

Artículo

Caquexia cardíaca

Alberto Miján*,**, Elvira Martín** y Beatriz de Mateo*.

*Área de Nutrición y Bromatología, Facultad de Medicina, UVA, Valladolid. **Servicio de Medicina Interna (Nutrición), URTA. Complejo Asistencial de Burgos, Burgos.

Resumen

La insuficiencia cardíaca de carácter crónico (ICC), en especial si afecta al corazón derecho, ocasiona con frecuencia malnutrición. Si esta es grave y se unen otros componentes, puede producirse caquexia cardíaca. Esta se asocia a mayor morbilidad y menor supervivencia de los pacientes que la padecen. Las causas de la caquexia cardíaca son diversas, en general asociadas a mantener balance energético negativo, surgiendo cada vez mayor evidencia que apoya un origen multifactorial de la misma. Entre otros, factores neurohormonales, inflamatorios, inmunológicos y metabólicos se superponen en el paciente con ICC, pudiendo producir afectación y deterioro de diversos órganos o sistemas, incluyendo la caquexia cardíaca. Esta puede definirse de diversos modos que, en general, concretan una reducción de peso en un tiempo definido o de estructuras corporales, ya que esta entidad afecta tanto a la masa magra o celular activa, como a los tejidos adiposo y óseo —osteoporosis—. De todos ellos, el deterioro más acusado puede observarse en el tejido muscular esquelético, tanto a nivel estructural como funcional, no quedando exento el corazón de su afectación. Respecto del tratamiento, este debe basarse en la evidencia científica disponible. La valoración del estado nutricional de todo paciente con ICC es obligada, debiendo intervenir nutricionalmente ante MEP o riesgo de desarrollarla. En esta situación, mas si existe caquexia cardíaca, es necesaria una modificación de la dieta oral en energía y calidad de la misma, debiendo valorar la indicación de nutrición artificial específica complementaria o alternativa. Asimismo, cada vez adquiere mayor fuerza causal el papel beneficioso del ejercicio físico moderado, así como de la modulación por determinados fármacos de las alteraciones metabólicas e inflamatorias observadas en la caquexia cardíaca, que incluyen una respuesta favorable a nivel funcional y estructural del paciente con ICC.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:84-93)

Palabras clave: Caquexia. Insuficiencia cardíaca crónica. Nutrición. Atrofia muscular. Inflamación. Neurohormonas. Citoquinas.

Correspondencia: Alberto Miján de la Torre
Servicio de Medicina Interna (Nutrición)
Hospital General Yagüe, 8ª Planta
Avda del Cid, 96 - 09005 Burgos
E-mail: mijan@hgy.es

CARDIAC CACHEXIA

Abstract

Chronic heart failure (CHF), especially affecting the right heart, frequently leads to malnutrition. If the latter is severe and is combined to other factors, it may lead to cardiac cachexia. This one is associated to increased mortality and lower survival of patients suffering from it. The causes of cardiac cachexia are diverse, generally associated to maintenance of a negative energy balance, with increasing evidence of its multifactorial origin. Neurohumoral, inflammatory, immunological, and metabolic factors, among others, are superimposed in the patient with CHF, leading to involvement and deterioration of several organs and systems, since this condition affects both lean (or active cellular) mass and adipose and bone tissue -osteoporosis. Among all, the most pronounced deterioration may be seen at skeletal muscle tissue, at both structural and functional levels, the heart not being spared. As for treatment, it should be based on available scientific evidence. Assessment of nutritional status of any patient with CHF is a must, with the requirement of nutritional intervention in case of malnutrition. In this situation, especially if accompanied by cardiac cachexia, it is required to modify energy intake and oral diet quality, and to consider the indication of specific complementary or alternative artificial nutrition. Besides, the causal relationship of the beneficial role of moderate physical exertion is increasing, as well as modulation of metabolic and inflammatory impairments observed in cardiac cachexia with several drugs, leading to a favorable functional and structural response in CHF patients.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:84-93)

Key words: Cachexia. Chronic heart failure. Nutrition. Muscle atrophy. Inflammation. Neurohormones. Cytokines.

Introducción: Epidemiología. Concepto de caquexia cardíaca

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) tiene, en nuestro medio, una prevalencia del 1-2% en la población general, afectando al 10% de la población mayor de 80 años¹. Actualmente, motivado por la mejoría en la atención sanitaria, el mayor envejecimiento poblacional y la mayor tasa de supervivencia tras el infarto de miocardio, es de suponer que la incidencia de ICC crezca en las próximas décadas. Constituye una fuente muy importante de morbi-mortalidad en los países industrializados, y se asocia a un pronóstico desfavorable comparable al de cánceres muy agresivos², siendo la causa más frecuente de ingreso médico en mayores de 65 años en hospitales de EE.UU.^{3,4}.

La caquexia cardíaca (CQ) puede surgir como una complicación en los pacientes con ICC, conociéndose desde antiguo su presencia. El término caquexia deriva del griego, *kakos* (malo) y *hexis* (condición). De tiempo atrás se conoce como la pérdida de peso y consunción (por el término inglés *wasting*) acompañan a la ICC grave. En la Grecia clásica (460-370 BC) y la escuela de medicina hipocrática así lo reflejan: “La carne se consume y se transforma en agua, las piernas y pies se hinchan,... los hombros, clavículas, tórax y muslos, se funden y desaparecen... La enfermedad es letal”⁵. Desde hace mucho se comprobó que esta entidad produce un importante deterioro nutricional, fundamentalmente caracterizado por la pérdida de peso, que compromete la evolución del paciente.

La CQ se presenta tras años de deterioro progresivo de la función miocárdica y ensombrece, como comentamos, el ya pobre pronóstico del paciente, por un factor multiplicativo de 2,6⁶. En el anterior trabajo, prospectivo, de pacientes ambulatorios con ICC se identificó en el seguimiento un 16% como portadores de caquexia, los cuales presentaron una mortalidad acumulada del 50% —curva de supervivencia de Kaplan-Meier— a los 18 meses de seguimiento, mientras que los pacientes no caquéticos tuvieron una mortalidad reducida al 17%. Esta situación de caquexia fue predictiva de un pronóstico desfavorable, independientemente de la edad, clasificación funcional cardíaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del consumo de O₂⁶. Con menor frecuencia la CQ se presenta de modo agudo en pacientes que requieren cirugía cardíaca correctora. En ellos, pese a un preoperatorio normal y sin alteraciones nutricionales importantes, se desarrolla una insuficiencia cardíaca congestiva refractaria en el postoperatorio junto a anomalías nutricionales de rápido desarrollo similares a la CQ clásica, siendo su tratamiento similar a la forma crónica de CQ.

