actualmente para combatir el «wasting syndrome» son el tratamiento con hormona de crecimiento, acetato de megestrol, dronabinol y la nutrición enteral y parenteral. En este momento sólo el acetato de megestrol y el dronabinol están aprobados por la FDA para esta indicación.

Son necesarios estudios posteriores para aclarar totalmente la etiología y fisiopatología de este síndrome y para encontrar las alternativas terapéuticas eficaces para su tratamiento.

Key words:

AIDS. HIV. Wasting. Nutrition. Therapeutics strategies. «Wasting syndrome».

Summary:

Weight loss is a characteristic of patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV) and is a clinical entity with typical features named «wasting syndrome». Some of the factors involved in the pathogenesis of this syndrome include those that decrease the consumption and

use of nutrients and that increase the expenditure energy.

Therapeutic alternatives currently investigated to reverse «wasting syndrome» include the administration of growth hormone, megestrol acetate, dronabinol, and enteral and parenteral nutrition. At the present time, only megestrol acetate and dronabinol have been approved by the Food and Drug Administration for this indication.

Further studies are necessary to elucidate clearly the etiology and pathophysiology of this syndrome as well as to found effective therapeutic alternatives for its resolution.

Farm Hosp 1997; 21: 69-77

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye la pandemia más agresiva de nuestro siglo y actualmente es el problema sanitario más grave por sus consecuencias devastadoras (1).

El adelgazamiento es una característica de la infección por el VIH y de otras enfermedades crónicas (2), donde el peso bajo o la emaciación indicativa de malnutrición energético-proteica grave es una complicación frecuente (3). Normalmente aparece precozmente y sin manifestaciones clínicas (4), incrementando su gravedad con la progresión de la enfermedad. Inicialmente la malnutrición es calórica y posteriormente energético-proteica (1).

Los pacientes infectados por el VIH presentan, entre otras, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico, así como deficiencias nutricionales graves de gran interés que constituyen una entidad clínica de características propias conocida como «wasting syndrome». Éste constituye uno de los aspectos más devastadores de la enfermedad, considerándose una de las causas que producen más morbimortalidad en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (5).

La emaciación se caracteriza por una depleción grande de masa corporal, mayor de masa corporal magra

Correspondencia: Tránsito Salvador Gómez. Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1. 50009 Zaragoza.

Fecha de recepción: 28-2-1997.

que de masa corporal grasa (6), conservándose el tejido adiposo, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no infectados por el VIH, en los que el tejido adiposo es selectivamente deplecionado en orden a conservar la proteína muscular (7).

La emaciación asociada con VIH es reconocida por los Centros de Control de la Enfermedad (CDC) en septiembre de 1987 en la definición revisada de SIDA (8) y se define por una pérdida de peso de al menos un 10%, con fiebre crónica, debilidad o diarrea en ausencia de otras enfermedades relacionadas que puedan contribuir al bajo peso. La detección de estos síntomas junto con la presencia de anticuerpos VIH es suficiente para diagnosticar el SIDA (9).

DISFUNCIONES EN EL PACIENTE CON SIDA

1. **Alteraciones endocrinológicas.** Este tipo de alteraciones sucede por diferentes mecanismos fisiopatológicos, y entre las posibles causas se encuentran alteraciones nutricionales graves que son capaces de modificar la funcionalidad de los diferentes ejes glandulares (1). Otras causas son debidas generalmente a las infecciones oportunistas, infiltraciones tumorales, efectos secundarios del tratamiento o a la infección VIH por sí misma (10).

Función hipotálamo-hipofisaria. Se desconoce la prevalencia de su alteración en pacientes VIH. Se han comunicado casos clínicos con niveles elevados de hormona estimulante de melanocitos (MSH), hormona de crecimiento (GH) y prolactina (PRL).

Función tiroidea. Las alteraciones en este sistema son muy variadas. No se debe ignorar que determinados fármacos interaccionan en el metabolismo de estas hormonas (por ejemplo, rifampicina).

Función suprarrenal. Es la función más estudiada junto con la gonadal. Entre las posibles causas de este tipo de alteración se encuentran el citomegalovirus, el sarcoma de Kaposi (11, 12) y determinados medicamentos como los imidazoles y la rifampicina (1). Se ha especulado también con una etiología autoinmune (13) y con la existencia de un síndrome de resistencia periférica al cortisol y una respuesta al estrés agudo y crónico producido por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (1).

Función gonadal. El hipogonadismo es el trastorno endocrinológico mejor conocido y más prevalente en los pacientes VIH+. En el origen de las alteraciones de esta función se encuentran los tratamientos (dihidroxi-proximetil-guanina, imidazoles), alteraciones histológicas, malnutrición y el estrés. La deficiencia en micronutrientes como el cinc se relaciona con el descenso en los niveles de testosterona (14). Además, la secreción de citoquinas como la interleuquina 1 inhibe la esteroidogénesis (1).

2. **Alteraciones metabólicas y nutricionales.** *Metabolismo hidrocarbonado:* es la menos estudiada (1). Se recogen datos tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia (15-17). Es posible que los fármacos (pentamidina, sulfametoxazol, acetato de megestrol), los microorganismos y los tumores estén directamente impli-

cados. Tres factores pueden jugar un papel importante en el origen de esta alteración: el aumento del aclaramiento de insulina, cambios en la sensibilidad de los tejidos periféricos en su respuesta a la insulina y mecanismos de resistencia periférica. También se han implicado las citoquinas por su actividad lesiva sobre las células beta (18, 19).

Metabolismo lipídico. El perfil lipídico en pacientes VIH+ se caracteriza por un nivel de colesterol total bajo (20, 21) y niveles de triglicéridos altos (1). Se ignora qué mecanismos producen estos cambios, y se ha especulado con la intervención de las citoquinas (22, 23-25).

