Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 1
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Editorial

Relaciones entre el músculo y la nutrición clínica

Planas M.

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

La importancia que el músculo, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, tiene en la evolución de diversas situaciones fisiopatológicas así como las implicaciones clínicas y evolutivas que ello comporta para la salud y la enfermedad es algo que, por ser de tiempo conocido, no deja de comportar esfuerzos para mejor entender sus causas, consecuencias y posibles actuaciones.

En esta monografía se pretende revisar diversos aspectos de la función muscular que están relacionados con situaciones patológicas concretas y en las que un soporte nutricional correctamente enfocado podría comportar un beneficio positivo.

Para ello, no sólo se intentará profundizar en la fisiología de cada una de estas situaciones enfocando de manera especial en la fisiopatología de la alteración muscular, sino también en las consecuencias clínicas y en la evolución de las enfermedades implicadas. Además, evaluaremos la posibilidad existente de actuación terapéutica así como las posibles soluciones que un soporte nutricional adecuado podría comportar.

Dentro de las situaciones que más comportan afectación de la masa muscular y desarrollo de desnutrición evaluaremos el cáncer y más concretamente la caquexia neoplásica. La caquexia neoplásica de causa multifactorial, interesa por su elevada incidencia, ya que afecta a un gran número de pacientes con cáncer, así como por las implicaciones que comporta en la calidad de vida del paciente, en la tolerancia y respuesta a los tratamientos, administrados en la incidencia en complicaciones asociadas, y en la mortalidad de estos enfermos. Además, el deterioro funcional basado en la pérdida de masa muscular es en el paciente neoplásico difícilmente reversible y a ello posiblemente contribuya el que la atrofia y disfunción muscular, no sólo sean secundarias a la anorexia sino que los cambios metabólicos asociados así como sustancias derivadas del propio tumor o de la cascada que la respuesta inflamatoria libera están imbricadas en su desarrollo.

En segundo lugar, analizaremos lo más a fondo posible la sarcopenia del anciano. Con la edad, es evidente que se observan una serie de cambios en la composición corporal, de los cuales la pérdida de músculo así como la alteración de su capacidad funcional es uno de los que más contribuyen a condicionar la calidad de vida y en definitiva la morbi-mortalidad de la gran mayoría de ancianos y de una manera muy especial aquellos que están incluidos en el grupo de ancianos frágiles. Es una realidad que esta pérdida de masa y función muscular comportan un incremento del número de caídas y de las fracturas óseas y de sus correspondientes hospitalizaciones. Si bien puede existir una relación entre la inmovilización a que está sometido el anciano y la disminución de la ingesta con la pérdida de masa muscular, algo más sin duda contribuye a su desarrollo y es importante conocer los diversos factores implicados así como las causas que llevan a los mismos para poder realizar recomendaciones encaminadas a prevenir o retardar su aparición.

Sabemos también que no sólo la función muscular disminuye rápidamente durante el ayuno y mejora con la renutrición sino que tanto la masa muscular, como la función de los músculos de las extremidades, del diafragma, de los músculos intercostales se afectan en el curso evolutivo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica condicionando adversamente la función pulmonar con sus consecuencias en la morbilidad, calidad de vida y mortalidad de estos pacientes. Estos enfermos desarrollan con frecuencia disfunción muscular periférica caracterizada por atrofia, debilidad y disminución de la capacidad oxidativa. Los cambios observados en la masa muscular de estos pacientes con su influencia en la tolerancia al ejercicio físico y otras implicaciones clínicas, son de difícil manejo y probablemente requieran un enfoque multidisciplinar si queremos conseguir efectos positivos en la calidad de vida.

A nivel cardíaco, la insuficiencia cardíaca crónica puede ocasionar malnutrición, que si es grave conduce a la caquexia cardíaca, la cual se asocia a mayor morbilidad y mortalidad. Sus causas son diversas y entre otros, factores neurohormonales, inflamatorios, inmunológicos y metabólicos se superponen en el paciente con insuficiencia cardíaca congestiva, pudiendo producir afectación y deterioro de diversos órganos o sistemas, incluyendo la caquexia cardíaca. Cursa con reducción de peso que afecta tanto a la masa magra o celular activa, como a los tejidos adiposo y óseo con el deterioro más acusado en el tejido muscular esquelético, tanto a nivel estructural como funcional, no quedando exento el corazón de su afectación. Si existe caquexia cardiaca, es necesaria una modificación de la dieta oral en energía y calidad de la misma, conjuntamente con ejercicio físico moderado, debiendo valorar la indicación de nutrición artificial específica complementaria o alternativa.

Finalmente, sabemos que en respuesta a diversas situaciones críticas el metabolismo proteico se caracteriza por un acelerado catabolismo que no está suficientemente compensado por el simultáneo aumento de la síntesis poteica. Ello contribuye, a desarrollar disfunción y atrofia muscular, cuyos mecanismos son múltiples pero no suficientemente aclarados para que pueda comportar actuaciones terapéuticas adecuadas. Pero además, el paciente crítico desarrolla durante su estancia en las Unidades de Críticos polineuropatías y miopatías de causas y patogenias diversas que provocan debilidad generalizada con cuadriparesia más o menos grave que contribuyen a retrasar la desconexión del paciente del ventilador y pueden participar en el desarrollo de déficits funcionales de lenta recuperación.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 4-9
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Fisiopatología de la caquexia neoplásica

J. M. Argilés, S. Busquets, F. J. López-Soriano y M. Figueras

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular. Universitat de Barcelona. Spain.

Resumen

La regulación del apetito y de los patrones alimenticios está mediada por diferentes factores psicológicos, gastrointestinales, metabólicos y nutricionales, así como por distintos mecanismos neuronales y endocrinos. El paciente canceroso anoréxico experimenta una sensación precoz de saciedad y una disminución del apetito. En algunas ocasiones, las causas de esta anorexia pueden derivarse del propio tratamiento anticanceroso (quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia), que pueden inducir náuseas y vómitos en diferentes grados. También pueden contribuir a la reducción de la ingesta las alteraciones en la percepción de la comida y causas psicológicas (depresión). En ocasiones, la anorexia puede atribuirse a un efecto directo del tumor, cuando éste se localiza en el hipotálamo o en el propio aparato digestivo. Sin embargo, en la mayoría de los casos el origen de la anorexia asociada a caquexia parece ser las alteraciones metabólicas que sufre el paciente como consecuencia de la presencia del tumor.

Diferentes factores tanto de origen humoral y segregados por el huésped en respuesta al crecimiento tumoral, o bien segregados por las propias células tumorales, podrían jugar un papel importante en la respuesta anoréxica. Entre los primeros destaca el factor necrótico tumoral-α (TNF-α), una citoquina que parece ser la responsable de la mayor parte de las alteraciones metabólicas características de la caquexia cancerosa.

En definitiva, la anorexia parece ser más un efecto que la causa de la pérdida de peso y, de hecho, la disminución de la ingesta puede manifestarse después de que haya habido pérdida de peso. En cualquier caso, la malnutrición debida a una menor ingesta de alimentos no hace sino agravar el estado caquéctico, propiciando una especie de mecanismo de retroalimentación positivo que puede conducir finalmente a la muerte del paciente.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:4-9)

Palabras clave: *Caquexia. Cáncer. Fisiopatología. Citoquinas. Proteólisis muscular.*

Correspondencia: Josep. M. Argilés
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Biología
Universidad de Barcelona
Diagonal, 645. 08028 Barcelona
E-mail: argiles@porthos.bio.ub.e

PATHOPHYSIOLOGY OF NEOPLASIC CACHEXIA

Abstract

The regulation of food intake is mediated by different psicological, gastrointestinal metabolic, nutritional and endocrine mechanisms. The cancer patient suffers from anorexia which results in early saciety and a reduction of appetite. Sometimes, the causes of the anorectic response are derived from the antitumoral treatment (chemotherapy, radiotherapy or immunotherapy), in some cases vomiting resulting in altered food intake. Alterations in the food taste and smell perception in addition to psychological dearrangements might also lead to the anorexia. Sometimes the tumour may play a direct effect when it is localised in either the hypothalamus or the digestive apparatus. However, in the majority of cases the origin of the anorexia associated with cancer cachexia seems to be due to the metabolic alterations induced by tumour burden.

Different factors of both humoral and tumoral origin play a role in cancer anorexia. For instance, tumour necrosis factor (TNF-), a cytokine responsible for a great part of the metabolic alterations characteristic of cancer cachexia seems to be involved.

In conclusion, the cancer anorexia seems to be more an effect than the cause of the weight loss and in fact the decrease in food intake might take place after weight loss is evident. In any case, the malnutrition associated with a decrease of food intake worsens the cachectic state, favouring a kind of a positive feed-back mechanism that finally leads to the patient's death.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:4-9)

Key words: *Cachexia. Cancer. Physiopathology. Cytokines. Muscle proteolysis.*

Introducción: la pérdida de peso asociada al cáncer

La caquexia es un complejo síndrome que está presente en más de dos terceras partes del conjunto de pacientes que mueren de cáncer avanzado, pudiendo ser la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos por esta enfermedad. Asimismo, este síndrome también aparece asociado a otros estados patológicos, como pueden ser las infecciones crónicas o los traumatismos de distinta índole. La caquexia se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso corporal, así como por anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión. De éstas, la pérdida de peso corporal es una de las más aparentes, y es atribuible principalmente a una disminución de la masa muscular y adiposa. La pérdida de masa muscular afecta no sólo al músculo esquelético, sino también al cardíaco, lo que puede ser el origen de disfunciones en este órgano, las cuales pueden llegar a representar más de un 20% de los fallecimientos asociados al cáncer.

A nivel clínico, la importancia de la caquexia es considerable por cuanto existe una clara correlación inversa entre el grado de caquexia y la supervivencia del paciente. Además, la caquexia implica siempre una prognosis desfavorable, una menor respuesta a la terapia (tanto cirugía como quimioterapia), y una disminución en la calidad de vida del paciente. En función del tipo de tumor, su incidencia puede variar entre un 20% y un 80%.

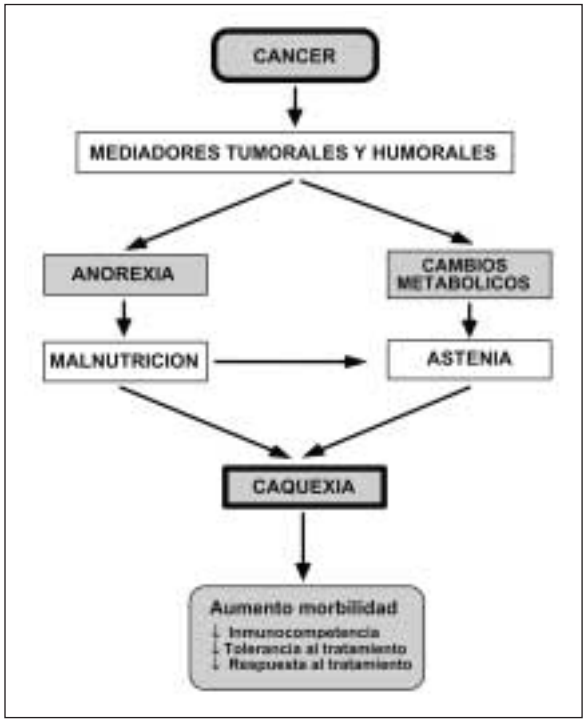

Fig. 1.—Mediadores del proceso caquéctico. La respuesta caquéctica asociada al cáncer se caracteriza tanto por la presencia de anorexia como por profundas alteraciones metabólicas que conducen a una acelerada pérdida de peso y debilitamiento musculaar del paciente.

Tabla I
Patogénesis del síndrome anorexia-caquexia

I.	**Anorexia**
	– Hipofagia.
	– Náuseas y vómitos.
	– Obstrucción mecánica y malabsorción.
II.	**Cambios metabólicos**
	– Intolerancia a la glucosa.
	– Aumentada gluconeogénesis hepática.
	– Activación lipolítica adiposa.
	– Pérdida de proteínas musculares.
	– Alterado ambiente hormonal.
	– Respuesta inflamatoria (proteínas de fase aguda y citoquinas).