Con independencia de la afectación estructural del organismo humano que ocurre en la CQ, se precisa una definición de la misma que sea sencilla y reproducible por el clínico. Un diagnóstico exacto de la caquexia cardíaca no existe y se han recomendado algunas definiciones que incluyen pérdida de peso en un tiempo

determinado, siendo el problema la escasa validez del peso corporal como parámetro nutricional en los pacientes con ICC, debido a la elevada frecuencia con que presentan edemas por aumento del volumen extracelular. Una publicación la define como “la presencia de una pérdida de peso documentada, involuntaria y no acompañada de edemas > 7,5% del peso normal premórbido, que ocurre durante un tiempo superior a 6 meses, en pacientes con ICC sin signos de otros estados caquéticos primarios (eg. cáncer, enfermedad tiroidea, hepática grave, etc.)”⁷. Trabajos posteriores del mismo grupo reducen la pérdida documentada de peso, en las mismas condiciones, al 6% del peso habitual⁸⁻¹¹. Con esta definición nueva se observa como la CQ no es infrecuente en la evolución de pacientes con ICC: el estudio SOLVD mostró una incidencia acumulada de CQ superior al 35% en 3 años de seguimiento, oscilando la prevalencia puntual de la pérdida de peso citada entre el 12-14%⁸.

La característica clínica de la CQ es pues la pérdida significativa de peso corporal. El análisis estructural de estos pacientes muestra una pérdida generalizada de tejido adiposo, masa ósea y fundamentalmente músculo estriado esquelético. La acusada pérdida de masa muscular no debe extrañarnos, si recordamos que el paciente es portador de ICC. La insuficiencia cardíaca puede definirse como una situación de alteración estructural o funcional del corazón que le incapacita para llenarse o expulsar sangre a una frecuencia acorde con las necesidades metabólicas de los tejidos^{12,13}. El músculo estriado en reposo recibe una perfusión de sólo 5 ml de sangre /min/100 g de tejido, similar a la recibida por el tejido adiposo; sin embargo durante el ejercicio intenso se incrementa en 10 veces, llegando hasta 50 ml de sangre /min/100 g de tejido¹⁴. Lo anterior puede aclarar las limitaciones para el ejercicio que presentan los pacientes con ICC funcionalmente deteriorados con limitación del flujo arterial y por tanto de nutrientes, a la periferia; siendo la alteración muscular no solo cuantitativa, sino también cualitativa.

El corazón, pese a tener una estructura histológica sincitial, no deja de ser un músculo estriado, por lo que también puede afectarse en la CQ, habiéndose observado mediante ecocardiografía mayor frecuencia de reducción de la masa del VI (superior al 20%) en pacientes con ICC y CQ, respecto de ICC aislada¹⁵. Una alteración morfológica que puede acompañar a la ICC y también a la CQ es el incremento del volumen extracelular, con o sin edemas dependiendo de la intensidad de retención hidrosalina. Su presencia puede ser causa de mantener el paciente un peso normal o elevado, a pesar de la marcada pérdida de masa muscular.

Bases fisiopatológicas de la caquexia cardíaca

La causa exacta por la que la ICC puede producir CQ no se conoce con exactitud. De tiempo atrás se ha buscado un mecanismo común que justifique la CQ. Fue-

ron Pittman y Cohen en 1964 los primeros en revisar la patogenia de la CQ, atribuyendo su desarrollo principalmente a la combinación de un mayor catabolismo junto a un reducido anabolismo motivado por la hipoxia celular presente en el paciente con ICC. Junto a ello, pensaron que la anorexia y el incremento del metabolismo basal, presentes ambos, estaban relacionados y podían ser el efecto de la falta de O_2 ¹⁶. Desde entonces muchos mecanismos se han dilucidado, que pasaremos a comentar. Sin embargo antes debemos conocer la relación entre ICC y estado nutricional así como su posible acción causativa de la CQ. Esta se desarrolla en pacientes con ICC evolucionada (clase funcional IV), que produce hipoxia, disnea y limitación del ejercicio físico. Aunque desconocemos como se genera la CQ en estos pacientes, desde un punto de vista fisiopatológico se pueden construir 2 modelos^{17,18}, validados clínicamente, que se describen a continuación.

Estado Adaptativo

En este modelo, la hipoxia tisular es el eje central de la patogénesis de la CQ. El organismo y el corazón se adaptan para conseguir un beneficio del segundo respecto del primero. En la ICC la relación entre distensión y actividad contráctil ventricular se ve alterada, de modo que aunque el corazón se dilata, la respuesta contráctil a dicha dilatación es reducida. El paciente reacciona ante esta limitación reduciendo su actividad física. Con el paso del tiempo, ni en situación de reposo puede responder el corazón. Ante ello, dado que el gasto cardíaco está en relación con el índice metabólico, una reducción de este último disminuiría el gasto cardíaco y por tanto mejoraría el trabajo del corazón enfermo. Para ello, debido a que la masa celular es el mayor determinante del metabolismo basal, una reducción de la misma disminuiría el consumo metabólico y el gasto cardíaco, protegiendo al corazón con ICC, siendo su exponente la malnutrición progresiva, con pérdida de masa muscular y peso. Ante estas premisas, el soporte nutricional de estos pacientes estaría bloqueado o sería ineficiente debido a la hipoxia, pudiéndose afectar negativamente la funcionalidad del corazón ya enfermo.

Estado Reactivo

También se puede interpretar como una situación de reacción *causa-efecto*, donde la ICC genera CQ, cuyas consecuencias empeoran el estado funcional del corazón. Aquí la hipoxia tisular se considera poco importante relativamente, siendo las causas productoras de la CQ el centro del problema. Al producir la ICC anorexia, hipermetabolismo o malabsorción intestinal y CQ secundaria, las mismas entidades pueden afectar la función cardíaca, al limitar el aporte de nutrientes al

miocardio enfermo e impedir la mejora de su funcionalidad. De presentarse esta situación el soporte nutricional sería beneficioso, siempre que aportemos nutrientes específicos capaces de mejorar la capacidad funcional del corazón y también la ICC.