Metabolismo proteico. Va íntimamente ligado al balance energético. El catabolismo proteico está aumentado en los pacientes VIH+, independientemente de la ingesta calórica (1). Kotler et al (26, 27) observaron con técnicas de medición de potasio corporal que en pacientes VIH+ se produce una pérdida de masa celular corporal (MCC) que incluye músculo y vísceras y que involucra a la masa magra y a la masa corporal libre de grasa (28). En algunos pacientes la pérdida de masa corporal libre de grasa puede ser ocultada por un incremento en el fluido extracelular (29) y, por tanto, esta pérdida pasa desapercibida cuando se utiliza sólo la medición de los parámetros antropométricos clásicos, infravalorándose entonces la situación real del paciente malnutrido (28).

La malnutrición calórico-proteica característica del SIDA conduce además a alteraciones en el sistema inmune, así, por ejemplo, las células CD4 se afectan más severamente que las células CD8 e, «in vitro», las respuestas mitogénicas de los linfocitos a la fitohemaglutinina (PHA) y concavalina A (Con A), estimuladores de la mitogenogénesis, pueden descender bruscamente. Estas alteraciones pueden revertir con una mejora en el estado nutricional (30).

Metabolismo iónico y micronutrientes. La malnutrición energético-proteica se asocia a la depleción tanto de micronutrientes como de macronutrientes. En estudios hechos en pacientes VIH+ se vio que los niveles de cinc, vitaminas B₆ y B₁₂, cobre y selenio se encontraban disminuidos (31, 32).

La alteración más frecuente en el metabolismo iónico es la hiponatremia, que aparece aproximadamente en un 75% de los pacientes. La hipo e hipercalcemia también son frecuentes, sobre todo la primera, y se atribuyen, entre otras causas, al uso de determinados fármacos como la anfotericina B y los aminoglucósidos. También han sido descritos casos de hipo e hipercaliemia (1).

PATOGENIA

Los mecanismos por los que se produce el peso bajo en el SIDA no han sido claramente establecidos. Como sucede en la caquexia del cáncer, la etiología parece ser multifactorial (28).

La caquexia es un problema común en pacientes infectados y condiciona un pronóstico pobre, aunque la prevalencia exacta del bajo peso asociado con el virus VIH es desconocida (33).

El término caquexia se utiliza en muchas ocasiones como sinónimo de ayuno, aunque expresa situaciones clínicas diferentes. La caquexia está motivada por causas endógenas [interleuquinas 1 y 6 (IL 1 y IL 6), factor de necrosis tumoral (TNF), interferón alfa, y su signo clave es la desproporcionada pérdida de masa negra. En la caquexia, a diferencia del ayuno, el «turnover» proteico está aumentado, relacionándose con niveles elevados de citoquinas. Estas alteraciones no se resuelven sólo con renutrición como ocurre con el ayuno.

Los factores que pueden contribuir a la emaciación observada en la infección por VIH incluyen: malabsorción, diarrea, descenso del aporte calórico, infecciones o enfermedades neoplásicas que afectan al tracto gastrointestinal e incrementos en los requerimientos calóricos por fiebre, infección y estado hipermetabólico (34). Se pueden resumir en dos grupos:

1. *Factores que disminuyen el consumo y aprovechamiento de nutrientes.* Está ampliamente aceptado que la **anorexia** es el que más contribuye a la emaciación en la infección por VIH (3). Es una de las consecuencias inevitables de la actividad aumentada de los citoquinas (35). Los niveles de interferón alfa, que están crónicamente elevados en estos pacientes, y los niveles de TNF, IL 1 y citoquinas relacionadas están probablemente incrementados durante las infecciones secundarias y la sinergia entre estos mediadores puede acelerar el proceso de adelgazamiento.

Determinados **impedimentos mecánicos** como los problemas orofaríngeos y/o esofágicos pueden provocar una disminución involuntaria de la ingesta. La candidiasis oral y esofágica puede que sea la causa más común de disfagia en la enfermedad del SIDA, aunque ocasionalmente se trata de un efecto secundario a algunos fármacos usados en su tratamiento (37). Las **náuseas y los vómitos** pueden causar un rechazo de la comida y suelen presentarse en complicaciones infecciosas, obstrucciones motivadas por tumores o tratamientos medicamentosos. El cotrimoxazol utilizado en la neumonía por *Pneumocystis carinii* es una causa frecuente de náuseas (37).

La **diarrea** aparece al menos en el 50% de los pacientes con infección por VIH y a menudo se acompaña de peso bajo, malnutrición y malestar, es difícil de tratar y contribuye al deterioro de los pacientes. En algunos casos la muerte se produce por la deshidratación causada por una diarrea profusa (3). Otra consecuencia de la diarrea es que disminuye la ingesta de comida, ya sea porque los pacientes prueban a reducir las deposiciones fecales mediante la restricción de la comida o porque hay supresión específica del apetito como respuesta a la presencia de nutrientes inabsorbibles en el intestino bajo (37). Algunos de los síndromes diarreicos en el SIDA pueden ser debidos a infiltraciones del intestino por VIH. Ullrich et al (3) han sugerido que el VIH puede causar un defecto en la maduración del enterocito.

El desarrollo de edema mucoso en el tracto gastrointestinal asociado al descenso de albúmina en pacientes enfermos críticos puede posteriormente empeorar la absorción. El descenso en el aporte oral condiciona una disminución de la secreción de enzimas pancreáticas y

de la actividad enzimática del borde en cepillo intestinal (3).

Ciertos **factores psicosociales** como la ansiedad y la depresión contribuyen a una falta en la ingesta de alimentos y los pacientes caen en una debilidad que les ocasiona dificultades para comprar y preparar comidas (37).