Los orígenes de la caquexia han de buscarse en dos aspectos fundamentales: una incrementada demanda calórica debida a la presencia del tumor (con la correspondiente competencia por los nutrientes entre las células del paciente y las del tumor), y la malnutrición debida a la anorexia (disminución en la ingesta) (fig. 1). Ello conlleva a la aparición de lo que ha sido denominado como "ayuno acelerado", con el consiguiente desarrollo de importantes cambios metabólicos en el paciente (tabla I). Dichos cambios están asociados a la presencia de diferentes factores circulantes, tanto humorales (principalmente citoquinas) como de origen tumoral.

La anorexia es un componente casi universal de la caquexia. Resulta poco probable que la anorexia sea por sí sola responsable del desgaste que se observa en los pacientes cancerosos, aunque puede ser un factor que contribuya a dicho desgaste; además, el apetito y la capacidad para comer han sido descritos como los factores más importantes de la calidad de vida del paciente, tanto en el aspecto físico como en el psicológico. La anorexia parece ser más una consecuencia de la caquexia que una de sus causas, pues se puede desarrollar una vez la pérdida de peso ya ha aparecido, pero lo que sí parece establecerse es un ciclo de retroalimentación positiva entre el debilitamiento progresivo y la falta de apetito, que se agravan así mutuamente (fig. 2).

Alteraciones metabólicas: factores implicados

El metabolismo del paciente canceroso puede experimentar importantes alteraciones como consecuencia de la presencia del tumor. A pesar de la malnutrición que acompaña al crecimiento tumoral avanzado, estos cambios son en muchos aspectos diferentes a los que se presentan típicamente en las situaciones de ayuno, siendo más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una situación de inflamación, infección o lesiones traumáticas. De este modo, una de las principales características de la caquexia cancerosa es el desgaste tisular que sufre el paciente, que afecta particularmente al músculo esquelético y al tejido adiposo, mientras que otros órganos (hígado, bazo, riñón y adrenales) pueden llegar incluso a aumentar su peso transitoria-

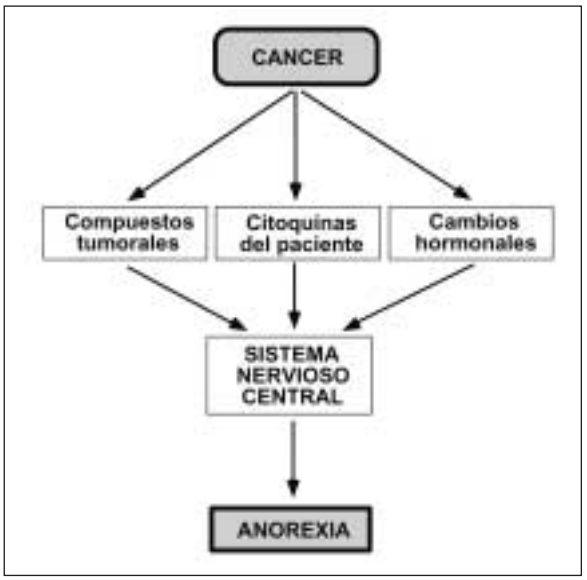

Fig. 2.—Alteraciones metabólicas relacionadas con la respuesta anoréxica. Tanto las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como los cambios en factores humorales (hormonas y citoquinas) influyen sobre el sistema nervioso central (SNC) y se relacionan con la respuesta anoréxica asociada con el cáncer.

mente. Las alteraciones metabólicas representan el aspecto más peculiar e importante de la caquexia cancerosa, ya que incluso en ausencia de malnutrición pueden determinar por sí mismas un balance energético y nitrogenado negativo, junto con un grave deterioro del organismo. Por otra parte, si bien la anorexia es un componente casi universal del síndrome caquéctico, ella sola no explica el notable desgaste observado en el paciente, ya que los patrones de pérdida de peso y los cambios en la composición corporal son diferentes de los característicos de la inanición, y sus efectos catabólicos tampoco pueden revertirse mediante la administración de un complemento calórico. De este modo, prevalece el punto de vista de que la caquexia cancerosa es principalmente debida a las alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor. Entre éstas, se observa en el paciente tumoral una incrementada lipólisis, favorecida por una disminución de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo blanco (TAB) y que propicia un aumento de los niveles de triacilgliceroles (TAG) circulantes; asimismo, se produce un aumento en el recambio proteico tisular y una incrementada utilización hepática del lactato, generado en grandes cantidades por el tumor. Durante mucho tiempo se pensó que estos desajustes metabólicos eran causados por algún factor segregado por el propio tumor, o bien como resultado de la competencia por los nutrientes entre las células del tumor y las del paciente, pero en la actualidad se sabe que estos factores proceden principalmente de la respuesta del paciente al crecimiento tumoral[1,2].

Se han dedicado notables esfuerzos encaminados a identificar el factor o factores responsables de la caquexia, debido al indudable interés clínico del tema. De los posibles mediadores identificados hasta la fecha, podemos establecer una clasificación atendiendo a su origen, pudiendo diferenciar entre mediadores de origen humoral (principalmente citoquinas) y de origen tumoral (fig. 3).

Factores humorales

Factor necrótico tumoral-α (TNF-α)

El TNF-α fue identificado en 1985 como una proteína sérica presente en animales tratados con endotoxina y que era capaz de inducir necrosis hemorrágica en tumores experimentales, viéndose poco después que era también la molécula responsable del síndrome de la caquexia asociada a la infección crónica, por lo que también fue bautizada como caquectina[3]. El TNF-α es sintetizado principalmente por los macrófagos en respuesta a distintos estímulos invasivos, como una proteína de 26 kDa ligada a la membrana, que por proteólisis da lugar a una forma madura de 17 kDa, si bien su forma biológicamente activa es el trímero (51 kDa). Dicha molécula puede ser reconocida por dos tipos de receptores: de tipo 1 (TNFR1 o p55) y de tipo 2

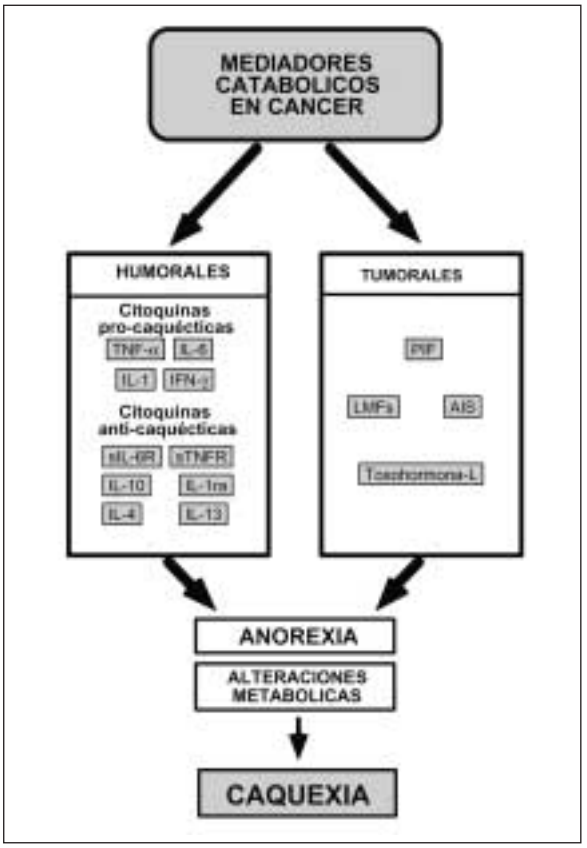

Fig. 3.—Mediadores catabólicos en cáncer. La induccion de cambios metabólicos en el paciente lleva consigo un profundo estado catabólico. Dicho estado es activado por citoquinas o por factores de origen tumoral.

(TNFR2 o p75). El TNF-α es un factor pleiotrópico, con variados efectos sobre el crecimiento celular, angiogénesis, citotoxicidad, inflamación e inmunomodulación.

Si el TNF-α fuese el mediador responsable de la caquexia cancerosa, esta citoquina debería ser capaz de mimetizar los diferentes aspectos que caracterizan dicho síndrome, tanto a nivel de pérdida de peso corporal como en los distintos cambios metabólicos observados. En este sentido, la administración episódica de TNF-α no es capaz de inducir caquexia (debido a la aparición de taquifilaxis), por lo que su efecto es mayor cuando se administra en dosis escaladas. En esta misma línea cabe destacar los experimentos realizados por el grupo de A. Oliff por medio de la implantación de células CHO que expresaban constitutivamente el gen del TNF-α humano en ratones inmunodeprimidos *nude*, observando una masiva pérdida de peso en los mismos asimilable a un proceso caquéctico[4].

Por otra parte, los niveles circulantes de TNF-α están aumentados en más de la mitad de los pacientes con infecciones parasíticas (malaria y leishmaniasis) y con septicemia, situaciones que están asociadas a una fuerte caquexia, y que en este último caso sería atribuible a los elevados niveles de endotoxina (lipopolisacárido o LPS), componente bacteriano cuya administración a individuos sanos produce un aumento en los niveles plasmáticos de TNF-α. Las concentraciones circulantes de TNF-α en pacientes cancerosos son más variables, con altos niveles en un 50% de los pacientes estudiados, así como también en niños con leucemia linfoblástica aguda; en cambio, otros estudios no han hallado tal aumento. En los modelos experimentales la situación es similar, es decir, proporcionan resultados controvertidos. La explicación a estos resultados contradictorios puede atribuirse a las diferencias entre las distintas metodologías utilizadas, a la corta vida media del TNF-α *in vivo,* o a la producción paracrina de la citoquina.

Por otra parte, los efectos metabólicos inducidos por la administración de TNF-α son similares a los observados en situaciones de caquexia[5]. El TNF-α disminuye los niveles de mRNA y la actividad de la LPL en el TAB, tanto *in vitro* (salvo en adipocitos humanos) como *in vivo* en diferentes especies, lo que se relaciona con una menor captación de ^{14}C-trioleína y unos mayores niveles de lípidos circulantes (principalmente TAG). También se ha visto que el TNF-α aumenta la lipólisis en células 3T3 en cultivo. La hipertrigliceridemia inducida por TNF-α puede ser debida también a una mayor lipogénesis hepática y la correspondiente producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El TNF-α también activa la lipólisis en el TAB e inhibe el transporte de glucosa en los adipocitos (y por lo tanto su disponibilidad como substrato lipogénico), aunque no afecta la lipogénesis en el TAB, donde tan sólo se ha observado una disminución en la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, enzima clave en el control de la lipogénesis[6]. Por otra parte, se ha observado que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF-α es capaz de revertir parcialmente estas anomalías metabólicas[7].

Existen asimismo numerosas evidencias experimentales a favor de un papel del TNF-α en la pérdida de proteína muscular. El tratamiento crónico con TNF-α provoca una disminución de la proteína corporal, especialmente en el músculo esquelético, y también aumenta la tasa de degradación proteica tanto *in vivo* como *in vitro*. En nuestro laboratorio hemos podido observar que el tratamiento crónico con TNF-α aumenta la tasa de degradación proteica en el músculo, fenómeno asociado a una activación del sistema proteolítico dependiente de ATP y ubiquitina[8]. Este sistema proteolítico citosólico implica la conjugación covalente y dependiente de energía del péptido ubiquitina con aquellas proteínas que han de ser degradadas, que se convierten así en sustrato reconocido por las proteasas del complejo proteasoma 26S. Este mecanismo permite la degradación tanto de proteínas estructurales como funcionales, y se encuentra activado en el musculo esquelético de animales en diferentes situaciones patológicas, como la caquexia cancerosa, las infecciones, la acidosis o la atrofia. También hemos visto que la administración de TNF-α aumenta el grado de ubiquitinización de las proteínas musculares, lo que constituye la etapa previa a su degradación por el mencionado sistema, así como un aumento en la expresión de diferentes genes asociados a este sistema. Por otra parte, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF-α es capaz de revertir en gran medida los cambios atribuibles al estado caquéctico. Asimismo, hemos comprobado que esta acción es directa, lo que puede explicarse por la presencia de los dos tipos de receptores del TNF-α en el músculo esquelético. Más recientemente hemos podido verificar que en situaciones de caquexia disminuye no sólo el contenido proteico muscular, sino también el de DNA, hecho explicable por la existencia de un proceso de fragmentación del DNA relacionado con fenómenos de apoptosis[9], y que el TNF-α también puede mimetizar esta respuesta[10].