Las situaciones descritas pueden explicar los mecanismos de producción de la CQ. Sin embargo, en el momento actual la evidencia disponible apoya como causas de la CQ, junto a los factores nutricionales o hemodinámicos, algunos otros. Entre ellos debemos destacar alteraciones metabólicas, inmunológicas con activación de citoquinas y neurohormonales. Asimismo el papel causal del aparato digestivo con pérdida de su función de barrera intestinal ha crecido en importancia en los últimos años; de igual modo se van descubriendo mecanismos causales de la proteólisis y de la intensa pérdida de masa muscular que presenta el paciente con ICC. Se cree que alguno de estos mecanismos pueden ser comunes con otras formas de caquexia (eg. cáncer), si bien son necesarios estudios futuros al respecto. Comentaremos a continuación algunos de los mecanismos referidos.

Etiología de la caquexia cardíaca

Alteraciones nutricionales

Aunque no se conoce con certeza cómo un paciente con ICC desarrolla CQ, sí se sabe los mecanismos por los que estos pacientes pueden presentar malnutrición. Entre otros pueden estar involucrados una ingesta deficiente, malabsorción intestinal, alteraciones metabólicas, pérdida de nutrientes por vía digestiva o renal y desajuste en el balance energético de las entradas respecto del gasto¹⁹. De todos ellos es la presencia de un balance energético y nitrogenado negativo, mantenido en el tiempo, la principal causa de CQ.

Los motivos de una ingesta deficiente son múltiples. La deglución de los alimentos obstaculiza la respiración, por lo que el paciente puede sentir "hambre de oxígeno" al tener una carencia ya crónica del mismo. El mecanismo adaptativo que realiza el paciente es reducir la ingesta para evitar dicho efecto. También la alimentación reducida puede estar condicionada por sensación de saciedad precoz. La ICC, mas si existe insuficiencia cardíaca dcha. por regurgitación tricuspídea, produce estasis hepático e intestinal. Esta congestión venosa ocasiona edema intersticial, ascitis y hepatomegalia, que producen una reducción funcional del volumen gástrico y por ello, saciedad, reducción del apetito y náuseas. Otro motivo es la anorexia. Puede ser resultado de la acción directa sobre el SNC de citoquinas tipo TNF activadas en la CQ como veremos. También puede ser consecuencia de la indicación de dietas restrictivas y pobres en sodio de difícil consumo, siendo también causada por la ingesta de fármacos, muchos de los cuales (digoxina, algunos diuréticos y antiarrítmicos, entre otros) son de amplio consumo en el paciente con ICC.

También se ha descrito pérdida de nutrientes por aparato urinario, junto con la vía digestiva, motivada por malabsorción. La malabsorción intestinal, posiblemente debida a edema en la pared intestinal, hipoxia tisular, aumento de la presión venosa a ese nivel o combinación de todas ellas, puede ser una de las causas de la desnutrición. Se ha observado malabsorción grasa en ancianos con caquexia cardíaca, que a su vez pueden tener malabsorción de vitaminas liposolubles. También puede ocurrir pérdidas de nitrógeno debido a una enteropatía pierde proteínas. A nivel digestivo también puede ocurrir una alteración en la digestión o absorción de los alimentos, motivada por la presencia de una interacción fármaco-nutriente con las drogas prescritas. Asimismo el metabolismo de los nutrientes puede verse alterado por mala función hepática, que ocurre en la cirrosis cardíaca de los pacientes con estasis venoso intenso y crónico, por la ICC derecha¹⁸.

Algunos pacientes, no todos, pueden presentar hipermetabolismo. Se han descrito aumentos de hasta el 70% del REE respecto del gasto energético total diario, porcentaje que se incrementa según la clase sintomática de los pacientes. El hipermetabolismo puede ser debido a diversas causas como el aumento en la masa cardíaca, el mayor consumo de O₂ por el miocardio y fundamentalmente el trabajo respiratorio. También puede existir mayor catabolismo en la ICC. Al respecto es interesante conocer un trabajo reciente que documenta como los pacientes con ICC presentan, respecto de controles sedentarios sin ICC, una inadecuada ingesta de nutrientes, pese a que no existan diferencias en el contenido calórico de las dietas de ambos grupos. En el estudio ello condiciona tanto un balance calórico como nitrogenado negativo en los mismos; siendo el motivo el mayor gasto energético total en los pacientes con ICC²⁰. Finalmente también ha sido descrita desde tiempo atrás como causa de caquexia la anoxia tisular periférica que origina una mala utilización de los escasos sustratos que llegan. Esta hipótesis, tan atractiva y consistente desde el punto de vista hemodinámico y metabólico, ha sido difícil de comprobar en la clínica.

Lo referido es motivo de un importante deterioro nutricional en muchos pacientes con ICC, presentando los pacientes con CQ como se ha comentado, pérdida de tejido adiposo, óseo y muscular, aunque la albúmina no suele estar reducida en la mayoría de pacientes²¹. Sin embargo, pese a todo ello y como no cabía esperar, el incremento de la ingesta de nutrientes no revierte la CQ en estos pacientes¹⁰; por lo que es juicioso pensar que existan otros factores actuando simultáneamente; a continuación se describen.

Alteraciones neurohormonales

La hipótesis neurohormonal postula que la ICC progresa debido a que el sistema neurohormonal endógeno activado ejerce un efecto nocivo sobre el corazón y la circulación. Diversos cambios ocurren secundariamen-

te al devenir de la ICC, y se consideran una respuesta a la función cardíaca alterada, aunque en parte pueden ser debidos al tratamiento médico de la enfermedad. Son activadas neurohormonas y citoquinas que en un principio actúan compensando las alteraciones producidas pero, con posterioridad pueden contribuir a la progresión de la enfermedad cardíaca, al deterioro hemodinámico y también al remodelado ventricular¹⁰.

En la IC, tanto la perfusión renal disminuida, como el aumento de la estimulación beta adrenérgica, conducen a la producción de efectos relacionados con la liberación de angiotensina que incluyen vasoconstricción, aumento del tono simpático y mayor producción de aldosterona, lo que provoca una retención más acentuada de sodio y agua. Estos mecanismos compensatorios al comienzo son adecuados, ya que ayudan a aumentar la precarga y a mantener la presión arterial y el gasto cardíaco aunque con el tiempo contribuyen a aumentar las resistencias vasculares periféricas y la postcarga. Por tanto, podemos decir que, en general la respuesta consiste en una activación neurohormonal con estímulo del sistema nervioso simpático, del eje renina-angiotensina-aldosterona y también del sistema péptido natriurético auricular.