2. *Factores que producen un aumento en el gasto energético.* El perfil metabólico de los pacientes con SIDA varía según la situación clínica.

a) En pacientes con enfermedad aguda sistémica, Kotler et al (38) han encontrado incrementos en los ritmos metabólicos de un 20-60% sobre los valores esperados. Otros estudios han sugerido que el hipermetabolismo contribuye de forma importante a la emaciación (3).

Los procesos que conducen al hipermetabolismo son **ciclos fútiles** que dan lugar a un uso inapropiado de los sustratos y a la falta de acoplamiento de los procesos enzimáticos en la formación de energía (7).

El nivel de gasto energético basal está elevado tempranamente en el curso de la infección por VIH y se incrementa posteriormente en la fase de SIDA (7). Está elevado incluso en pacientes asintomáticos con niveles normales de CD4 (39), lo que sugiere que el sistema inmune está respondiendo a la infección por VIH incluso cuando el virus parece estar latente. Ciertas infecciones secundarias como *Mycobacterium avium* pueden inducir un gasto energético basal elevado (40).

Durante períodos estables el balance nitrogenado no es marcadamente negativo, pero el descenso en la síntesis proteica puede ser una dificultad para mantener la masa muscular magra o recuperarla después de una bajada de peso acelerada; hay datos que sugieren que la ruptura acelerada de proteínas y el balance de nitrógeno negativo se producen en pacientes con SIDA cuando tienen infecciones secundarias.

La síntesis hepática de ácidos grasos está incrementada, así como los niveles circulantes de ácidos grasos libres, sugiriendo que la lipólisis incrementada puede contribuir a la producción de lipoproteínas de muy baja densidad.

En pacientes con SIDA se ha visto que los niveles elevados de TNF movilizan los ácidos grasos libres por estimulación de la lipólisis periférica. Estos ácidos grasos son reesterificados posteriormente a triglicéridos en el hígado y entran a formar parte de ciclos fútiles (7).

Se desconoce si el interferón alfa induce directamente la hipertrigliceridemia o si es un marcador de la activación del sistema inmune y de la producción de otras citoquinas. No obstante, el tratamiento de la infección por VIH con antirretrovirales reduce los niveles de interferón alfa y de triglicéridos (41).

b) La termogénesis dietaria postprandial es la suma del gasto debido a la actividad muscular necesaria para la ingestión y el gasto debido al efecto térmico de la comida.

Poizot-Martin et al (4) muestran que la termogénesis dietaria está incrementada en pacientes VIH+, incluso cuando no se detectan cambios en el estado nutricional. En los pacientes seropositivos que tienen pérdida de peso, la termogénesis dietaria es menos elevada, pero significativamente más alta que en los controles.

Las alteraciones en el metabolismo son causadas probablemente por el virus; sin embargo, aunque el

mecanismo exacto no está claro, parece que la producción inapropiada y continua de factores hormonales y/o humorales podría explicar el incremento de la termogénesis dietaria, en particular de la IL-1, IL-6 y TNF, citoquinas implicadas en el metabolismo intermedio (42-44).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El adelgazamiento en la infección por VIH está caracterizado por una pérdida de la masa celular del cuerpo, por lo que la finalidad del tratamiento es incrementar el aporte de energía con suplementos parenterales o enterales mediante el tratamiento con estimulantes del apetito como el acetato de megestrol (2), tratando la infección subyacente con agentes antirretrovirales u otros agentes antimicrobianos específicos (10). En cualquier caso lo importante es identificar cuáles son las situaciones de riesgo para que se desarrolle la malnutrición y así poder prevenirlas y tratarlas:

1. *Tratamiento de la infección por VIH y de las infecciones asociadas.* Hay datos en la literatura de cómo la terapia antiviral específica produce una mejora en el peso (40). Se ha comunicado que el uso de zidovudina en el tratamiento de la infección por VIH produce una mejora del apetito durante las primeras seis a ocho semanas de tratamiento, con una ganancia de peso de hasta 2,2 kg (3).

2. *Identificación y tratamiento de las causas de la malnutrición.* La anorexia es una de las causas y los fármacos que destacan por su eficacia son el dronabinol y el acetato de megestrol. Si se considera la participación de las citoquinas en el desarrollo de la anorexia es posible que dentro de unos años se pueda establecer tratamientos antiinflamatorios no esteroideos para el control de la anorexia de los pacientes VIH+ (28). Varios agentes, incluyendo esteroides, ciproheptadina, hidrazina y marihuana, se han utilizado en el intento de revertir la caquexia del cáncer. Con excepción de la marihuana, que está actualmente en estudio y es punto de controversia en cuanto a su comercialización legal con fines terapéuticos (45, 46), son escasos los datos respecto al resto de estos fármacos en el tratamiento de la caquexia en los VIH+ (3).

3. *Establecimiento de un soporte nutricional adecuado.* Es importante proporcionar un soporte nutricional adecuado, que se inicia con la información a los pacientes de las recomendaciones dietéticas en relación con la alimentación adecuada que deben realizar, antes de tener que utilizar otras medidas más sofisticadas como la nutrición artificial enteral y/o parenteral (28). El consejo profesional para llevar una dieta adecuada en individuos infectados por el virus VIH está basado en evitar deficiencias nutricionales y toxicidades, mantener el peso corporal y evitar comidas y bebidas que pudieran estar desaconsejadas (37). En el diseño de las dietas enterales se debe considerar la presencia de nutrientes específicos inmunomoduladores que ya han demostrado su eficacia en el estrés, inmunonutrientes entre los que hay que mencionar a nucleótidos, arginina, glutamina, ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3 y

omega 6, ácidos grasos de cadena corta, cinc y antioxidantes como el selenio y las vitaminas E, A y C (28).