El TNF-α se ha asociado también a situaciones de resistencia a la insulina. En este sentido, las situaciones patológicas asociadas a una alta producción de TNF-α (endotoxemia, cáncer, trauma) muestran asimismo resistencia periférica a la insulina, y la administración de TNF-α a individuos sanos es capaz de reducir la sensibilidad a la insulina. El TNF-α ha sido implicado en la diabetes mellitus de tipo II, y también se ha visto una producción aumentada de esta citoquina por parte del TAB en diferentes modelos de obesidad animal, así como una sobreexpresión en músculo esquelético de individuos diabéticos. Finalmente, cabe constatar que la administración de TNF-α (tanto periférica como intracerebral) incrementa el flujo sanguíneo y la actividad termogénica del tejido adiposo marrón (TAM), asociada con la proteína desacopladora UCP1. Durante el estado caquéctico, existe un incremento en la termogénesis del TAM observada tanto en humanos como en animales experimentales. La UCP1, presente exclusi-

vamente en el TAM, es una proteína transportadora que genera calor mediante la disipación del gradiente de protones creado a través de la membrana mitocondrial interna durante la respiración, desacoplando de esta manera la respiración de la síntesis de ATP. Más recientemente se han descrito otras proteínas de la misma familia, como la UCP2 y la UCP3. La UCP2 se expresa ubicuamente, mientras que la UCP3 se expresa abundantemente en músculo esquelético en humanos y roedores, y en el TAM en roedores. Nuestro grupo ha demostrado que durante el crecimiento tumoral existe un incremento en la expresión de los mRNAs de UCP2 y UCP3 en el músculo esquelético[11], y que el TNF-α mimetiza este incremento en la expresión génica[12]. Además, el TNF-α es capaz de inducir el desacoplamiento de la respiración en mitocondrias aisladas[13].

Otras citoquinas

Aunque las distintas evidencias acumuladas hasta la fecha apuntan a que el TNF-α podría ser el responsable de la mayor parte de los efectos metabólicos observados en situaciones de caquexia, ello no descarta que otros mediadores humorales pudieran también estar implicados. En este sentido, otras citoquinas parecen también tener un papel en este complejo síndrome[14].

La interleuquina-6 (IL-6) podría ser una de estas citoquinas, por cuanto la administración de anticuerpos anti-IL-6 a ratones portadores de un adenocarcinoma de colon revierte los parámetros asociados al estado caquéctico; sin embargo, otros estudios similares no han podido corroborar estos resultados. Por otra parte, la IL-6 tampoco tiene un efecto sobre la proteólisis muscular *in vitro,* si bien sí que es capaz de estimular la gluconeogénesis en hepatocitos.

Otra citoquina que podría tener un papel en la caquexia es el interferón-γ (IFN-γ), por cuanto muestra efectos similares (y sinérgicos) a los del TNF-α. Así, se ha visto que puede inhibir la actividad LPL en células 3T3L1 y la lipogénesis en adipocitos, y que la administración de anticuerpos monoclonales anti-IFN-γ es capaz de revertir notablemente el estado caquéctico en ratones portadores del carcinoma pulmonar de Lewis. Además, la implantación en ratones *nude* de células CHO que producen IFN-γ de manera constitutiva provoca un fuerte estado caquéctico.

También se ha sugerido un papel significativo para el factor inhibidor de la leucemia (LIF), ya que se ha visto que tumores que secretan LIF en ratón pueden provocar una respuesta caquéctica. Otros candidatos a considerar serían el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β), el factor neurotrófico ciliar (CNTF) (producido por la glía, pero también por músculo esquelético) y la interleuquina-1 (IL-1), la cual tiene fuertes efectos anorexigénicos y pirogénicos, aunque se ha visto que la administración del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) a ratas caquécticas no revierte la caquexia.

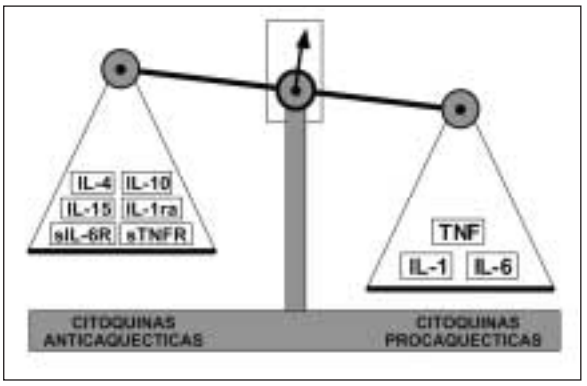

Fig. 4.—Balance de citoquinas. El balance entre las citoquinas procaquécticas y anticaquécticas es fundamental en el equilibrio homeostático relacionado con los procesos de síntesis o degradación. El predominio de citoquinas procaquécticas (TNF, IL-6, IL-1) lleva a un claro estado de movilización de las masas adiposa y muscular.

En resumen, el TNF-α parece tener un papel importante en la caquexia, pero no debe descartarse que otras citoquinas puedan tener también un papel significativo, sin olvidar los cambios en el estado hormonal (fig. 4).

Factores tumorales

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que, al margen de las citoquinas, otras moléculas mediadoras de origen tumoral también podrían tener un papel (fig. 3). La primera en ser descrita fue la toxohormona L, al observarse que extractos de células del carcinoma Krebs-2 de ratón podían inducir caquexia cuando se inyectaban a animales sanos; posteriormente se aisló esta sustancia a partir de líquido ascítico de pacientes con hepatoma y de ratones portadores de sarcoma, observándose que es un polipéptido de 75 kDa capaz de inducir movilización lipídica e inmunosupresión.

El grupo de M. Tisdale aisló un compuesto a partir de ratones portadores del adenocarcinoma de colon MAC16, y más tarde lo obtuvieron a partir de la orina de pacientes cancerosos[15]. Dicho compuesto fue denominado factor movilizador de lípidos (LMF), dado que era capaz de inducir lipólisis en TAB a través de la activación de la adenilato ciclasa, y también de activar la glucogenólisis hepática por la misma vía.

El factor inductor de anemia (AIS) es una proteína de 50 kDa segregada por tumores malignos que deprime las funciones de la células inmunocompetentes, y también es capaz de reducir la ingesta, el peso corporal y la grasa corporal en conejos, así como de presentar una importante actividad lipolítica.

Un último compuesto incorporado a esta relación es el factor inductor de proteólisis (PIF), un proteoglicano de 24 kDa producido por un adenocarcinoma de colon murino[16] y que también está presente en pacientes cancerosos (pero no así en individuos sanos o en pacientes cancerosos con poca pérdida de peso), y que podría

estar implicado en la incrementada degradación proteica muscular y en la disminuida síntesis proteica, activando la degradación proteica a través del sistema dependiente de ATP y ubiquitina, aunque por el contrario no produce anorexia. La administración de este compuesto a animales sanos provoca desgaste muscular. Su acción puede ser inhibida *in vivo* por el ácido eicosapentaenoico (EPA), lo cual indica que podría actuar a través de metabolitos del araquidónico como el 15-HETE. También se ha visto que estimula la síntesis de proteínas de fase aguda a través de la vía de los factores de transcripción NF-κB y STATS3.

El hecho que algunos de estos factores (caso del LMF y el PIF) mimeticen los efectos de la caquexia sobre el metabolismo lipídico y proteico, y también el que estén presentes en la orina de pacientes cancerosos, hace pensar en un posible papel en la caquexia en humanos.

Por lo tanto, hasta la fecha no se ha podido identificar el mediador responsable de la caquexia, aunque a la vista de los resultados el TNF-α podría ser un buen candidato, pues mimetiza las alteraciones metabólicas (pérdida peso, anorexia, termogénesis, resistencia a la insulina, desgaste proteico muscular y movilización lipídica en el TAB), pero no puede explicar todos los casos, por lo que posiblemente la activación de la caquexia sea una combinación de diferentes factores.

Referencias

1. Evans RD, Argilés JM, Williamson DH: Metabolic effects of tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci* 1989; 77:357-64.
2. Argilés JM, García-Martínez C, Llovera M, López-Soriano FJ: The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. *Med Res Rev* 1992; 12:637-52.
3. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate *in vivo*. *J Immunol* 1985; 135:3972-7.
4. Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martínez D, Kiefer D, Vuocolo G y cols.: Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 1987; 50:555-63.
5. García-Martínez C, Costelli P, López-Soriano FJ, Argilés JM: Is TNF really involved in cachexia? *Cancer Invest* 1997; 15:47-54.
6. Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ: Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J* 1997; 11:743-51.
7. Costelli P, Carbó N, Tessitore L, Bagby GJ, López-Soriano FJ, Argilés JM y cols.: Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest* 1993; 92:2783-9.
8. Argilés JM, López-Soriano FJ: The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17:223-6.
9. Van Royen M, Carbó N, Busquets S, Alvarez B, Quinn LS, López-Soriano FJ y cols.: DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumor growth: a link with cancer cachexia. *Biochem. Biophys Res Commun* 2000; 270:533-7.
10. Carbó N, Busquets S, van Royen M, Alvarez B, López-Soriano FJ, Argilés JM: TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2002; 86:1012-6.
11. Sanchís D, Busquets S, Álvarez B, Ricquier D, López-Soriano FJ, Argilés JM: Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model. *FEBS Lett* 1998; 436:415-8.
12. Busquets S, Sanchís D, Álvarez B, Ricquier D, López-Soriano FJ, Argilés JM: In the rat, tumor necrosis factor alpha administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Lett* 1998; 440:348-50.
13. Busquets S, Aranda X, Ribas-Carbó M, Azcón-Bieto J, López-Soriano FJ, Argilés JM: Tumour necrosis factor-alpha uncouples respiration in isolated rat mitochondria. *Cytokine* 2003; 22:1-4.
14. Argilés JM, Álvarez B, López-Soriano FJ: The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17:477-98.
15. Hirai K, Ishiko O, Tisdale M: Mechanism of depletion of liver glycogen in cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241:49-52.
16. Todorov PT, Field WN, Tisdale MJ: Role of a proteolysis-inducing factor (PIF) in cachexia induced by a human melanoma (G361). *Br J Cancer* 1999; 80:1734-7.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 10-6
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico

P. P. García-Luna* J. Parejo Campos** y J. L. Pereira Cunill***

**Jefe Unidad Nutrición. **FEA Unidad de Nutrición. ***Enfermera Unidad de Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica. UGEN. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Resumen

La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer. Las causas de desnutrición en el cáncer están relacionadas con el tumor, con el paciente o con los tratamientos y de forma resumida podemos diferenciar 4 grandes mecanismos por los que puede aparecer desnutrición en el paciente canceroso:

- **Escaso aporte de energía y nutrientes.**
- **Alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes.**
- **Aumento de las necesidades.**
- **Alteraciones en el Metabolismo de los nutrientes.**

El tratamiento oncológico, en cualquiera de sus vertientes induce la aparición de desnutrición, sobre todo en aquellos casos en que se administran varios tratamientos para la curación del cáncer (cirugía, radioterapia y quimioterapia). La desnutrición en el paciente neoplásico produce una disminución de masa muscular que conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, pues aumenta la dependencia de cuidados por terceros (familiares o cuidadores) y disminuye su calidad de vida. La desnutrición se asocia, además, a una menor respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia, o a una peor tolerancia a éstas. La desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la deshiscencia de suturas e infecciones. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos. En último término, no deben olvidarse los efectos de la desnutrición sobre la mortalidad, asociándose la pérdida de peso severa a una menor supervivencia.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:10-6)

Palabras clave: *Desnutrición. Cáncer. Calidad de vida. Caquexia cancerosa.*

Correspondencia: P. P. García-Luna
Unidad de Nutrición Clínica.
UGEN. Hospital Universitario Virgen del Rocio. Sevilla
E-mail: pedrop.garcia.sspaljuntadeandalucia.es

CAUSES AND IMPACT OF HYPONUTRITION AND CACHEXIA IN THE ONCOLOGIC PATIENT

Abstract

The maximal expression of hyponutrition in cancer is tumoral cachexia, which will direct or indirectly account for mortality in one third of cancer patients. Causes of hyponutrition in cancer are related with the tumor, the patient, or therapies, and summarily we may differentiate four main mechanisms by which hyponutrition may occur in cancer patients:

- **Poor energy and nutrients intake**
- **Impairments of nutrient digestion and/or absorption**
- **Increased demands**
- **Impairments of nutrient metabolism**

Any modality of oncologic therapy induces hyponutrition occurrence, especially in those cases in which several therapies are administered to cure cancer (surgery, radiotherapy, chemotherapy).