Las alteraciones citadas se relacionan con la evolución. Conocemos como los niveles elevados de neurohormonas y citoquinas son predictores de mortalidad en la ICC²² y se asocian entre sí²³. Asimismo los pacientes con ICC y CQ tienen niveles elevados de TNF- α (factor de necrosis tumoral-alfa), IL-1, IL-6, noradrenalina, adrenalina, cortisol, renina, angiotensina II y aldosterona, teniendo los enfermos de ICC sin CQ valores próximos a la normalidad^{11,24}. Otras alteraciones descritas en ICC son la resistencia a la acción tanto de la insulina, como de la hormona del crecimiento, teniendo el eje GH/IGF-1 un importante papel en la patogénesis de la CQ^{25,26}. Junto al ya comentado incremento en el TNF, niveles bajos de testosterona y un ratio GH/IGF-1 alterado se relacionan con el grado de pérdida de peso en los pacientes ICC portadores de CQ²¹.

La elevación de catecolaminas puede explicar el incremento tanto del catabolismo proteico, como del metabolismo basal de los pacientes con ICC, favorecido por el aumento de cortisol observado²¹. El incremento de los niveles de renina y aldosterona²¹ y secundariamente de angiotensina II pueden justificar también la fibrosis de células musculares lisas y la reducción de IGF-1 circulante, datos observados en roedores²⁷, aunque cambios hormonales similares también se han descrito en adultos con enfermedad cardíaca congénita²⁸. Es debido al reconocimiento del papel jugado por el sistema renina-angiotensina y los efectos del sistema nervioso simpático en el devenir de la ICC lo que ha llevado al tratamiento médico con betabloqueantes e inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en la ICC, que han conseguido una disminución significativa de la mortalidad en estos pacientes. Asimismo los IECA han mostrado efectos favorables

sobre el músculo esquelético que se describen más adelante.

Alteraciones inmunitarias e inflamatorias

Aunque todavía no se conoce cual es el estímulo fundamental para la activación de la respuesta inmune y secundariamente inflamatoria en la ICC, se postulan 3 posibilidades. La primera aboga por ser la hipoxia el principal factor de producción de TNF. La segunda, por ser el corazón enfermo la fuente de citoquinas inflamatorias, mientras que la tercera incide en el edema de la pared intestinal como fracaso de la barrera intestinal, translocación bacteriana, paso de endotoxinas a la sangre y liberación de citoquinas inflamatorias secundaria²⁹. Esta última hipótesis se encuentra apoyada por un trabajo que muestra valores altos de endotoxina en pacientes en estado edematoso, que se normalizan tras tratamiento diurético³⁰.

Desde el aspecto inmunológico, diversos estudios han mostrado que la caquexia cardíaca se asocia a valores elevados de TNF- α , siendo este el mayor predictor de la cantidad de pérdida de peso previa²¹. Esta citoquina se produce en los monocitos y macrófagos y también en las células endoteliales. Se ha encontrado que el miocardio puede producirla, observación especialmente interesante en el caso de la ICC³¹. A nivel miocárdico se piensa que un estrés crónico y repetido puede inducir la producción de TNF- α . El TNF- α puede estimular la pérdida de apetito por la inhibición de los receptores α_3 adrenérgicos y por la inducción en el tejido adiposo de producción de leptina y reducción de las reservas en grasa corporal; pese a ello se considera dudoso que la leptina sea importante en la etiología de la CQ. Asimismo se ha descrito que el TNF puede producir apoptosis, de importancia en pacientes con caquexia. Desafortunadamente esta situación no ha sido evaluada en ningún tejido de pacientes con ICC¹⁸. Otros efectos nocivos del TNF se han observado en el endotelio celular, que pueden en parte explicar la reducción del flujo sanguíneo periférico de estos pacientes³².

Otras investigaciones sugieren que la producción de radicales libres puede contribuir al deterioro de un miocardio ya lesionado. Se sabe que la presencia de factores asociados a la ICC como el aumento de catecolaminas en plasma, la lesión microvascular por reperusión, estimulación de citoquinas y mutaciones del DNA mitocondrial (sobre todo en el complejo I), son estímulos conocidos en el daño peroxidativo. En su apoyo se ha encontrado en pacientes con ICC un incremento del estrés oxidativo, medido por el grado de peroxidación lipídica, malondialdehído y glutatión peroxidasa en plasma³³. Sin embargo, estudios controlados posteriores no han demostrado que el suplemento con vitamina E, en forma de α -tocoferol a pacientes con ICC mejore su pronóstico, ni el funcionalismo cardíaco, y tampoco la calidad de vida³⁴. De interés en el estudio citado³³, los

pacientes tuvieron valores elevados para receptores solubles TNF-R₁ y TNF-R₂ que aumentaban según el mayor grado de clase funcional, siendo conocido que estos receptores modulan el efecto inotrope negativo producido por el TNF- α . Los datos citados son notables ya que se ha demostrado^{22, 35} que los valores de TNF-R son un potente predictor independiente de mortalidad en estos pacientes.

Alteraciones gastrointestinales

El aparato digestivo podría contribuir a la génesis de la CQ a través de 2 mecanismos. El primero sería mediante el paso de entotoxinas a la circulación y activación de citoquinas proinflamatorias, hipótesis antes referida brevemente. El segundo, mediante la fuga de nutrientes por malabsorción intestinal o por secreción activa de los mismos.

El aparato digestivo (GI) está muy vascularizado mediante las arterias mesentérica superior e inferior, siendo la parte del organismo que mayor aporte sanguíneo recibe en reposo³⁶. En situaciones de cardiopatía isquémica o de bajo gasto cardíaco se puede reducir seriamente la perfusión sanguínea al GI. La misma produciría isquemia en la mucosa intestinal, acidosis, edema de pared que se vería favorecido por una ICC de predominio derecho y todo ello aumento de la permeabilidad intestinal. Esta alteración contribuiría a la translocación bacteriana, endotoxemia y activación de citoquinas. Ya se comentó la reducción de las endotoxinas en pacientes tras tratamiento diurético³⁰; junto a ello se han observado incremento de la sensibilidad a lipopolisacáridos (LPS) en monocitos sanguíneos de pacientes con ICC sin edemas³⁷; también valores altos de LPS en adolescentes con enfermedad cardíaca congénita grave así como la capacidad de LPS para estimular la producción de citoquinas en la sangre *ex vivo* de pacientes con ICC. Conocido es como el ejercicio físico, particularmente el intenso, produce reducción en el flujo esplácnico, pudiendo afectar a la motilidad, absorción e integridad de la mucosa GI³⁸, lo que puede ser motivo de translocación bacteriana. Pues bien, se ha observado en atletas de triatlón y de maratón tras la carrera niveles elevados de endotoxinas – LPS e interleuquinas^{39,40}.