4. *Otras estrategias terapéuticas* son la hormona de crecimiento recombinante (47), anabolizantes hormonales como el enantato de testosterona y la norandronalona que en pacientes VIH+ con hipogonadismo han demostrado su eficacia produciendo una ganancia de peso (48, 49), así como programas de ejercicio físico (47). Estudios de Spence han demostrado que el ejercicio muscular aumenta y favorece la funcionalidad y condiciona una ganancia progresiva de peso (47).

Hormona de crecimiento

Se ha postulado, basándose en estudios en animales, que la infección por el virus puede conducir a una depleción selectiva de los adenopituitarios productores de GH, aunque este hecho no está del todo aclarado (10). La prevalencia de deficiencia en GH no se conoce (50), ya que los síntomas de pérdida de masa muscular y cansancio pueden ser atribuidos al VIH o las infecciones oportunistas (10). El TNF- α (una citoquina producida por los macrófagos) inhibe la liberación de GH en cultivos de células pituitarias de rata. En la infección por VIH se produce un aumento de citoquinas que contribuye a la deficiencia de GH (10).

Estudios recientes han demostrado que la GH juega un papel importante en el mantenimiento y aumento de los linfocitos T (10) y además la deficiencia de hormonas puede predisponer a los pacientes con SIDA a la infección por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* y *Aspergillus* spp por su influencia en la función de los fagocitos mononucleares (51).

Se ha demostrado que el tratamiento con GH humana mejora el balance nitrogenado en una variedad de estados catabólicos. Varios de los efectos biológicos de la GH están mediados por el factor 1 de crecimiento tipo insulínico (IGF-1); ambos tienen efecto estimulante del sistema inmune y por ello pueden tener un beneficio tanto inmunológico como nutricional en pacientes infectados por el VIH (52). Sin embargo, a causa de la infección grave (53) y la malnutrición (54) se produce una resistencia parcial a la GH y los pacientes con caquexia asociada al SIDA pueden tener disminuida la respuesta al tratamiento con GH, lo que sugiere que la gravedad incrementada de la caquexia puede estar asociada con una resistencia progresiva a la GH (52). Sin embargo, la administración del IGF-1 a bajas dosis evita esta resistencia y produce un efecto anabólico transitorio. Steven et al (52) plantearon la hipótesis de que el tratamiento con IGF-1 podría producir efectos anabólicos en pacientes con caquexia asociada a SIDA con resistencia a la GH. La administración de una dosis única de GH a 21 pacientes con SIDA comparados con 23 controles produjo un incremento más pequeño en el IGF-1 circulante del primer grupo (141 ± 15 frente a 194 ± 15 $\mu\text{g/l}$; $p < 0,02$), indicando una resistencia parcial a la GH. La administración de dosis altas y bajas dosis de IGF-1 recombinante por vía intravenosa durante días sucesivos produjo una retención de nitrógeno en ambos grupos (con bajas dosis, $15,42 \pm 6,39$ g, y

con altas dosis, $3,62 \pm 4,15$ g), pero el incremento sólo era significativo para el grupo tratado con dosis bajas excepto en los tres últimos días. Como el balance de nitrógeno y el *turnover* de proteínas durante estos tres últimos días de tratamiento no variaban con respecto a los valores basales se confirma la naturaleza transitoria de la respuesta anabólica (52).

La determinación de las modificaciones en el régimen de administración de IGF-1, así como la coadministración con GH, pueden evitar la resistencia a la IGF-1 o si la resistencia a ésta es un hecho inherente al metabolismo alterado que acompaña a la infección por VIH está pendiente de futuros estudios (52).

En un estudio realizado por Mulligan et al (2) con seis varones VIH+ con una pérdida de peso de alrededor del 19% y seis controles sanos con peso estable, alimentados con una dieta constante, se demostró que tras períodos de tratamiento de siete días con rhGH (hormona de crecimiento recombinante) a dosis de 0,1 mg/kg/día se producía una ganancia de peso corporal temprana y de forma progresiva ($2,0 \pm 0,3$ y $1,6 \pm 0,2$ kg en VIH+ y sanos, respectivamente). La excreción de nitrógeno urinario descendía en ambos grupos y el gasto energético basal se incrementaba en un 7,5%. La oxidación proteica disminuía mientras que la oxidación lipídica aumentaba ligeramente. El tratamiento con rhGH durante un período de tiempo corto aumentaba el anabolismo proteico y la oxidación lipídica.

No se detectaron efectos adversos durante el tratamiento con rhGH a corto plazo. Es posible que se produzcan complicaciones como la exacerbación de la hiperlipidemia con un tratamiento prolongado. Actualmente se está estudiando la seguridad y la eficacia del tratamiento de la emaciación en pacientes VIH+ con rhGH crónica con la coadministración crónica de IGF-1 mediante un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo (2).

Acetato de megestrol

El acetato de megestrol (Am) es una hormona gonadal (55) derivada de la progesterona utilizada como tratamiento específico en el cáncer de mama, observándose como efecto secundario que estimulaba el apetito en las pacientes tratadas (28). El Am fue designado en 1988 como fármaco huérfano* para la indicación de la emaciación relacionada con el SIDA. En febrero de 1993 el Comité Consultivo de Medicamentos Antivirales de la Food and Drug Administration (FDA) aprobaba el Am para el tratamiento de la anorexia, caquexia o bajo peso en pacientes con SIDA avanzado. Está presente la controversia en la alta incidencia de muerte en pacientes tratados con Am, así como en el escaso número de mujeres incluidas en los estudios realizados y por tanto el comité advierte que los resultados de los

estudios de eficacia y seguridad no deben extrapolarse a las mujeres (56).