Hyponutrition in cancer patients produces a decrease in muscle mass, which leads to strength loss, having important consequences on functional status of the individual since it increases dependence on others (relatives, caregivers) and decreases quality of life.

Besides, hyponutrition is associated to poorer response to radiotherapy and chemotherapy, or poorer tolerability of such therapies. Hyponutrition also impairs scarring mechanisms and increases the risk for surgical complications such as suture dehiscence or infections. Both infectious complications and surgically derived complications entail longer hospital staying, which contributes to increase management costs.

Finally, effects of hyponutrition on mortality should not be neglected, with severe weight loss being associated to lower survival.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:10-6)

Key words: *Hyponutrition. Cancer. Quality of life. Cancer cachexia.*

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades de mayor importancia sanitaria, no solo por su frecuencia sino por su alta morbi-mortalidad y por los enormes estragos sobre la calidad de vida del paciente y su familia. En España la incidencia aproximada de cáncer es de unos 320 hombres y de unas 290 mujeres por cada 100.000 habitantes; con una previsión de aumento de frecuencia del 30-40% a lo largo de los próximos años, pero con una mejoría de los índices de mortalidad, principalmente por un diagnóstico precoz y un mejor tratamiento oncológico y de sostén, dentro del que se encuentra el soporte nutricional.

La relación entre nutrición y cáncer es doble: por un lado una alimentación inadecuada puede aumentar la incidencia de determinados cánceres (aproximadamente el 30-40% de los cánceres en hombres tiene relación con la alimentación, y hasta el 60% en el caso de las mujeres) y por otro lado el propio cáncer y sus tratamientos pueden inducir la aparición de malnutrición, que aparece hasta en el 40-80% de los pacientes neoplásicos en el curso de la enfermedad[1].

En el momento actual en que la obesidad es una epidemia mundial, el propio exceso de peso se ha convertido en un factor a tener en cuenta en la génesis del cáncer, sobre todo en los de mama, próstata y endometrio, así como que la propia mortalidad de algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas…) aumenta con la obesidad[2]. En EE.UU. cada año se podrían evitar 90.000 muertes por cáncer si los adultos mantuviesen su peso por debajo de un índice de masa corporal de 25 kg/m^2.

La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable directa o indirecta de la muerte en un tercio de los pacientes con cáncer[3]. La caquexia tumoral, que será estudiada en extenso por el Dr. Argilés en otros capítulos de esta monografía, podemos definirla como un síndrome caracterizado por marcada pérdida de peso, anorexia y astenia, que lleva a la malnutrición debido a la anorexia o a la disminución de ingesta de alimentos, existiendo una competición por los nutrientes entre el tumor y el huésped y un estado hipermetabólico que lleva al paciente a un adelgazamiento acelerado[4].

Prevalencia de la Desnutrición en el paciente Oncológico

Son muy pocos los trabajos que hacen referencia a la prevalencia o incidencia de malnutrición a lo largo de la enfermedad neoplásica, a pesar de la gran frecuencia con que aparece la desnutrición en el paciente con cáncer. Los primeros son los del grupo americano ECOG (Eastern Coopetarive Oncology Group)[5] y el de Tchekmedyan de 1995[6]. En el primero, Dewys y cols estudiaron la pérdida de peso en más de 3.000 pacientes oncológicos dividiéndolos en 3 grupos según la frecuencia de pérdida de peso (tabla I), y aunque se le critica que no incluyeran pacientes con tumores de cabeza y cuello que son de los pacientes en que la malnutrición es más frecuente, es un trabajo de referencia. Por su parte Tchekmedyan estudió los síntomas nutricionales en 644 pacientes oncológicos de consultas externas (tabla II), observando que en el 54% de los pacientes había disminución del apetito y que hasta en el 74% podía aparecer de pérdida de peso.

Tabla I
Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor

		Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)			
Tumor	*N.º enf.*	*1-5%*	*5-10%*	*> 10%*	*Total*
Ca. Gástrico	317	21%	31%	33%	85%
Ca. Páncreas	111	29%	28%	26%	83%
Ca. Pulmón no micr.	590	25%	21%	15%	61%
Ca. Pulmón microc.	436	23%	20%	14%	57%
Ca. Próstata	78	28%	18%	10%	56%
Ca. Colon	307	26%	14%	14%	54%
LNH de alto grado	311	20%	13%	15%	48%
Sarcomas	189	21%	11%	7%	39%
L. Ag. no linfoblástica	129	27%	8%	4%	39%
Ca. Mama	289	22%	8%	6%	36%
LNH bajo grado	290	14%	8%	10%	10%

*Datos referidos a los 2 últimos meses. LNH: linfoma no Hodgkin. L: leucemia.
DeWys WD y cols.: *Am J Med* 1980; 69:491-497.

Con estos datos podríamos concluir que en el momento del diagnóstico más del 50% de los pacientes tienen algún tipo de problema nutricional y que más del 75% han tenido pérdida de peso. La malnutrición se presenta con más frecuencia en el cáncer de páncreas y de estómago y con menor frecuencia y severidad de pérdida de peso están las neoplasias de mama o hematológicas y los sarcomas.

El estudio NUPAC sobre evaluación del estado nutricional en pacientes con cáncer localmente avanzado o metastático, realizado en nuestro país, estudió 781 pacientes hospitalizados o en regimen domiciliario/ambulatorio, durante los años 2001-2002. Como principal test se utilizó el VSG-PG (valoración

Tabla II
Síntomas nutricionales en pacientes ambulatorios con cáncer (modificada de cita 6)

Síntomas nutricionales en pacientes con cáncer	*Todos los pacientes*	*Pacientes con enfermedad diseminada*
Anorexia	54%	59%
Disminución ingesta	61%	67%
Sobrepeso	14%	13%
Normopeso	37%	33%
Peso inferior al normal	49%	54%
Pérdida de peso:		
– Cualquier %	74%	76%
– < 5%	15%	15%
– del 5-10%	22%	20%
– del 10-20%	26%	27%
– > del 20%	11%	15%

Subjetiva Global Generada por el paciente), y los resultados mostraron que el 42,25% de los pacientes tenían Anorexia, que el 52% presentaba malnutrición severa o riesgo de padecerla y lo que tal vez sea más importante, que en el 83,6% de los pacientes con cáncer avanzado se requiere algún tipo de intervención nutricional.

Causas de Desnutrición en el paciente con cáncer

Existen tres apartados que deben tratarse al describir las causas de desnutrición en el paciente neoplásico y que podemos concretar en: 1) los mecanismos básicos de desnutrición en el cáncer; 2) la caquexia cancerosa de forma específica; 3) y por último las causas de desnutrición relacionadas con el tumor, con el paciente o con los tratamientos, que son múltiples y que de una forma resumida las vemos en la tabla III, donde se refleja la gran complejidad de la desnutrición en el cáncer y cómo en muchas ocasiones casi todas las causas pueden estar presentes en un mismo paciente. Nosotros haremos referencia fundamentalmente al tercer apartado, puesto que los dos primeros son tratados por el Dr. Argilés en su capítulo.

Mecanismos básicos por los que aparece desnutrición en el cáncer

Podemos diferenciar 4 grandes mecanismos por los que puede aparecer desnutrición en el paciente canceroso:

- Escaso aporte de energía y nutrientes.
- Alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes.
- Aumento de las necesidades.
- Alteraciones en el Metabolismo de los nutrientes.

La Caquexia Cancerosa

Es un complejo síndrome que puede ser la causa directa de casi una cuarta parte de los fallecimientos por cáncer y que se caracteriza por debilidad y pérdida marcada y progresiva de peso corporal, grasa y masa muscular (esquelética y cardíaca); anorexia y saciedad precoz; afectación rápida del estado general (rostro emaciado, piel pálida, rugosa, sin elasticidad, pérdida del vello); alteraciones metabólicas (anemia, edemas, déficit vitaminas, alteración hidroelectrolíticas) y déficit inmunológico (mayor tendencia a infecciones). Los pacientes mantienen sus gustos alimentarios, pero ingieren menor cantidad de alimento. Se ha estimado que el 20-50% de los pacientes que padecen cáncer experimentan caquexia y alrededor del 65-80% en la fase terminal de la enfermedad. La caquexia no solo aumenta la morbi-mortalidad, sino que disminuye claramente la calidad de vida del paciente oncológico y además aumenta claramente el gasto sanitario (fig. 1).

Tabla III
Causas de desnutrición en el paciente con cáncer

- **1. Del propio tumor:**
  - 1.1. Alteraciones del aparato digestivo.
  - 1.2. Alteraciones metabólicas.
  - 1.3. Producción de sustancias caquectizantes.
- **2. Relacionadas con el paciente:**
  - 2.1. Anorexia y caquexia cancerosa.
  - 2.2. Factores psicológicos.
- **3. Producidas por los tratamientos oncológicos:**
  - 3.1. Cirugía.
  - 3.2. Radioterapia.
  - 3.3. Quimioterapia.

Vamos a describir las distintas *Causas de Desnutrición en el Cáncer* enumeradas en la tabla III.

Alteraciones del aparato digestivo relacionadas con el tumor: La existencia de un cáncer en cualquier punto del aparato digestivo puede inducir alteraciones mecánicas o funcionales que alteran de forma clara la alimentación del paciente. En los tramos más proximales los tumores de cabeza y cuello son uno de los cánceres que inducen con mayor frecuencia desnutrición, tanto por alteración en la masticación, salivación o deglución como por el dolor que con gran frecuencia se asocia.

En el tracto esofágico la aparición de disfagia es la causa principal de desnutrición. En los tumores gástricos la anorexia y la saciedad precoz, o la obstrucción del tránsito a nivel gástrico. En los tramos más distales del tracto digestivo la aparición de cuadros oclusivos o suboclusivos son los datos clínicos más llamativos, junto con maldigestión y malabsorción.

Las Alteraciones Metabólicas inducidas por el tumor y *la Secreción de sustancias Caquectizantes:* Ya se han comentado por el Dr. Argilés al tratar de la Caquexia tumoral.

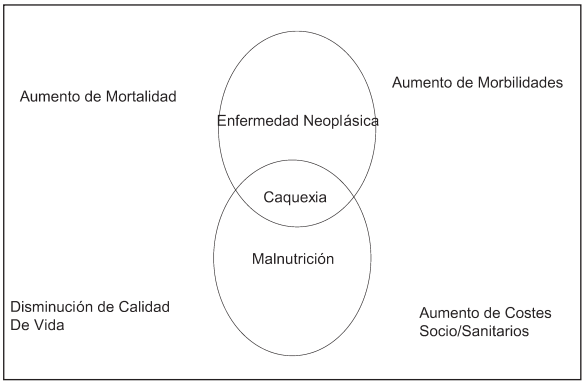

Fig. 1.—Relaciones y consecuencias de la desnutrición y la caquexia cancerosa.

La Anorexia y La Caquexia Tumoral: Son las principales causas de desnutrición relacionadas con el paciente. La Anorexia es multifactorial y muy frecuente en el paciente neoplásico. En los cánceres avanzados es casi la norma con cifras que pueden llegar al 70%[7]. El dolor, la medicación, el tratamiento antitumoral y las alteraciones psicológicas pueden aumentar aún más la anorexia, que en muchos casos a pesar de tratar estas causas de anorexia va a persistir.

Alteraciones psicológicas: Los pacientes cancerosos tienen una gran afectación de la esfera psicológica como consecuencia del propio diagnóstico de cáncer y de la angustia ante los distintos tratamientos a los que va a someterse. Hay que tener en cuenta algunos factores psico-sociales que pueden provocar una alteración importante en la nutrición:

a) La depresión, la ansiedad, el miedo son emociones comunes experimentadas por personas con cáncer y pueden contribuir a la anorexia.
b) También puede aumentar aún más la anorexia en el paciente el estrés de tener que enfrentarse con los diferentes tratamientos pára el cáncer.
c) La vida solitaria, la incapacidad para cocinar o preparar comidas por alteraciones físicas, origina una disminución en la ingesta y por lo tanto un deterioro progresivo en la nutrición. Salir a comer es una de las mayores actividades sociales, la desgana y la aversión a la comida contribuyen al aislamiento social. Todo ello influye considerablemente en la interacción social y en definitiva en la calidad de vida[8].