La anterior hipótesis abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas en estos pacientes, dirigidas contra las bacterias intestinales, contra sus endotoxinas en sangre o evitando su unión a las células inmunes e impedir su activación. La translocación bacteriana se reduciría aumentando la motilidad intestinal o tratando el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Incluso se puede plantear la acción beneficiosa de los lípidos plasmáticos en cuanto a su potencial acción quelante sobre las endotoxinas circulantes de los pacientes con ICC⁴¹. Lo anterior puede explicar porqué se ha encontrado una relación inversa entre niveles de lipoproteínas y valores de TNF y otras citoquinas, así como que los valores bajos de lípidos sanguíneos y no los altos se relacionen

con un peor pronóstico de los pacientes con ICC^{42,43}. Otras terapéuticas más cercanas se basan en la mejora de la perfusión intestinal con agentes del tipo de los IECA, que reducirían la lesión de la mucosa intestinal³⁶.

Respecto de la actuación del sistema GI en la ICC, en su vertiente de digestión y absorción de nutrientes se conocen algunos hechos. Por un lado se ha observado malabsorción grasa en ancianos con CQ. Asimismo la enteropatía pierde proteínas es frecuente en enfermos con ICC derecha, en especial si es acompañada por cardiopatía congénita³⁶. La clínica de estos últimos pacientes presenta hipoalbuminemia de causa no filiada, edemas y derrames. El diagnóstico es complicado siendo un patrón oro el aclaramiento fecal de alfa-1-antitripsina, donde se comprueban niveles elevados de dicha enzima en heces⁴⁴. Por último tenemos la anorexia, mediada por citoquinas y otros, que contribuye a la no suficiencia nutricional de la dieta oral.

Alteraciones musculares. Sarcopenia

Se trata de las lesiones más llamativas presentes en la ICC acompañada de CQ. En general se calcula que al menos el 66% de los pacientes con ICC presentan atrofia muscular^{9,11}. Como ya conocemos, existen 2 tipos principales de fibra muscular. Por un lado tenemos la fibra roja u oxidativa, con alto contenido en mioglobina, rodeada de capilares que la perfunden sangre y con gran riqueza mitocondrial. Los sustratos que recibe proceden fundamentalmente de la sangre, los cuales oxida para producir energía. Gracias al teórico suministro continuo e inagotable de nutrientes (e.g: grasas), esta fibra puede realizar un trabajo prolongado aunque de relativa baja intensidad (e.g. caminar, maratón), dado que la oxidación de sustratos requiere tiempo para su difusión desde la sangre al interior de la célula y para el intercambio de O₂ y de CO₂. Su contracción es por ello lenta, pero prolongada en el tiempo, por lo que se denomina fibra lenta tipo I.

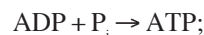
Por otro lado tenemos la fibra blanca, que carece de mioglobina, tiene pocas mitocondrias y está más adaptada a la glucólisis anaerobia que al metabolismo oxidativo. Su principal sustrato energético está en su interior, el glucógeno, al transformarse en glucosa-6-fosfato, incapaz de salir del miocito. Esta fuente rápida de energía, tan cercana que está dentro de la célula misma y que no requiere capilares, hace que su contracción pueda ser rápida, por lo que se llama fibra rápida tipo IIb. Sin embargo no puede mantener este aporte energético por tiempo prolongado, por lo que son idóneas para ejercicios cortos y rápidos (e.g: 100 m lisos). Asimismo existe un 3.º tipo de fibra oxidativa — glucolítica, conocida como fibra rápida tipo IIa. Aunque en algunos animales hay músculos compuestos casi exclusivamente por una sola de las fibras musculares descritas, en humanos la mayoría de músculos presentan una mezcla de diferentes tipos; la abundancia de una u otra depende en gran parte de caracteres hereditarios¹⁴.

Por tanto, la generación de energía en el músculo en forma de ATP puede surgir de sus propias reservas (glucógeno y triglicéridos), o desde la sangre (glucosa y ácidos grasos), siendo los ácidos grasos captados fundamentalmente por las fibras oxidativas. También los ácidos grasos proceden de los triglicéridos transportados por lipoproteínas e hidrolizados por la lipoproteinlipasa endotelial.

En el músculo estriado, a diferencia de otras estructuras histológicas, existe además otra fuente de reserva a partir de la fosfocreatina, que está en equilibrio con el ATP mediante la acción de la creatinquinasa. Dada esta reacción de equilibrio, cualquier caída en la concentración de ATP llevará a la resíntesis del mismo a partir del ADP, utilizando la fosfocreatina, lo que amortigua su posible déficit:



Esta reacción amortiguadora o *buffer* es muy importante cuando existe un aumento marcado de la actividad muscular —ejercicio de intensidad variable—, dado que la fosfocreatina es capaz de mantener las concentraciones de ATP. La concentración en el músculo en reposo de ATP (5 mmol/kg de tejido) y de fosfocreatina (17 mmol/kg de tejido), demuestra que la última triplica al primero, lo que facilita la resíntesis de ATP, antes de que pueda ser generado por otras vías. Sin embargo, a largo plazo y en condiciones normales el ATP se sintetiza en el músculo vía aeróbica, por la fosforilación oxidativa, como se ha descrito anteriormente:



Los pacientes con ICC se caracterizan por una reducción en su capacidad para el ejercicio, debido a la aparición temprana de síntomas como disnea, fatiga y cansancio. Entre los posibles agentes etiológicos descritos figuran la alteración en la función pulmonar y cardíaca, la reducción en la perfusión sanguínea tisular por un bajo gasto cardíaco y disfunción endotelial, así como alteraciones musculares intrínsecas⁹. Se ha descrito en ellos una miopatía con reducción en las fibras musculares esqueléticas resistentes al cansancio, fibras lentas oxidativas tipo I, cambiando hacia las fibras rápidas tipo II, tanto las oxidativas como las glucolíticas, que alcanzan el metabolismo anaerobio antes y son más propensas a la fatiga. Variables contribuyentes de la atrofia muscular o las alteraciones citadas pudieran ser la inactividad física, la proteólisis y catabolismo aumentado, así como factores neurohormonales e inmunitarios que interactúan entre sí y con las variables recién descritas.