Las hormonas gonadales afectan a la conducta y se producen variaciones en la ingestas durante las diferentes fases del ciclo menstrual (57). El pico de estrógenos en la mitad del ciclo está asociado con un descenso en el aporte calórico, mientras que la fase postovulatoria durante la cual están incrementados los niveles de progesterona está caracterizado por incrementos en el aporte calórico (58).

Parece probable que los efectos sobre la conducta y el metabolismo sean múltiples y que estén interrelacionados y que los mecanismos de ganancia de peso sean multifactoriales y no exclusivamente debidos a un incremento primario en el aporte de comida o en el apetito (58).

El sorprendente aumento del apetito y ganancia de peso observado en pacientes con cáncer de mama tratado con altas dosis de Am (480 a 1.600 mg/día) constituyen la justificación de varios ensayos aleatorizados y controlados con placebo (59-62).

En un estudio piloto con 22 pacientes VIH+ con pérdida de más del 10% de su peso corporal, 21 de ellos diagnosticados de SIDA y todos con tratamiento previo con zidovudina, se instauró tratamiento con 80 mg de Am oral cuatro veces al día. Si al cabo de doce semanas no se apreciaba incremento en el peso la dosis se subía a 140 mg, controlándose de forma particular la aparición de edema periférico, apetito, peso, función sexual, sentido de bienestar y la aparición de enfermedad tromboembólica. Los resultados mostraron que desde la semana 2 a la 72 ganaron peso 21 de los 22 pacientes; nueve (41%) al menos 9 kg y 10 (45%) entre 4,5 y 9,0 kg, con una ganancia promedio de 7,3 kg y un tiempo medio de catorce semanas, precisando tres pacientes escalonamiento de dosis. El tratamiento fue bien tolerado y no hubo evidencia clínica de que la retención de fluido jugara un papel significativo en la ganancia de peso observado (34).

Se han descrito pocos efectos adversos atribuibles al Am (9); sin embargo, su uso todavía no se ha generalizado debido a que puede provocar la aparición de trombosis venosa, hipertensión arterial y accidente vascular cerebral (63). La dosis óptima de Am para inducir el apetito y la ganancia de peso es desconocido (58), recomendándose 800 mg/día, aunque en estudios clínicos se ha observado que dosis entre 400 y 800 mg/día producen una ganancia de peso significativa (9).

El Am presenta una buena absorción por vía oral y la curva de concentración en plasma parece ser bifásica, con una semivida lenta de eliminación de quince a veinte horas (64). Diversos ensayos clínicos han intentado determinar la dosis óptima y la relación dosis-respuesta (58), siendo todavía necesarios estudios posteriores para aclarar el mecanismo de estimulación del apetito y de ganancia de peso en pacientes que reciban Am (34).

Dronabinol

El dronabinol es el mayor componente psicoactivo de la marihuana (28) y una forma sintética del delta-9-tetrahidrocannabinol (66) que se vió estimulaba el apetito (9). La FDA aprobó la utilización del dronabinol

* En octubre de 1984 en el Acta de Medicamentos Huérfanos se definían medicamentos huérfanos como aquellos utilizados para el tratamiento de enfermedades raras o condiciones en las que «afecta a menos de 200.000 personas en EE. UU. o afecta a más de 200.000 personas en EE. UU. y no hay ninguna expectativa razonable de que el coste de desarrollo y fabricación en EE. UU. de tales fármacos para semejante enfermedad o condición sea recuperada con las ventas en EE. UU. (65).

para el tratamiento de la anorexia asociada a pérdida de peso en pacientes con SIDA el 22 de diciembre de 1992, estando en estudio para el tratamiento de la anorexia relacionada con enfermedades crónicas (9).

En un estudio piloto hecho por Plasse et al (66) y Gorter et al (67) se trataba inicialmente con dronabinol 2,5 mg a 12 pacientes con SIDA homosexuales con síndrome de emaciación tres veces al día. Las dosis se ajustaron para optimizar el tratamiento, quedando en un intervalo de 2,5 mg dos veces al día hasta 5 mg cuatro veces al día. Los pacientes fueron tratados durante una duración media de doce semanas (intervalo de cuatro a veinte). Nueve pacientes respondieron al tratamiento, siete ganaron peso y dos bajaron de peso a un ritmo menor que antes de iniciar el tratamiento y otros dos no se evaluaron ya que fallecieron antes de finalizar el estudio. Un paciente continuó bajando de peso a pesar de aumentar la dosis de dronabinol.

En los tres meses que precedieron al estudio la media basal en el cambio de peso para los 10 pacientes evaluables era de -0,93 kg/mes (intervalo de -4,59 a +0,18). Durante el estudio se produjo una media de ganancia de peso de 0,54 kg/mes (intervalo de -1,17 a +5,79). La diferencia media entre los valores de tratamiento y los basales fue significativo ($p = 0,01$), con un incremento de peso de 1,92 kg/mes (intervalo de -0,66 a +10,38).

La adición de dronabinol a un régimen de tratamiento que incluye zidovudina puede mejorar la ganancia de peso. En otro estudio piloto realizado por Gorter et al (67), seis pacientes con emaciación relacionada con el VIH respondieron con un incremento medio en el peso de 2,06 kg/mes cuando el dronabinol se adicionó concomitantemente con zidovudina en comparación con un incremento medio de 1,54 kg/mes en cuatro pacientes a los que se administró sólo dronabinol.

La dosis recomendada por la FDA es de 2,5 mg dos veces al día antes de la comida y de la cena, observándose un incremento en el apetito estadísticamente significativo, pero no así en el incremento de peso; por tanto, la eficacia del dronabinol para revertir el proceso de emaciación en el paciente con SIDA está todavía por determinar, ya que un incremento en el apetito no se corresponde necesariamente con un incremento en la masa celular corporal (9).