Causas de desnutrición relacionadas con los tratamientos oncológicos: El tratamiento oncológico, en cualquiera de sus vertientes induce la aparición de desnutrición, sobre todo en aquellos casos en que se administran varios tratamientos para la curación del cáncer (cirugía, radioterapia y quimioterapia).

Cirugía Oncológica: La cirugía oncológica puede ser curativa o paliativa, y siempre conlleva un estrés metabólico importante sobre todo en el caso de la cirugía curativa, con un aumento de necesidades de energía y nutrientes. Además en muchos pacientes la cirugía se realiza sobre un paciente que ya está malnutrido, lo que potencia de forma clara la aparición de las complicaciones. En cualquier tipo de cirugía son comunes el dolor, la anorexia, la astenia, y algún grado de gastroparesia e íleo paralítico (por la anestesia y por la propia cirugía) que comprometen de alguna manera la ingesta alimentaria normal, y todo ello en un paciente con un aumento de las necesidades energético-proteicas.

Toda la cirugía del tracto digestivo es diferente y son más numerosas las alteraciones postquirúrgicas que pueden causar desnutrición. Desde la cirugía de tumores de cabeza y cuello con amplias resecciones y plastias que pueden alterar definitivamente la normal masticación-deglución, hasta todas las resecciones esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas y biliares, de intestino delgado, colon y recto (tabla IV).

Tabla IV
Alteraciones de la cirugía oncológica en tracto digestivo causantes de desnutrición

Cirugía	*Alteraciones*
Cirugía de cabeza y cuello	Alteraciones severas de masticación-deglución. Xerostomía. Disfagia motora/mecánica. Fístulas.
Cirugía esofágica	Trastornos deglución: reflujo, plenitud, saciedad precoz. Disfagia. Estenosis esofagogástricas. Fústulas: Pleurales… Mediastinitis.
Cirugía Gástrica	Saciedad precoz. Síndrome Dumping. Malabsorción B12, Fe, Ca. Intolerancia láctea.
Resecciones I. delgado	Diarrea. Malabsorción. Alterac. Hidroelectrolíticas. Intolerancia lactosa. Malabsorción Vitaminas liposolubles, B12, Ca, Fe, Ca, Zn… Estenosis, Fístulas…
Resecciones Colon/Recto	Diarreas. Alteraciones Hidroelectrolíticas. Malabsorción Vit B12, Ca, Mg, Na, K.
Cirugía Hepática/Biliar	Hiperglucemia. Encefalopatía. Alteraciones Hidroelectrolíticas. Malabsorción grasa. Déficit Vit Liposolubles, Ca.
Cirugía Pancreática	Malabsorción grasa y proteínas. Vit liposolubles, Ca, Mg. Esteatorrea. Hiperglucemia/Diabetes secundaria. Fístulas.

Efectos secundarios relacionados con el tratamiento radioterápico (tabla V): El efecto sobre el estado nutricional de la radioterapia oncológica dependen de la localización del tumor, de la extensión y de la dosis administrada y su fraccionamiento. Además, los efectos secundarios dependerán de los tratamientos que haya recibido el paciente con anterioridad o que se administren concomitantemente con la radioterapia como es el caso de la quimioterapia.

Como una regla general los efectos aparecen en las dos primeras semanas de comenzar la RT, presentan su pico máximo cuando se han administrado los 2/3

Tabla III
Causas de desnutrición en el paciente con cáncer

Tumores de cabeza y cuello:
- Mucositis, Odinofagia, disfagia, alteración de percepción sabores y olores, alteración de la secreción salival, náuseas, xerostomía y mucositis.
- Osteoradionecrosis. Trismos.

Torácica:
- Vómitos, esofagitis, fibrosis y estenosis esofágica, disfagia.

Abdominal y pélvica:
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. Enteritis tardía, diarrea aguda y crónica y fibrosis intestinal.

Corporal total:
- Emesis severa.

de la dosis total y no suelen desaparecer hasta 2-4 semanas después de haber terminado el tratamiento. Algunos síntomas (como las alteraciones del gusto y olfato y la xerostomía) pueden tardar varios meses en recuperarse o mantenerse indefinidamente.

La radioterapia de los tumores de cabeza y cuello es la que produce más sintomatología, pudiendo dar de forma aguda mucositis orofaríngea muy dolorosa, disfagia, odinofagia, xerostomía, hipo y disgeusia, y alteración o pérdida de olfato. Los posibles efectos crónicos son: xerostomía (por fibrosis de las glándulas salivares), pérdida del sabor, caries dental, úlceras, osteorradionecrosis mandibular y trismus (por fibrosis muscular).

En la Radioterapia abdominal o pélvica (estómago, páncreas, colon, recto, cérvix, útero, próstata) los efectos agudos aparecen en función de la localización de la lesión que se irradie: enteritis, colitis, y proctitis agudas, con diarrea, malabsorción, enteropatía "colerética" por efecto irritativo de las sales biliares no reabsorbidas, alteraciones hidroelectrolíticas, y cistitis. De forma crónica puede causar también diarrea, malabsorción, enterocolitis, úlceras, estenosis, fístula y cuadros suboclusivos[9].

Efectos de la Quimioterapia: La aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como el tipo fármaco empleado, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que de la susceptibilidad individual de cada paciente, en la que influye el estado clínico y nutricional previo[10]. Los agentes quimioterápicos más tóxicos son los citostáticos, pues al actuar sistémicamente sobre las células de proliferación rápida afectan no solo a las células neoplásicas sino también a celulas no neoplásicas como las de médula ósea, tracto digestivo, folículo piloso, entre otras.

Los efectos adversos que pueden afectar el estado nutricional del enfermo son numerosos (tabla VI) : náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, pudiendo aparecer enteritis severa con edema y ulceraciones de la mucosa, causante de malabsorción y diarrea, que puede llegar a ser explosiva, muy intensa y con sangre. Los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia son las náuseas y los vómitos, que aparecen en más del 70% de los pacientes. Producen una disminución de la ingesta oral, desequilibrios electrolíticos, debilidad general y pérdida de peso. La mucositis generalmente es de corta duración. Puede causar dolor intenso e impedir o dificultar la ingesta oral. Asimismo también se ha comprobado la existencia de cambios en la composición corporal por efecto de la quimioterapia[11].

El resumen de los efectos yatrogénicos de las terapias oncológicas sobre aspectos relacionados con la nutrición lo podemos ver en la tabla VII[12].

Tabla VI
Efectos secundarios de la quimioterapia

- Anorexia.
- Enteritis aguda: ➔ Malabsorción y diarrea.
- Mucositis orofaríngea y esofágica ➔ Menor ingesta.
- Náuseas y vómitos: ➔ Menor ingesta.
- Alteraciones del gusto y olfato:
  - Disminuye el umbral para sabores amargos y salados.
  - Aumenta el umbral para sabores dulces.
  - Aparece frecuentemente el sabor metálico.
- Estreñimiento: ➔ Aumentado por tratamiento antiemético y analgésico.

Consecuencias de la desnutrición en el cáncer

La desnutrición en el paciente neoplásico produce una disminución de masa muscular que conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, pues aumenta la dependencia de cuidados por terceros (familiares o cuidadores) y disminuye su calidad de vida. Como consecuencia de la progresiva pérdida de peso aparece la astenia y la inactividad, que contribuyen aún más a disminuir la capacidad funcional del paciente por desarrollo de atrofia muscular. También el diafragma y demás músculos respiratorios sufren atrofia e inducen un deterioro funcional respiratorio. Igualmente se producen alteraciones cardíacas en forma de disminución de la masa miocárdica y de alteraciones de las miofibrillas, con trastornos de la conducción eléctrica y deterioro funcional con disminución del gasto cardíaco[13].

La malnutrición energético-proteica en estos pacientes también afecta su inmunocompetencia, afectando principalmente la inmunidad celular y aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes[14].

Tabla VII
Resumen de la yatrogenia nutricional secundaria a los tratamientos oncológicos

Cirugía	*Radioterapia*	*Quimioterapia*
Alteraciones masticación/deglución	Alteraciones masticación/deglución	Disgeusia y alteraciones del olfato
Estenosis esofagogástricas	Mucositis	Náuseas
Fístulas	Xerostomía	Vómitos
Diarreas	Odinofagia	Estomatitis
Malabsorción macro y micro nutrientes	Esofagitis	Mucositis
Déficit Vitamínicos y minerales	Colitis	Anorexia
Síndrome Dumping	Proctitis Fístulas Osteorradionecrosis Vómitos Diarrea Enteritis Rádica	Dolor Abdominal Diarrea Malabsorción Estreñimiento

La desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la deshiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos[15].

Efectos de la desnutrición sobre la eficacia del tratamiento oncológico

La desnutrición se asocia, además, a una menor respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia, o a una peor tolerancia a éstas. Las diferencias en la respuesta a la quimioterapia pueden ser el reflejo de que en los pacientes malnutridos la cinética de las células tumorales también esté lentificada, siendo entonces menos sensibles a los agentes quimioterápicos. Por otra parte, la malnutrición impide una adecuada tolerancia a los tratamientos, aumentando la toxicidad de los mismos. La disminución de proteínas circulantes impide un adecuado ligamiento de los fármacos a éstas, alterando sus periodos de semivida y sus características farmacocinéticas. Además reducciones del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular puede conducir a una disminución de la acción y a una mayor toxicidad de los citostáticos[16].

De esta manera podemos decir que existe una complementariedad del tratamiento nutricional y de los tratamientos oncológicos, puesto que aunque existe aún controversia sobre un posible aumento de la supervivencia global por efecto del soporte nutricional, lo que sí existe es una mejor tolerancia a los distintos tratamientos al mejorar el estado nutricional de los pacientes, como por ejemplo en pacientes con cáncer de colon desnutridos que recibieron nutrición parenteral preoperatoriamente[17].

Desnutrición y calidad de vida

Respecto a la calidad de vida, existen cuatro factores fundamentales que la definen y que deben tenerse en cuenta en su valoración: bienestar físico, funcional, emocional y social.

La desnutrición afecta la calidad de vida a través de la pérdida de fuerza muscular que origina y la sensación de debilidad y astenia acompañantes, a la vez que influye sobre la esfera psíquica, pudiendo inducir o intensificar sintomatología depresiva. La propia pérdida de peso inducida por el cáncer provoca un cambio de imagen corporal que agudiza aún más los sentimientos depresivos y de pérdida de control[18]. Recientemente el grupo de Ravasco ha demostrado que el 2.º factor en importancia de cara a la valoración de la calidad de vida es el deterioro del estado nutricional, solo superado por el estadio tumoral; de manera que el % de influencia sobre la calidad de vida del paciente fue del 30% la localización del tumor, el 30% la pérdida de peso y el 20% la ingesta, el 10% la quimioterapia, el 6% la cirugía, el 3% la duración de la enfermedad y el 1% el estadio tumoral[19].

Tabla VIII
Efectos de la desnutrición en el cáncer

- Deteriora sistema inmune:
  - Potencia inmunosupresión debida al tratamiento.
  - Favorece complicaciones infecciosas.
- Disminuye síntesis proteica:
  - Impide cicatrización heridas quirúrgicas (dehiscencias, eventraciones, fístulas).
  - Impide reparación tejidos dañados por RxT.
  - Impide síntesis enzimas digestivos (malabsorción).
- Disminución de la masa muscular (astenia).
- Disminuye el tono vital y aumenta los síntomas depresivos.
- Deteriora la calidad de vida.
- Disminuye la tolerancia al tratamiento.
- Aumento de Mortalidad.
- Aumento de Costes sanitarios.

De hecho, con la desnutrición aumenta el riesgo de complicaciones, disminuye el tiempo libre de síntomas y de vida independiente del centro hospitalario, contribuyendo aún más al deterioro de su calidad de vida.