Respecto de las acciones inmunitarias sobre el músculo estriado, son conocidos los efectos del TNF y de las interleuquinas 1 y 6 pudiendo producir proteólisis, apoptosis, degradación muscular y pérdida de peso^{9,10}. Diversas alteraciones en la función hormonal también se han evidenciado. La GH a menudo se

encuentra elevada, mientras que la IGF-1 suele estar baja en pacientes con CQ^{11,45}. Tanto la angiotensina II como la aldosterona pueden contribuir al deterioro muscular, a la apoptosis y fibrosis muscular (veremos más adelante posibles efectos terapéuticos con fármacos tipo IECA o ARA II), pudiendo también inhibir la acción de la IGF-1, hormona anabólica que suprime la apoptosis¹⁹. La IGF-1 se asocia significativamente con la masa muscular, presentando una expresión local en músculo muy reducida en los pacientes con ICC portadores de CQ^{9-11,46}. Recientemente se ha encontrado que tanto IGF-1 como la insulina bloquean la expresión de atrogina-1, ubiquitin-ligasa específica del músculo que induce atrofia muscular⁴⁷. Asimismo existe evidencia de un aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) en el músculo estriado de pacientes con ICC grave, expresión inducida por la activación de citoquinas⁴⁸, conociéndose como la NOS elevada puede causar sarcopenia en estos pacientes⁴⁹.

Actualmente no se conoce la causa de activación de la degradación proteica en la CQ. En otros estados catabólicos o en caquexia cancerosa se han descrito niveles altos de ubiquitina en el músculo estriado^{11,45,46}. Por ello, es posible que la sarcopenia asociada a la CQ sea en parte debida al aumento de degradación proteica, en probable relación con la activación de las vías proteolíticas ubiquitina-proteasoma^{9-11,36,45,46}.

Tratamiento de la caquexia cardíaca

Como hemos observado, la CQ es una entidad producida por múltiples factores, incluyendo los nutricionales, metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y neurohormonales. Todos ellos en conjunto generan una alteración en el balance anabólico / catabólico, con predominio de este último, lo que conduce al grave deterioro nutricional y estado consuntivo a nivel de tejido adiposo, óseo y fundamentalmente muscular. Por ello, es improbable que una medida terapéutica aislada sea eficaz en su tratamiento, siendo mayor la eficacia de la intervención cuando se asocien medidas que, combinadas, potencien sinérgicamente su efecto, siempre en el contexto del tratamiento global del paciente con ICC grave. Veamos a continuación diferentes opciones terapéuticas.

Valoración y tratamiento nutricional

Valoración del estado nutricional

En primer lugar debemos hacer una valoración del estado nutricional (VEN). Respecto de la valoración nutricional en pacientes cardíacos, las guías ASPEN-2002⁵⁰ son claras: “*Los pacientes con caquexia cardíaca o aquellos que desarrollan complicaciones tras cirugía con by-pass cardiopulmonar están en riesgo nutricional, y deberían recibir un screening de valoración del estado nutricional para identificar aquellos*

que requieren una valoración nutricional reglamentada, con la implantación de un plan de cuidado nutricional” (evidencia grado B).

Orientaremos el diagnóstico clínico de CQ con el grado de pérdida de peso referido y en las condiciones citadas⁸⁻¹¹. Una historia dietética deficiente, la presencia de anorexia, pérdida de peso en ausencia de estado edematoso, proteínas viscerales moderadamente reducidas y reducción objetiva de masa muscular y de grasa orientan hacia el diagnóstico de MEP con o sin CQ. Hemos de vigilar también el posible déficit subclínico de micronutrientes. Ello se ve favorecido a veces por dietas restrictivas, también por fugas renales motivadas en ocasiones por el tratamiento diurético, pérdidas digestivas y la posible interacción entre los nutrientes y los diversos tratamientos. Otro escenario que podemos encontrar es bien un estado de aumento de agua extracelular y edemas, o todo lo contrario. La depleción de volumen no es infrecuente en pacientes con ICC. El tratamiento desordenado con diuréticos es una causa; también la presencia de estados febriles y bajo nivel de conciencia que impide un adecuado equilibrio en el balance hídrico.

Tratamiento nutricional

Salvo para el soporte nutricional pre o postoperatorio de pacientes con CQ, no existen estudios controlados sobre intervenciones nutricionales en la CQ¹¹. En la práctica clínica tiene 3 pilares: Mejorar su situación nutricional, no empeorar el aspecto metabólico o hemodinámico y conseguir una mejoría en el *status* nutricional y funcional del miocardio enfermo, siendo este último principio difícil de conseguir¹⁸. En general, lo más adecuado será realizar un soporte nutricional ajustado a su situación cardíaca y metabólica, intentando siempre el aporte oral de preferencia sobre la vía enteral o IV. Del mismo modo, la vía enteral será de elección siempre respecto de la NPT, que se dejará para cuando el GI no es anatómica o funcionalmente viable. Las recomendaciones son¹⁸:

- Utilizar nutrientes concentrados, huyendo de volúmenes elevados con poca densidad energética de los alimentos.
- Restringir en la dieta lo menos posible, liberalizar la alimentación siempre que se pueda, evitando menús monótonos.
- Iniciar la alimentación con baja relación kcal /kg peso y aumentar con precaución, lentamente.
- Restringir el aporte de sodio (1-2 g/d máximo).
- Restricción de líquidos (1-1.5 l/d) y siempre realizar balances hídricos.
- Hacer uso razonado de diuréticos.
- Pensar siempre en el posible déficit clínico/subclínico de micronutrientes.
- En obesos: reducción progresiva del peso corporal. Pensar que también un obeso puede presentar una MEP encubierta por el aumento crónico del peso.

- Vigilar el desarrollo de un síndrome de realimentación.
- Vigilar el aporte excesivo de líquidos y también la depleción de volumen.
- Hacer un uso racional y escalonado del soporte nutricional: inicio con soporte oral, luego NET, NPT, o mixto.
- Considerar tto específico nutricional para el miocardio.

Durante la alimentación oral es aconsejable indicar una dieta blanda con reparto proporcional de las raciones a lo largo del día en una dieta de 6 tomas diarias. Si presenta anorexia, se le indicarán los consejos habituales a seguir, modificando el tratamiento farmacológico si es el causante de la misma. Cuando la alimentación oral es insuficiente estará indicada la suplementación oral con preparados líquidos. Dichos suplementos orales deberán ser preferentemente energéticos, con una concentración de 1,5-2 kcal/cc y si es necesario hiperproteicos.