Los efectos secundarios con este tratamiento son mínimos; los pacientes con emaciación relacionada con el SIDA o con náuseas asociadas con quimioterapia se quejan principalmente de sedación moderada o media, euforia y vértigo, síntomas que se resuelven en horas tras interrumpir la administración de dronabinol.

En los estudios hechos con dronabinol faltan medidas antropométricas y controles de potasio corporal total que constaten la eficacia del tratamiento en relación con la masa celular corporal. Puede que sean necesarios tratamientos prolongados con dronabinol, más de seis semanas, antes que pueda observarse una ganancia de peso (9).

Nutrición enteral y parenteral

Se han propuesto líneas específicas para determinar la fórmula adecuada para la nutrición enteral en pacientes

con SIDA. Se han usado proteínas de bajo peso molecular (menos de 500 dalton) en forma de aminoácidos libres o polipéptidos para favorecer la digestión y asegurar una mejor absorción en el tracto gastrointestinal (9).

El contenido en grasas será reducido para no superar el 3% del aporte total calórico, ya que puede dar lugar a complicaciones potenciales como malabsorción o diarrea. También podrían ser incluidos suplementos vitamínicos, minerales y oligoelementos (incluyendo selenio y cobre).

Es importante valorar la suplementación de la alimentación enteral mediante nucleótidos y aminoácidos como la glutamina y la arginina (68) debido a los últimos estudios realizados sobre estos nutrientes, así se sabe que la arginina mejora los mecanismos del sistema celular inmune, sobre todo de las células T, y tiene efecto preventivo de la inmunosupresión provocada por la malnutrición calórico-proteica. En el caso de la glutamina se trata de un aminoácido precursor para la síntesis de proteínas, nucleótidos y otras moléculas biológicas, además de ser importante para el mantenimiento del tejido linfoide asociado al intestino y la síntesis de inmunoglobulina A secretora. Se considera la glutamina como un nutriente esencial, ya que en enfermedades catabólicas y estresantes disminuye su concentración y su metabolismo está incrementado (62).

La fórmula enteral convendría que estuviese libre de lactosa para minimizar el riesgo de complicaciones por intolerancia (9).

Los requerimientos proteicos y calóricos normales para pacientes con SIDA son mayores a los de la población general: 35-40 kcal/kg/día y 2,0-2,5 g de proteínas/kg/día (69).

La nutrición enteral es importante para asegurar una adecuada nutrición cuando la malabsorción contribuye al síndrome de emaciación del paciente VIH+. No necesariamente incrementa el peso y es más efectiva en desórdenes de emaciación relacionados con el VIH en los que esté involucrada la malabsorción que en otras condiciones no malaabsortivas (9).

Hickey, de la Universidad de California en San Francisco (69), preconiza el uso de nutrición parenteral en el tratamiento del síndrome de emaciación de pacientes VIH+; sin embargo, hay pocos estudios publicados sobre esta modalidad de tratamiento. Este período corto de tiempo permite al intestino descansar durante el tiempo necesario para el tratamiento de una infección intestinal subyacente (9); además, la nutrición parenteral puede mejorar el estado inmune de pacientes con SIDA no sólo por proporcionar soporte proteico y energético, sino también por la modificación del aminograma y por la compensación de la pérdida de oligoelementos (30).

En estos pacientes la nutrición parenteral se suele administrar por vía periférica si la duración es inferior a diez días y por vía central cuando es superior a diez días. En la mayoría de los casos se utiliza sólo en tratamientos a corto plazo (menos de diez días) y tiene como objetivo la vuelta a la nutrición enteral (9).

Sólo en circunstancias especiales está indicada la nutrición parenteral a largo plazo para el síndrome de emaciación del paciente con SIDA, como en el caso de

diarrea grave causada por una infección (por ejemplo, criptosporidiasis) o cuando sea de etiología desconocida refractaria a agentes antidiarreicos u otros fármacos, cuando el paciente presenta obstrucción mecánica del intestino y cuando los pacientes con SIDA no toleran la nutrición enteral. No obstante, no debe mantenerse durante más de tres meses, ya que períodos superiores están en controversia desde el punto de vista ético y económico (69).

La nutrición parenteral con lípidos es importante no sólo por el aporte calórico, sino también por su potencial capacidad inmunomoduladora, ya que se ha sugerido que las emulsiones grasas intravenosas (precursores de prostaglandinas) pueden afectar dependiendo de su ritmo de administración a la proliferación linfocítica mitógeno-inducida y pueden tener también efectos antiinflamatorios (30). Además, la inmunidad celular dañada se ha relacionado con la depleción de ácidos grasos (70). La membrana rígida del VIH es extremadamente rica en colesterol y la modificación de la composición de la membrana celular por varios fármacos puede alterar la infectividad viral, concretamente las emulsiones grasas ricas en fosfolípidos incrementan su capacidad para extraer colesterol a partir de las estructuras mencionadas (30).

La nutrición parenteral con lípidos utilizada durante un período superior a dos meses mejoró las respuestas mitogénicas linfocíticas a PHA y Con A (estimulantes de la mitogenogénesis). Las discrepancias observadas entre los distintos estudios sobre los efectos de los lípidos están probablemente relacionadas con el ritmo de administración de los mismos, las enfermedades subyacentes y los múltiples y variados efectos de los distintos componentes de la solución lipídica, concretamente los aportes altos de colesterol, ácidos grasos saturados o poliinsaturados pueden estar asociados con un empeoramiento de la función linfocítica y granulocítica. En general, una pauta de lípidos de 1,5 kg/día (administrada durante un período de diez a doce horas) es probable que no comprometa la función inmune. Hay datos de empeoramiento de dicha función con ritmos de infusión muy superiores.