Al poco tiempo de iniciar un aporte nutricional adecuado el tono vital mejora y la sensación de debilidad tiende a desaparecer, lo que contribuye a mejorar la sensación de bienestar del paciente. Sin embargo, los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida del soporte nutricional van a depender del estado basal del paciente, del tipo y localización del cáncer y de lo avanzado de su enfermedad.

Efectos sobre mortalidad

En último término, no deben olvidarse los efectos de desnutrición sobre la mortalidad, asociándose la pérdida de peso severa a una menor supervivencia. De hecho, la pérdida de peso es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el cáncer avanzado. Según el Instituto Nacional de Cáncer y la Sociedad Americana de Cáncer, la muerte de 1 de cada 3 pacientes, adultos, con cáncer está relacionada con la nutrición[20,21], no siendo esta relación tan clara en la edad pediátrica, donde la malnutrición sigue siendo uno de los principales problemas de los niños con cáncer, pero sin tener efecto sobre la supervivencia[22].

Referencias

1. Pérez C: Dieta y carcinogénesis: ¿hasta dónde llega la evidencia? *Nutrición Clínica* 2002; 22:19-21.
2. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of USA. Adults. *NEJ Med* 2003; 348:1625-1638.

3. Tisdale MJ: The "cancer cachectic factor". *Support Care cancer* 2003; 11:73-78.
4. Argilés JM: Nutrición y Cáncer. 100 Conceptos claves. Editorial Glosa. Barcelona. 2005. ISBN: 84-7429-237-9.
5. Dewys WG, Begg C, Lavin PT y cols.: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
6. Tchekmedyian N: Cost and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology* 1995; 9 (Supl.):79-84.
7. Nelson KA: The cancer anorexia-cachexia síndrome. *Semin Oncol* 2000; 27:64-68.
8. Lai JS, Cella D, Peterman A, Barocas J, Goldman S: Anorexia-cachexia-Related Quality of life for children with cancer. *Cancer* 2005; 104:1531-1539.
9. Kokal WA: The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985; 55 (Supl. 1):273-278.
10. Thuluvath PJ, Triger DR: How valid are our reference standars of nutrition? *Nutrition* 1995; 11:731-733.
11. Harvie MN, Campbell IT, Thatcher N, Baildam A: Changes in body composition in men and women with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16:323-326.
12. Casado C, Colomer R: La nutrición como coadyuvante en el tratamiento oncológico. En: El problema de la nutrición en oncología clínica. Ed: E. Díaz-Rubio. Aran Ediciones SL. 2005; 69-80.
13. González M, Andreu M, Belda C, Martinez N: Malnutrición y enfermedad neoplásica. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Ed. Gómez C, Sastre A. You & Us SA, 2002; 9-15.
14. Valero MA, León M, Celaya S: Nutrición y Cáncer. En: Celaya S. Tratado de Nutrición Artificial. Grupo Aula Médica. Madrid, 1998.
15. O'Gorman P, MacMillan DC, AcArdle CS: Impact of weight loss, apetite and the inflamatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 32:76-80.
16. Murry DJ, Riva L, Poplack DG: Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51.
17. Vitello JM: Nutricional assessment and the role of preoperative parenteral nutrition in the colon cancer patient. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:183-194.
18. O'Gorman P, MacMillan DC, AcArdle CS: Impact of weight loss, apetite and the inflamatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 32:76-80.
19. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME: Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12:246-52.
20. Ovesen L, Hannibal J, Mirtensen EL: The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. *Nutr Cancer* 1993; 19:159-167.
21. Cancer Facts & Figures —1999— Atlanta, GA: The American Cancer Society 1999; 1-36.
22. Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Kutluk T, Buyukpamukcu M: Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002; 44:35-39.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 17-26
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa

D. Cardona

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Resumen

La anorexia es uno de los síntomas más comunes en los enfermos con cáncer avanzado y se manifiesta con pérdida de apetito por saciedad. Por otro lado, la caquexia se describe en aquellos enfermos con pérdida de peso involuntaria. El proceso canceroso produce un desequilibrio en el balance energético al disminuir la ingesta y aumentar el catabolismo, produciéndose un balance netamente negativo. Se observan diferentes factores que determinan a la caquexia, desde los desequilibrios metabólicos producidos tanto por los productos tumorales como las alteraciones endocrinas o la respuesta inflamatoria producida por las citoquinas, todo ello conlleva a un incremento de la lipólisis, pérdida de proteína muscular y anorexia. Además las causas de la anorexia son múltiples desde el tratamiento con citostáticos, radioterapia o inmunoterapia donde pueden producir diferentes grados de náuseas, vómitos, diarreas y al mismo tiempo contribuyen alterar las percepciones en el sabor y el olor, a la obstrucción del aparato digestivo, dolor, depresión, constipación… A partir de los conocimientos de los diferentes mecanismos que producen el síndrome anorexia-caquexia se han estudiado además de las dietas hipercalóricas de nutrición artificial con éxito relativo, una variedad de fármacos que fueran positivos a la ganancia de apetito como son los progestágenos, corticoesteroides y con menor evidencia clínica los cannabinoides, ciprohepatidina, mirtazapina (antidepresivo) y la olanzapina (antipsicótico). Otros, se han estudiado por su efecto antiinflamatorio debido a su acción anticitoquinas como son la melatonina, ácidos polinsaturados omega-3, pentoxifilina y talidomida, excepto los segundos aún son escasos los datos clínicos para su utilización diaria. Otro tanto pasa con los fármacos anabolizantes derivados de la testosterona o los inhibidores metabólicos como el sulfato de hidracina. Sin duda alguna los progestágenos sobre todo el megestrol y los corticosteroides serán de primera línea de elección en el síndrome de anorexia-caquexia por incrementar el apetito y el primero el peso y repercutir en la mejoría de la calidad de vida y de confort en los enfermos con cáncer avanzado.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:17-26)

Palabras clave: *Anorexia. Caquexia. Antiinflamatorio. Cáncer avanzado.*

Correspondencia: D. Cardona.
Servicio de Farmacia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CANCER ANOREXIA-CACHEXIA

Abstract

Anorexia is one of the most common symptoms of patients with advanced cancer and it presents as loss of appetite due to satiety. On the other hand, cachexia is described in those patients with unwanted weight loss. Cancerous processes produce an energy unbalance by decreased food intake and increased catabolism, resulting in a clearly negative balance.

Several factors determining cachexia are observed, from metabolic unbalances produced by tumoral products and endocrine impairments or the inflammatory response produced by cytokines, all of them leading to higher lipolysis, loss of muscle protein, and anorexia.

Besides, causes of anorexia are multiple, from chemotherapy agents, radiotherapy, or immunotherapy, which may produce different degrees of nausea, vomiting, diarrhea, and also leading to impairments of taste and smell, to obstruction of the digestive tract, pain, depression, constipation, etc.

From the knowledge of the different mechanisms producing the anorexia-cachexia syndrome, hypercaloric diets for artificial nutrition have been studied with varying success, and different drugs with a positive effect on appetite gain such as progestogens, steroids, and with lesser clinical evidence cannabinoids, cyproheptadine, mirtazapine (antidepressant), and olanzapine (antipsychotic). Other drugs have been studied because of their anti-inflammatory properties, anti-cytokine, such as melatonin, polyunsaturated omega-3 fatty acids, pentoxifylline, and thalidomide; with the exception of the latter, clinical data are still scant for daily usage. Similarly happens with testosterone-derived anabolic drugs or with metabolism inhibitors such as hydrazine sulfate. With no doubt, progestogens, especially megestrol, and corticosteroids will be first-line therapies for anorexia-cachexia syndrome to stimulate the appetite and increase weight (megestrol), and have an effect on quality of life improvement and comfort in patients with advanced cancer.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:17-26)

Key words: *Anorexia. Cachexia. Antiinflamatores. Advanced cancer.*

Introducción. Un recordatorio de la fisiopatología de la anorexia-caquexia

La prevalencia de la caquexia se incrementa del 50% al 80% antes de la muerte, siendo la causa de la misma en más del 20% de los pacientes[1].

Este síndrome también está asociado a otras patologías como en la insuficiencia cardíaca congestiva, SIDA y en otros procesos inflamatorios como en la artritis reumatoidea, enfermedades inflamatorias intestinales, fibrosis quística…

La caquexia se manifiesta por una pérdida importante del peso a partir principalmente de la disminución principalmente de la masa muscular esquelética y también la cardíaca debidas a un proceso de respuestas a la neoplasia. La respuesta clínica que podemos observar son: anorexia, astenia, náuseas, fatiga, malestar general y una disminución muy significativa de la ingesta. Su incidencia, varía según el tipo de tumor, así en el cáncer gastrointestinal es del 80% y del 60% en la neoplasia de pulmón. Además a nivel clínico implica una menor respuesta tanto a nivel quirúrgico (la mayoría de cirugías mayores-gastrectomía total, duodenopanctretectomía.. y medianas como la hemilectomía derecha por neo de colon ascendente) y a la quimio/radioterapia, todo ello conlleva a una disminución de la calidad de vida del enfermo.

Para Argilés[2], la pérdida de ingesta que se observa en la anorexia, parece ser más una consecuencia de la caquexia debido que se puede desarrollar cuando la pérdida de peso ya ha aparecido.

El metabolismo de la caquexia se manifiesta en dos aspectos: el hipermebolismo a causa de la presencia del tumor y que Bosaeus[3] demuestra en 295 enfermos con neoplasias gastrointestinales avanzadas. Valora por calorimetría indirecta y define como hipermetabolismo > 10% de las necesidades de calorías en reposo según Harris Benedict. Encuentra un 48,5% de enfermos hipermetabólicos, 15% normometabólicos y solo el 1,4% hipometabólicos. Por otro lado la malnutrición debida a la anorexia por disminución de la ingesta. Este balance energético negativo conlleva a la pérdida de peso ya citada. Últimamente se sugiere que la etiología de este hipermetabolismo y otras alteraciones del metabolismo son debidas a mismo tumor que altera la respuesta hormonal, neuropéptidos, citoquinas y neurotransmisores del mismo paciente.

En la figura 1, podemos observar los diferentes factores que contribuyen a la caquexia cancerosa.

Alteraciones metabólicas

Así las alteraciones metabólicas en los enfermos cancerosos son multifactoriales:

a) La formación del tumor en la producción de compuestos tumorales el Factor Inductor de Proteólisis (FIP), que es detectable en orina en pacientes con neoplasias gastrointestinales induciendo catabolismo del músculo esquelético mientras preserva la proteína visceral (albúmina) y también es responsable de las diferentes respuestas proinflamatorias que se observan en la caquexia[5]. El catabolismo observado en el tejido adiposo se atribuye al Factor Movilizador de Lípidos (FML) que estimula la lipólisis a través del ciclo intracelular del AMP, pero al mismo tiempo se ha observado en ratas la disminución del 26% catabolismo proteico[6].

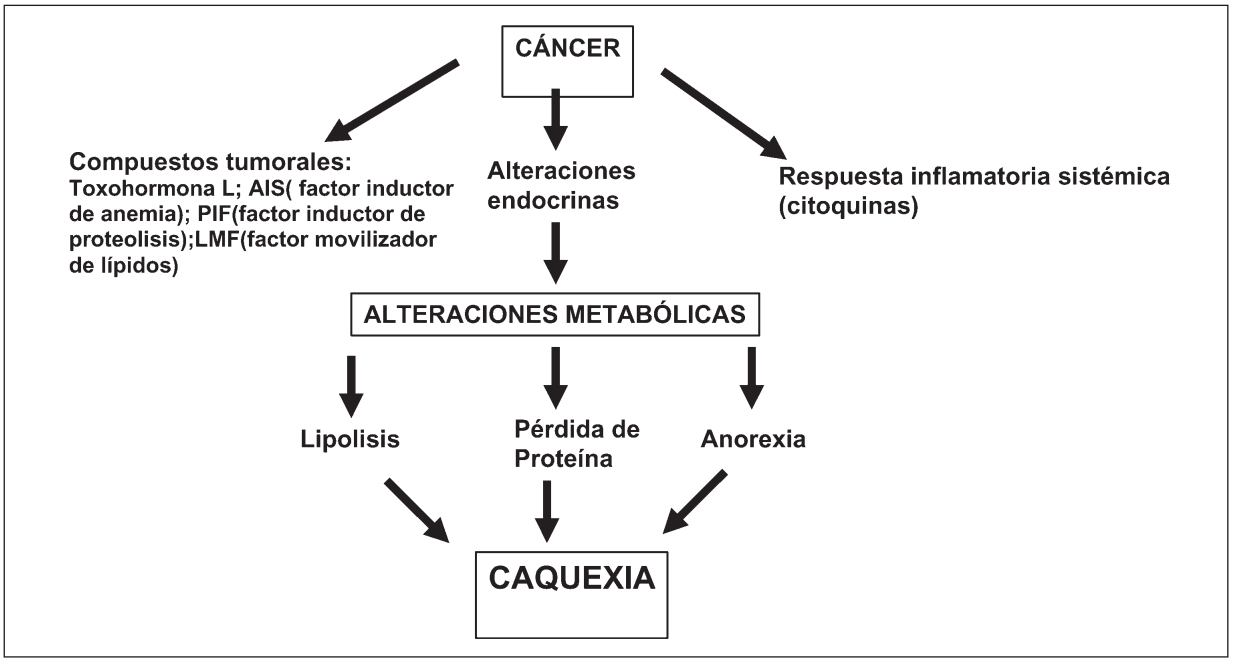

Fig. 1.—Diferentes factores que contribuyen a la caquesia neoplásica. Según Argilés[4] JM: Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003.