Cuando la alimentación oral es insuficiente, se pasará a la nutrición artificial. Unas normas posibles sugeridas para la indicación de la nutrición artificial, NET o NPT, serán en aquellos pacientes que cumplen alguna de las siguientes situaciones: 1) Buen estado nutricional y aparato digestivo no útil en 7-10 días; 2) MEP previa y GI no útil en 5 días; 3) MEP preoperatoria grave; 4) Caquexia cardíaca subsidiaria de tratamiento; 5) Pancreatitis asociada moderada/grave, y 6) Endocarditis con GI alterado. Si está indicada la nutrición artificial, la NET por sonda nasointestinal es la vía de elección. Las pautas de indicación y administración serán las generales, con la particularidades ajustadas al paciente con ICC. La dieta será restrictiva en sodio y enriquecida en los micronutrientes específicos que se requieran para un paciente con ICC (tiamina, electrolitos, fósforo, etc). La indicación de NET con dieta oligomérica pobre en grasa o enriquecida en triglicéridos de cadena media será cuando se asocie en la CQ una malabsorción grasa documentada, aportando asimismo vitaminas liposolubles. Se ha referido que en ICC, la NET debe ser evitada dado que la reducción del gasto cardíaco lleva a una hipoperfusión esplácnica. Sin embargo una publicación comenta que en situaciones agudas, se ha demostrado que la NET puede ser utilizada en pacientes de cirugía cardíaca con compromiso hemodinámico⁵¹.

Respecto de la indicación de la NPT, las comentadas normas-guías ASPEN 2002 recomiendan que el uso de NPT se reserve a aquellos pacientes cardíacos que presenten complicaciones en el postoperatorio que impidan el uso del aparato digestivo (evidencia grado C). En general se tenderá a mantener un aporte reducido de sodio y de líquidos. La NPT estará complementada por aquellos micronutrientes, junto al resto, que pueden ser deficitarios en la ICC. La cantidad a infundir será progresiva, iniciando la NPT con 1/3 ó 1/2 de las necesidades diarias. Avanzaremos hasta conseguir en 2-3 días suficiencia nutricional, pero siempre será prioritario la

tolerancia cardiovascular, pues corremos el riesgo de agravar la ICC por la presencia de un aumento mal tolerado del volumen plasmático y también del gasto energético total.

Ejercicio físico

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una tolerancia al ejercicio físico limitada, por lo que suelen evitar realizarlo. Sin embargo, existe en la ICC evidencia acerca que el no realizar ejercicio físico puede llevar a cambios en el músculo esquelético y también en la circulación periférica, los cuales pueden alterar la tolerancia al ejercicio⁵². La rehabilitación muscular mediante la actividad física mejora la capacidad de ejercicio, revierte las alteraciones metabólicas y la atrofia, también restaura el flujo sanguíneo anómalo y las anomalías neurohormonales⁵³, siendo el estímulo no hormonal más potente capaz de generar la expresión local de IGF-1. Se ha sugerido que el ejercicio físico moderado puede realizarse de manera segura en pacientes con CQ e ICC con clase funcional (NYHA) I-III⁵⁴; sin embargo recordemos por lo citado en un apartado anterior que el ejercicio intenso puede ser nocivo en el paciente con ICC y CQ.

Tratamiento farmacológico

El estado del arte del tratamiento de la ICC se basa en la modulación de las alteraciones neurohormonales con IECA, betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona. Pese a que no existe un tratamiento específico para la CQ, existen diversas opciones potencialmente válidas:

Los betabloqueantes pueden prevenir e incluso revertir parcialmente la CQ⁸, presentando los pacientes con CQ mayor ganancia de peso, respecto de ICC sin CQ, tras tratamiento con carvedilol o metoprolol⁵⁵. Respecto de los IECA se han demostrado efectos muy interesantes metabólicos sobre el músculo esquelético y su función, no dependientes en exclusividad de su eficacia sobre el sistema cardiovascular. Pueden provocar directamente cambios metabólicos y mecánicos en el músculo esquelético. Se ha demostrado que el Perindopril a largo plazo mejora la función muscular — fuerza de los músculos respiratorios — medida mediante el aumento de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas⁵⁶. Asimismo se ha comprobado que tras tratamiento con IECA se produce un aumento de la concentración de mitocondrias por fibra que se relaciona con una mayor resistencia al cansancio. El grupo italiano de Vescovo y cols. ha demostrado que los IECA (Enalapril) y también algún ARAII (Losartán) producen un cambio de la expresión de las cadenas pesadas de miosina del músculo de la pierna, favorable a la mayor presencia de las isoformas más resistentes al cansancio tipo fibras lentas I, con mejoría de la función física. Simultáneamente se produjo un

aumento neto del pico de VO_2 , por lo que los autores argumentan que la mejoría de la capacidad de ejercicio pudo deberse, al menos parcialmente a los cambios bioquímicos favorables que ocurrieron en el músculo⁵⁷. Por otro lado se ha descrito que los IECA disminuyen la pérdida progresiva de fuerza en el músculo en ancianas hipertensas sin ICC⁵⁸.

También los IECA pueden reducir la respuesta proinflamatoria desencadenada por la angiotensina. La angiotensina II aumenta la producción de interleuquina-6 y TNF- α en células musculares lisas, mediante la activación del factor nuclear kB, sistema de transcripción generalmente involucrado en la respuesta inmune e inflamatoria. Asimismo los IECA pueden mejorar directamente el estado nutricional, a través de la ya citada inhibición en la interleuquina-6, citoquina que sabemos reduce el apetito y produce malnutrición. Finalmente, los IECA pueden, a través de su regulación en la absorción intestinal, mejorar los estados de MEP.

Futuras opciones farmacológicas, hipotéticas, pudieran ser GH recombinante, IGF-1, ghrelina, estatinas, ácidos grasos n-3 de pescado, captadores plasmáticos de LPS –endotoxinas, incluso la terapia génica con células madres pudiera llegar a ser una opción terapéutica.

Nutrición organoespecífica para el miocardio enfermo

Así como es posible y eficaz el soporte nutricional a nivel general en el paciente con ICC, resulta difícil encontrar datos que apoyen su validez en la mejoría de la función cardíaca de pacientes con ICC, dado que muchas intervenciones terapéuticas, algunas sofisticadas, no han dado resultado. Algún estudio ha apuntado la hipótesis de una alteración en la función mitocondrial del miocito, la cual si cierta, apoyaría como nutrición útil en estos pacientes a aquella que mejorase dicha función. Siguiendo a Jeejeebhoy KN y Sole MJ, una estrategia nutricional dirigida a la posible mejoría en la función cardíaca de los pacientes con ICC sería aquella que promocionara la oxidación óptima de los sustratos, asegurara una facilitación del flujo de electrones y 3° , previniera el daño mitocondrial⁵⁹. Con estas características se ha postulado que sustratos como la carnitina, el coenzima Q_{10} o ubiquinona y el aminoácido taurina, pudieran ser hipotéticamente beneficiosos para el miocardio enfermo.