La carencia de un grupo control en los estudios de Singer et al (30) impide confirmar la eficacia de la nutrición parenteral basada en lípidos en comparación con otros substratos.

Otros estudios demuestran que las emulsiones grasas intravenosas pueden empeorar la función inmune a través de la acumulación de glóbulos grasos en el sistema reticuloendotelial y pueden inhibir la inmunidad mediada por células (71-74).

CONCLUSIÓN

El mecanismo por el que se produce la emaciación en los pacientes infectados por el VIH está todavía por aclarar totalmente, aunque el tratamiento de la infección VIH y de las infecciones oportunistas ha conducido a una mejora en el peso.

El acetato de megestrol y el dronabinol son los únicos fármacos que han mostrado beneficio manifiesto en

el tratamiento de la anorexia y caquexia de los pacientes con SIDA, si bien el aumento del apetito no siempre conduce a un incremento en el peso corporal.

Las alteraciones intestinales y la presencia de la emaciación que desarrollan estos pacientes durante la progresión de la enfermedad obliga de forma prioritaria a establecer estrategias de soporte nutricional.

Se necesitan nuevos estudios para comprobar el impacto de la mejoría del estado nutricional sobre la función inmune, el riesgo de infección y la supervivencia en personas con infección por VIH.

Quedan preguntas todavía por contestar, tales como: ¿algún nutriente es capaz de interferir en el genoma del VIH?, o ¿qué diferencias pueden existir en la respuesta de la conservación de la masa magra con las fórmulas enterales estándar o las especialmente elaboradas considerando nutrientes específicos?, o ¿cómo se puede modular la respuesta de las citoquinas para retrasar el proceso de emaciación en el huésped?

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez J. Alteraciones endocrinológicas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1994;194:352-60.
2. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MJ, Neese RA, Schambelan M. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:956-62.
3. Von Roenn JH, Roth EL, Craig R. HIV-related cachexia potential mechanism and treatment. *Oncology* 1992;(suppl 2):50-4.
4. Poizot-Martín I, Benourine K, Boulet PP, Badetti C, Trainer M, et al. Diet-induced thermogenesis in HIV infection. *AIDS* 1994;8:501-4.
5. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-37.
6. Kotler DP, Warg J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1255-65.
7. Grunfeld C, Kenneth R, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995;327:329-37.
8. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36(suppl 1):3S-14S.
9. Schroeder DJ, Hart LL, Lynch SS. Drug information analysis service: treatment for HIV wasting syndrome. *Ann Pharmacother* 1994;28:595-7.
10. Ng TTC, O'Connell IPM, Wilkins EGL. Growth hormone deficiency coupled with hypogonadism in AIDS. *Clin Endocrinol* 1994;41:689-94.
11. Welch K, Frinkbeiner W, Alpers CHE, Blumenfeld W, Davis RL, Smuckler EA, Beckstead JH. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:1152-9.
12. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot AG. Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet* 1988;1:881.
13. Kopelman RG, Zolla-Parner S. Associated of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 1988;84:82-8.

14. Woolf PA, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonotropic hypogonadismo caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:444-50.
15. 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; 116:53-4.
16. Vendrell J, Nubiola A, Goday A, Bosch X, Muñoz A, Esmatjes E, Gomis R. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987;2:1212.
17. Torre O, Montanari M, Fiori GP, Dietz A, Sampietro C. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987;2:1212-3.
18. Bendtzen K, Mandrup-Poulsen T, et al. Cytotoxicity human pl 7 interleukin-1 for pancreatic islet of Langerhans. *Science* 1985;232:1545-7.
19. Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, et al. Affinity-purified human interleukin 1 is cytotoxic to isolated islet of Langerhans. *Diabetology* 1986;29:63-7.
20. Christeff N, Gharakhanian S, Dadoun Thobie N, Rezenbaum W, Nunez E. Lipid variations indifferent stages of HIV infection. VII International Congress of AIDS [Abst WB 2138]. Florence; 1991.
21. Grunfeld C, Kotler DP, Hamades R, Tienney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
22. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-85.
23. Beutler B. Los factores de necrosis tumoral: caquectina y linfotoxina. *Hospital Practice* 1990;50:59-75.
24. Beutler B. The presence of cachectin/tumor necrosis factor in human disease states. *Am J Med* 1988;85: 287-8.
25. Balkwill F, Burke F, Talbot D, et al. Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987;28:1229-32.
26. Kotler D, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutrition* 1985;42: 1255-65.
27. Kotler D, Tierney A, Dilmanian F, et al. Correlation between losses of total body potassium (TBK) and nitrogen (TBN) in patients with AIDS. VII International Congress of AIDS [Abst W 2022]. Florence; 1991.
28. Álvarez J. Wasting syndrome. Síndrome de inanición en pacientes con infección por VIH. *Rev Clín Esp* 1996;196:33-8.
29. Kotler DP, Wang J, Pierson R. Studies of body composition in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1255-65.
30. Singer P, Rubinstein A, Askanazi J, et al. Clinical and immunologic effects of lipid-based parenteral nutrition in AIDS. *JPEN* 1992;16:165-7.
31. Miján A. Nutrición VIH y SIDA. En: García Luna PP, ed. *Introducción a la nutrición clínica y dietética*. Junta de Andalucía: Consejería de Salud; 1990:149-63.
32. Baun Marianna K, Beach R, Montero-Atienza E, et al. Predictors of change in immune function: longitudinal analysis of nutritional and immune status in early HIV 1 infections VII International Congress of AIDS [Abst MC 3127]. Florence; 1991.
33. Chlebowski R. Significance of altered nutritional status in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Nutr Cancer* 1985;85-91.
34. Von Roenn JH, Murphy RL, Wegener N. Megestrol acetate for treatment of anorexia and cachexia associated with human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 1990;17(suppl 9):13-6.
35. Grimble RF. Cytokines: their relevance to nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:217-30.
36. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alfa levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;90:154-62.
37. Summerbell C. Nutrition and HIV infection. *Practitioner* 1994;238:558-62.
38. Kotler DP, Tierney AR, Brenner SK, et al. Preservation of short-term energy balance in clinically stable AIDS patients. *Am J Clin Nutr* 1991;51:17-23.
39. Hommes MJT, Romjin JA, Ender E, Sanerwein HP. Resting energy expenditure and substrate oxidation in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic man: HIV affects host metabolism in the early asymptomatic stage. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:311-5.
40. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-37.
41. Mildvan D, Machado SG, Wilets J, Grossberg SE. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet* 1992;333:453-6.
42. Johnstone BJ, Klasing KC. Aspects nutritionnels des cytokines leucocytaires (in French). *Nutr Clin Metabol* 1990;4:7-29.
43. Molina JM, Scadden DT, Byrn R, Dinarello CA, Groopman JE. Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta by monocytic cells infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Invest* 1989;84:733-7.
44. Nakajima K, Martínez-Maza O, Hirano T, et al. Induction of ILB (B-cell stimulatory factor 2 IFN) production by HIV. *J Immunol* 1989;142:531-6.
45. Grinspoon L, Bakalar JB, Doblin R, Marijuana, the AIDS wasting syndrome and the US Government. *N Engl J Med* 1995;333:670-1.
46. Landis NT. California, Arizona laws permit medical use of marijuana (news). *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:126-32.
47. Spence DW, Galantino MLA, Mossberg K, Zimmerman SO. Progressive resistance: effect on muscle function and antropometry of a selected AIDS population. *Arch Phys Med Rehab* 1990;71:644-8.
48. Fraser IS, Siddall V, Wilkins EGL. Testosterone replacement therapy in hypogonadal HIV positive with wasting. International Conference Nutrition and HIV Infection [Abst 0.037]. Cannes; 1995.
49. Gold J, High H, Michelmore H, et al. The effect of the anabolic steroid, nandrolone decanoate (decadurabolin) on lean body mass and quality of life in HIV positive men. International Conference Nutrition and HIV infection [Abst 0038]. Cannes; 1995.
50. Raffi F, Brissean JM, Planchon B, Remi JP, Barrier JH, Grollean JY. Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991;5:729-34.
51. Edwards CK, Ghiasuddin JM, Schepper JM, Yungen LM, Kelley KW. A newly defined property of somatotropin: priming of macrophages for production of superoxide anion. *Science* 1988;239:769-71.