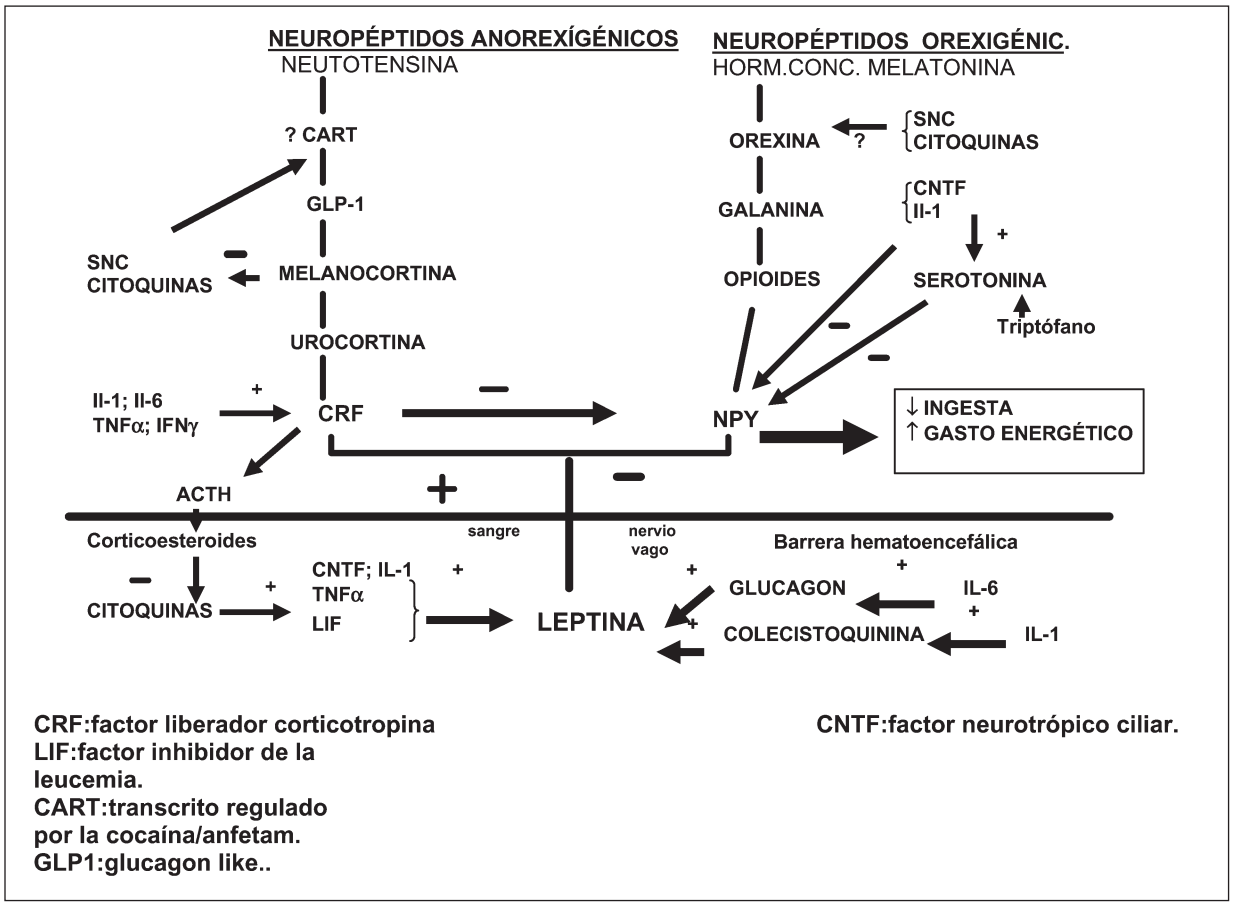

Fig. 2.—Interacciones en el circuito de neuropéptidos-hipotalámico. Según Inui A: Cancer J Clin 2002; 52:72-91.

b) La respuesta inflamatoria sistémica a causa de las citoquinas.

Una de las principales responsables del proceso de pérdida de peso en los enfermos cancerosos. Son proinflamatorias principalmente las interleuquinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 y IL-8), el tumor necrosis factor (TNFα) y el Interferón γ (IFN-γ) ya que incrementan el factor liberador de corticotropina mediador principal en la respuesta (CRF) que activa las señales anorexígenas del hipotálamo y en una segunda línea también activan la actividad anorexígena debido a los altos niveles de leptina en el cerebro. Como se sabe la leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo y es un regulador del peso, así en el ayuno se observa que hay una relación entre la pérdida de masa grasa con la disminución de los niveles de leptina en el cerebro.

También las citoquinas proinflamatorias, interfieren en la respuesta del neuropéptido Y (sintetizado en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo) y que forma parte de la cascada de señales orexigénicas, estimulantes de la ingesta, que actúan a nivel del hipotálamo y que se activan frente a la caída de los niveles de leptina. Esta cascada también incluye la hormona concentradora de melatonina, orexina, galanina, opioides (fig. 2).

Otro neuropétido, la serotonina que en condiciones normales controla la saciedad, y que su concentración en el cerebro depende del triptófano (aminoácido precursor). En los enfermos con cáncer se observa un incremento tanto la IL-1 como el factor neurotrópico ciliar (FNC) que aumentan la concentración cerebral de serotonina y negativizan la respuesta del neuropéptido Y.

Respuesta del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas frente a la presencia tumoral.

Una variedad de cambios en el metabolismo se han descrito en los enfermos con cáncer. A nivel del metabolismo de los hidratos de carbono, los tumores sólidos producen cantidades importantes de lactato que se convierten en glucosa por el ciclo de Cori parcialmente responsable del incremento del gasto energético[6]. También se observa una resistencia periférica a la insulina a causa del proceso proinflamatorio de las citoquinas.

El metabolismo proteico responde con una mayor degradación de proteína muscular esquelética para producir glucosa por el ciclo de la alanina y utilizando los aminoácidos ramificados. La pérdida de masa muscu-

Tabla I
Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa
Según Mattox[11] TW: Nutrition in Clinical Practice 2005; 20:400-410

1. *Estimulantes del apetito (orexígenos)*
   - Progestágenos
     - Medroxiprogesterona§
     - Acetato de Megestrol§
   - Corticosteroides
     - Dexametaxona§
     - Metilprednisolona§
     - Prednisolona§
   - Cannabinoides
     - Dronabinol*
   - Ciproheptadina*
   - Antidepresivos
     - Mirtazapina. Antidepresivo tricíclico‡
   - Antisicótico atípico
     - Olanzapina Neuroléptico¶

2. *Anticitoquinas*
   - Melatonina*
   - Ácidos eicosapentanoico (EPA) o Docosahexaenoico (DHA)‡
   - Pentoxifilina‡
   - Talidomida*

3. *Anabolizantes. Derivados de la testosterona*
   - Fluoximesterona‡
   - Nandrolona decanoato‡
   - Oxandrolona‡

4. *Inhibidores metabólicos.*
   - Sulfato de hidracina‡

* Efectos controvertidos en el aumento del apetito en enfermos cancerosos. Acción de segunda línea de tratamiento. Algunos en esta categoría se han utilizado solo investigacionalmente.

‡ Poco o ningún efecto positivo en el aumento del apetito en enfermos cancerosos. No recomendado como agente orexigénico.

¶ No investigado con trabajdos randomizados en el efecto de ganancia en el apetito en enfermos cancerosos.

§ Fármacos orexigénicos de primera línea.

lar esquelética va relacionada con la presencia en el suero del factor inductor de proteólisis (FIP) que es capaz de inducir la degradación proteicas y al mismo tiempo inhibir la síntesis proteica y activa la vía proteolítica ubiquitina-proteasoma. Esta vía en condiciones normales esta activada por los corticoesteroides y la hormona tiroidea y inhibida por la insulina.

En la composición corporal, la reserva de grasas son casi el 90% de energía. En la caquexia cancerosa observamos un incremento de la lipólisis por disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa (inhibida por las citoquinas) del tejido blanco adiposo que conduce a un aumento de los triacilgliceroles circulantes, así se observa hipertrigliceridemia, incremento de la secreción hepática de VLDL. Además, el factor movilizador de lípidos (FML) incrementa la pérdida de masa grasa y incrementa el gasto energético.

Como muy bien define Argilés[2], todos estos desajustes metabólicos se creía que eran causados por algún factor segregado por el tumor o por la competencia entre las células del tumor y las del paciente pero parece ser que estos factores proceden en mayor parte del paciente en respuesta al crecimiento tumor.

Tratamiento farmacológico en la caquexia

Sin duda según Inui[7], el mejor tratamiento para resolver la caquexia cancerosa es curar el cáncer, pero desafortunadamente esta situación no es propia en enfermos con cáncer avanzado. Otra opción es incrementar la ingesta oral o artificial e inhibir la pérdida muscular y lipídica a partir de diversos tratamientos farmacológicos. Antes que nada se ha de resolver la causa de la reducción de la ingesta como la náuseas, vómitos que estn relacionadas directamente con el tratamiento quimio/radioterapia como son la mucositis, obstrucción gastrointestinales, diarreas... La finalidad del tratamiento farmacológico es mejorar la calidad de vida y para muchos pacientes indirectamente mejora el apetito y la ingesta oral.

A pesar que la nutrición artificial hipercalórica no consta como tratamiento farmacológico es una primera opción en los enfermos con cáncer avanzado. Liviano[8] publicó una guía para este tipo de enfermos y citaba que el soporte nutricional artificial no estaba indicado en los enfermos terminales ni en aquellos que no se quería seguir con el tratamiento antineoplásico. Hay algunos estudios[9,10] que incluso no indican la nutrición parenteral en combinación con la quimioterapia/radioterapia.

Hay diferentes clasificaciones para explicar los fármacos que se utilizan para la caquexia, así Inui[7] (fig. 3) los clasifica a partir de que la respuesta frente a la caquexia sea el adecuado y cita de primera línea: progestágenos (megestrol y medroxiprogesterona) y los cortocoesteroides. De segunda línea: ciproheptadina y otros fármacos antiserotonérgicos; aminoácidos de cadena ramificada; procinéticos; ácido eicosapentanoico (EPA); cannabinoides y 5'-deoxi-5-fluorouridina. Y como fármacos emergentes: melatonina; talidomida, β2 agonistas y AINES y finaliza con un grupo de "otros" con la pantoxifilina; sulfato de hidracina y anabolizantes.

Una buena clasificación es la que sigue Mattox[11] a partir de su mecanismo de acción (tabla I) donde también define los progestágenos y corticosteroides como fármacos de primera línea de tratamiento. También Mattox nos propone que características ideales debe cumplir un agente orexigénico (tabla II).

Tabla II
Características ideales de un fármaco orexigénico

1. Que se observe un efecto positivo en el incremento del apetito.
2. Que el aumento de peso repercuta en la masa muscular y no en la retención de agua.
3. Que se observen los mínimos efectos adversos.
4. Que no interfieran o que tengan un efecto mínimo en el tratamiento tumoral.
5. Ganancia en la calidad de vida.