Como conclusión a este apartado podemos decir que actualmente existen indicios que sugieren que la asociación de ciertos sustratos como los citados, actuando de manera sinérgica en los niveles donde se ha observado una deficiencia en su actuación, mitocondrial esencialmente, pudieran ser eficaces para la funcionalidad del miocardio dañado. Con ellos, el aporte de otros nutrientes como la tiamina y algunos antioxidantes que redujeran el estrés oxidativo, podrían proteger de la lesión celular. Sin embargo, todavía es necesaria más investigación básica y clínica para encontrar sustratos específicos para el miocardio enfermo.

Referencias

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA y cols.: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-225.
2. Mc Murray JJ, Stewart J: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 833:596-602.
3. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C y cols.: Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med* 2005; 118:728-734.
4. Forman DE, Wei JY: Congestive heart failure in the elderly. En: Sheehan MN, Wei JY, editors. *Geriatric Medicine: a case-based manual*. New York: Oxford University Press; 1997. pp. 67-79.
5. Doehner W, Anker SD: Cardiac Cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002; 85:7-14.
6. Anker SD, Ponikowski P, Varney S y cols.: Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349:1050-1053.
7. Anker SD, Coats AJ. Cardiac Cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115:836-847.
8. Anker SD, Negassa A, Coats AJ y cols.: Prognostic importance of weight lost in chronic heart failure and the effect with angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361:1077-1083.
9. Strassburg S, Springer J, Anker SD: Muscle wasting in cardiac cachexia. *IJBCB* 2005; 37:1938-1947.
10. Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT: Pathophysiology of peripheral muscle wasting in cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:249-254.
11. Anker SD, Steinborn W: Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36:518-529.
12. Wei JY: Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327:1735-1739
13. Odiet JA, Wei JY: Heart failure and the aging myocardium. *Heart Fail Rev* 1996; 2:139-149.
14. KN Frayn: Metabolic Characteristics of the organs and tissues. En: *Metabolic Regulation. A Human Perspective. Frontiers in Metabolism 1* (K Snell ed). Portland Press, London, 1996.
15. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M y cols.: The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002; 144:45-50.
16. Pittmann JG, Cohen P: The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271:403-409.
17. Heymsfield SB, Hoff RD, Gray TF y cols.: Heart Diseases. En: *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Kinney JM, Jeejeebhoy KN, Hill GL y Owen OE (ed); 1988. WB Saunders, Philadelphia; pp 477-509.
18. Miján de la Torre A, De Mateo Silleras B, Pérez García AM⁶: Nutrición y enfermedad cardíaca. En: *Tratado de Nutrición*, (A Gil ed.). Acción Médica, Madrid, 2005; vol IV:594-629.
19. Azhar G, Wei JY: Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:18-23.
20. Pasini E, Opasich C, Pastoris O y cols.: Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93 (Supl.):41A-43A.
21. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P y cols.: Hormonal changes and catabolic / anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96:526-534.
22. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP y cols.: Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:3060-3067.
23. Anker SD, Clark AL, Kemp M y cols.: Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure; possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:997-1001.
24. Sharma R, Anker SD: Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85:161-171.
25. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL y cols.: Deficient IGF-1 in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:393-397.
26. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD y cols.: Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: impli-

- cations for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:443-452.
27. Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating IGF-1 in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996; 97:2509-2516.
 28. Bolger AP, Sharma R, Li W y cols.: Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106:92-99.
 29. Anker SD, Egerer KR, Volk HD y cols.: Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79:1426-1430.
 30. Niebauer J, Volk HD, Kemp M y cols.: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1838-1842.
 31. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J y cols.: Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93:704-711.
 32. Bolger AP, Anker SD. TNF in chronic heart failure; a peripheral view of pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000; 60:1245-1257.
 33. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ y cols.: Increase oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1352-1356
 34. Keith ME, Jeejeebhoy KN, Langer A y cols.: A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:219-224.
 35. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R y cols.: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:1479-1486.
 36. Krack A, Sharma R, Figulia HR y cols.: The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005. 26:2368-2374.
 37. Vonhof S, Brost B, Stille-Siegener M y cols.: Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998; 63:237-244.
 38. Oktedalen O, Lunde OC, Opstad PK y cols.: Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:270-274.
 39. Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT y cols.: Endotoxemia in exhausted runners after a long-distance race. *S Afr Med J* 1988; 73:533-536.
 40. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A y cols.: Relationship between GI complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98:47-55.
 41. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930-933.
 42. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W y cols.: The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1933-1940.
 43. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T y cols.: Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1439-1444.
 44. Cabré E, Gassull MA: Evaluación de la función digestiva. En: Técnicas y Métodos de Investigación en Nutrición Humana (A Miján, ed) 2002. Glosa, Barcelona. pp. 231- 249.
 45. Schulze PC, Späte U: Insulin-like growth factor-1 and muscle wasting in chronic heart failure. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:2023-2035.
 46. Song YH, Li Y, Du J: Anthropometric variables and physical activity as predictors of cardiac cachexia. Muscle specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest* 2005; 115:451-458.
 47. Sandri M, Sandri C, Gilbert A y cols.: Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogen-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004; 117 (3):399-412.
 48. Riede UN, Forstermann U, Drexler: Inducible nitric oxide synthase in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:964-969.
 49. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M y cols.: Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72 (2 Supl.):36-39.
 50. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in adults and pediatric patients. *J Parent Enter Nutr* 2002; 26: (1 Supl.):1-138.
 51. Mustafa I, Leverage X: Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001; 17:756-760.
 52. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A y cols.: Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001; 17:295-303.
 53. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE y cols.: Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990; 335:63-66.
 54. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A y cols.: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85:2119-2131.
 55. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A y cols.: Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003; 9:464-468.
 56. Coirault C, Hagège A, Chemla D y cols.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure. *Chest* 2001; 119:1755-1760.
 57. Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F y cols.: Improved exercise tolerance after Losartan and Enalapril in heart failure. *Circulation* 1998; 98:1742-1749.
 58. Onder G, Penninx B, Balkrishnan R y cols.: Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359:926-930.
 59. Jeejeebhoy KN, Sole MJ: Nutrition and the heart. *Clin Nutr* 2001; 20 (suppl I): 181-186.