52. Lieberman SA, Butterfield GE, Harrison D, Hoffman RR. Anabolic effects of recombinant insulin-growth factor I in cachectic patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:404-10.
53. Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA. Insulin-like growth factor 1 production is inhibited in human sepsis. *Arch Surg* 1988;123:1409-14.
54. Hintz RL, Suskind R, Amatayakul K, Thanangkul O, Olson R. Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition. *J Pediatr* 1978;92:153-6.
55. Canetta R, Florentine S, Hunter H, et al. Megestrol acetate. *Cancer Treat Rev* 1983;10:141-57.
56. Food and Drug Administration. Bristol-Myers Squibbs megace for AIDS-related weight loss recommended for approval in split vote: mortality use in women questioned by advisory committee. *FDC Rep* 1993;22:13-4.
57. Lyons PM, Truswell AS, Mira M, et al. Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1164-8.
58. Tchekmedyian NS, Hickman M, Heber D. Treatment of anorexia and weight loss with megestrol acetate immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol* 1991; 18(suppl 2):35-42.
59. Tchekmedyian NS, Tait N, Moody M, et al. Weight gain with highdose megestrol acetate: a possible treatment for cachexia. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1986;27:209. Abstract.
60. Tchekmedyian NS, Tait N, Moody M, et al. High-dose megestrol acetate possible treatment for cachexia. *JAMA* 1987;257:1195-8.
61. Bruera E, MacMillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald RN. A controlled trial of megestrol acetate of appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990;66:1279-82.
62. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. A controlled trial of megestrol acetate in patients with cancer anorexia/cachexia. A Maya Clinic/North Central Cancer Treatment Group trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:321.
63. Martínez C. Estrategias nutricionales y alimentarias aplicadas a drogodependientes afectados por el VIH. *Farmacéuticos* 1996;203:45-9.
64. Tchekmedyian NS, Hariri L, Siau J, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:336. Abstract.
65. Computerized Clinical Information System (CCIS®). Denver (Colorado): Micromedex Inc; 1993.
66. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lance M, Sheparerd KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:695-700.
67. Gorter R, Seefried M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 1992;6:127-38.
68. Gómez C, Cos AI, Gil I. Nutrición enteral. En: Avances en nutrición artificial. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 1993: 253-78.
69. Hickey MS. Nutritional support of patients with AIDS. *Surg Clin North Am* 1991;71:645-64.
70. Newberre PM, Thurman GB. Lipids and the immune system. *Cancer Res* 1981;41:3803-4.
71. Jarstrad C, Berghem L, Lahnsborg G. Human granulocyte and reticuloendothelial system function during intralipid infusion. *JPEN* 1978;2:663-70.
72. Mertin J, Hughes D. Specific inhibitory action of polyunsaturated fatty acids on lymphocyte transformation induced by PHA and PPD. *Arch Allergy Appl Immunol* 1975;48:203-10.
73. Fisher GW, Hunter KW, Wilson SR, et al. Diminished bacterial defenses with intralipid. *Lancet* 1980; 2:819-20.
74. Ladish S, Poplack D, Hilman B, et al. Inhibition of lymphocyte blastogenesis by intralipid. *Clin Res* 1978;26:284A.