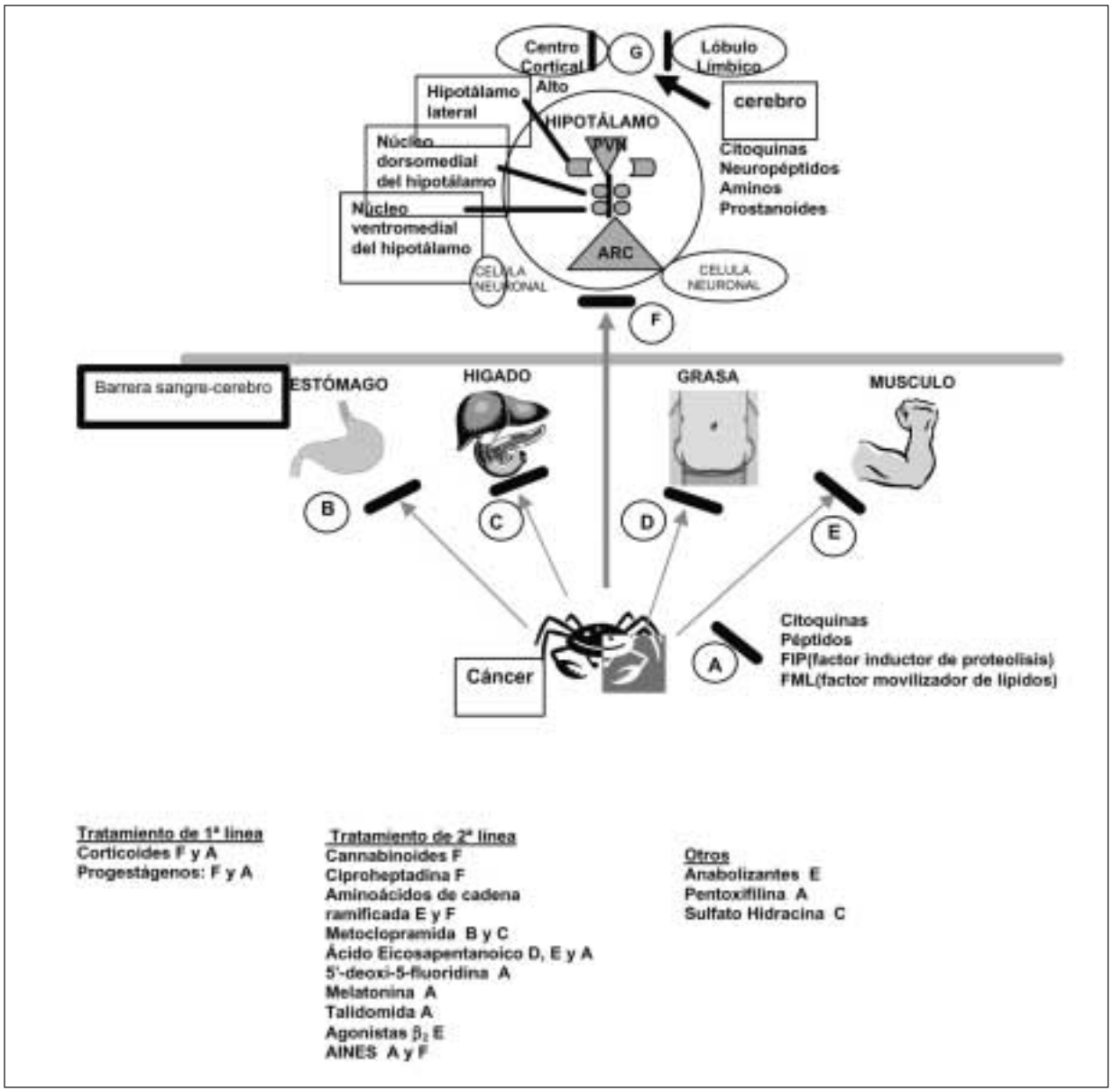

Fig. 3.—Lugares de acción de los fármacos anticaquéticos. Según Inui[7].

En la figura 3, Inui[7] nos informa los posibles lugares de acción de cada fármaco anticaquético.

Estimulantes del apetito

Progestágenos

Es el grupo de fármacos de primera línea en el tratamiento de la caquexia tumoral y son los que han elaborado mas literatura tanto de acetato de megestrol como quizá en menor grado la medroxiprogesterona. Son fármacos sintéticos que se utilizaban en un principio en el tratamiento de las neoplasia hormona-dependientes y donde se observó una ganancia de peso y una estimulación del apetito tanto en los enfermos que respondieron al tratamiento como los que no[11,12]. Su mecanismo de acción no queda claro pero podría estar relacionado con la actividad de los corticosteroides ya que a nivel químico son similares a aquellos. Actúan induciendo el apetito vía estimulación del neuropétido Y (neuropéptido orexigénico) en el hipotálamo, modulando los canales de calcio en el núcleo ventromedial hipotálamo (NVH) —conocido centro de la saciedad—. También inhiben la actividad de las citoquinas proinflamatorias como la iL-1; IL-6 y el TNF-α (estas disminuyen a nivel plasmático después del tratamiento con progestágenos).

Últimamente se han realizado dos importantes revisiones, uno, por Yavuzsen[13] en 55 estudios controlados

y aleatorizados en el tratamiento de la anorexia en enfermos neoplásicos que han perdido peso y el segundo de Pascual[14], 26 estudios controlados y aleatorizados y mucho más centrado en el papel del acetato de megestrol en el tratamiento del síndrome de la anorexia/caquexia de los enfermos oncológicos.

En el trabajo de Pascual, valora la seguridad y eficacia del acetato de megestrol en el síndrome de la caquexia-anorexia tanto en pacientes oncológicos como en SIDA y otras patologías. Incluye 26 estudios (n = 3.887 pacientes), a partir de Medline (1996 a marzo 2002), estudia comparando el megestrol oral con placebo; con otros orexígenos, diferentes dosis de Megestrol valora de 160 a 1.600 mg/día pero compara en el estudio estadístico < de 800 mg/d frente a > 800 mg/d.

En oncológicos se valoran 3.368 pacientes (86%), un 40% de pulmón; 23% de origen gastrointestinal, 7% de cabeza y cuello, 2% pancreáticos y un 26% en otros lugares.

SIDA 427 pacientes (11%) y 81 (2%), donde se incluyen 12 niños/niñas con fibrosis cística, geriátricos. Estudian: mejora del apetito, ganancia de peso, calidad de vida, efectos adversos y la retirada del estudio.

En el resultado de todos los estudios, todos mejoran de peso apetito, calidad de vida. En el subgrupo de enfermos oncológicos también mejoraron en el apetito [(RR2, 33 (95% CI 1, 52-3, 59)], ganancia de peso [(RR2, 16 (CI 95% 1,45-3,21)] y en mejoría de la calidad de vida [(RR 1, 81(CI 95% 1,13-2,89)]. En cuanto a la dosis, en el grupo oncológico era estadísticamente significativo a mayor dosis (> 800 mg/d) mayor aumento de peso [RR1, 65 (95% CI 1,00-2,73)]. El efecto adverso más frecuente en el grupo de megestrol es la impotencia en hombres, edemas en las extremidades inferiores, trombosis venosa profunda e intolerancia gastrointestinal.

En la revisión de Yavuzsen, estudia 55 estudios donde se utilizan fármacos para el tratamiento del síndrome de la anorexia/caquexia. Revisa el Medline 1966 a octubre 2004. Divide por grupos farmacológicos: progestágenos 29 estudios (4.139 pacientes), 23 estudios son de acetato de megestrol (3.436 pacientes) y solo 6 (703 pacientes) de acetato de medroxiprogesterona.

Encuentra:

- El acetato de megestrol mejor que el placebo en la ganancia de peso, apetito y calidad de vida.
- Discusión en la dosis. 1 trabajo observa que altas dosis 1.200 mg/d no es mejor que 800 mg/d. En otro trabajo, la dosis óptima está entre 480-800 mg/d y en cuatro trabajos comparando altas y bajas dosis, las primeras se observa ganancia de peso sin estímulo de apetito. Un trabajo que el megestrol era mejor que el dronabinol (cannabinoide) ya que un derivado de la testosterona como es la fluoximesterona en el apetito. El acetato de megestrol es equivalente a los corticosteroides en la estimulación del apetito. En otro estudio, el megestrol es mejor en menor pérdida de peso y aumento del apetito que la cisaprida.
- La medroxiprogesterona a dosis entre 300-1.200 mg/d. Se observa que a altas dosis es mejor que el placebo en aumento del apetito y aumento de peso. A dosis de 300 mg/d solo mejora el apetito.

Los efectos adversos ya citados anteriormente en los progestágenos debemos añadir: hiperglicemia, hipertensión. Sangrado uterino, supresión en insuficiencia adrenal (si el fármaco es interrumpido bruscamente).

La Federación Nacional Francesa de Centros de Cáncer[15], revisó los fármacos de los estimulantes del apetito y para el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona recomiendan un nivel B de evidencia. En cuando la dosis, el primero, a dosis bajas (160 mg/d) y altas dosis 1.200 continúan con evidencia B, mientras que a las dosis media de 480 mg/d recomiendan una evidencia C.

Corticoesteroides

El mecanismo de acción de los corticoesteroides en el apetito incluye la inhibición de la síntesis de las proteínas proinflamatorias IL-1 y TNFα que disminuyen la ingesta y también actúan sobre los mediadores anorexígnos como la leptina, el factor de liberación de la corticotropina y la serotonina (fig. 3). Por último, incrementan los niveles del neuropéptido Y que es responsable del aumento de apetito.

La duración de la acción del apetito y bienestar general (disminuye las náuseas y mejora la astenia) es limitante máximo a 4 semanas. Sus efectos adversos como la osteoporosis, debilidad, delirio e inmusupresión a primado más la utilización de los progestágenos en el enfermo de cáncer avanzado. Las pautas de dosificación son: prednisolona —acción intermedia—: 5 mg/8 h oral y dexametasona —acción de larga duración—: 3-6 mg/día oral. Mejor administrar una sola dosis por la mañana y si es cada 12 horas después del desayuno y comida ya que disminuye el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y al mismo tiempo se evita insomnio. La metilprednisolona (Solu Moderin®, Urbason®) a 125 mg/dIM, mejora la calidad de vida.

Loprinzi[16], en un estudio aleatorizado de 495 enfermos, donde compara en enfermos con neoplasia de pulmón (40%), gastrointestinales (36%) y otras neoplasias (24%) y que no son candidatos a quimio/radioterapia, a recibir durante como mínimo 1 mes: acetato de megestrol: 800 mg/d o dexametasona 0,75 mg/12 h o fluoximesterona (derivado de la testosterona), 10 mg/12 h oral. Finalizan el estudio 348 enfermos. Valoran: ganancia de peso, incremento del apetito, efectos adversos y calidad de vida. Mientras que se observa un mayor estímulo en el apetito en el megestrol frente a la fluoximesterona y no se observan diferencias entre el progestágeno y la dexametasona, en la ganancia de peso no hay diferencia

significativa al comparar los tres, si que en el grupo del megestrol se observa un mayor número de pacientes que incrementan su peso > 10%. En los efectos adversos, en el grupo de la dexametasona, el número era importante con diferencia significativas al compararlo con el megestrol. No diferencia significativa entre los tres grupos en la calidad de vida.

Ácidos grasos omega 3. Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA)

Inhiben la lipólisis y la degradación de la proteína muscular a partir de la inhibición del factor inductor de la proteólisis. Barber[17], 20 enfermos con irresecable neoplasia de páncreas que habían perdido 2,9 kg/mes reciben durante 7 semanas, 2 brics/día (310 cal, 16,1 g proteínas y 1,09 g EPA). A las tres semanas se observó una ganancia media de 1 kg (p = 0,024) y a las 7 semanas ganancia media de 2 kg (p = 0,002). Bruera[18] aleatorizó 91 pacientes con cáncer metastásico a recibir 18 cápsulas /día que contenían 1 g de aceite de oliva + 180 mg de EPA, 120 mg de DHA y 1 mg d vitamina E. frente al grupo placebo 1 g de aceite de oliva. Se observa apetito, bienestar, náuseas, fatiga al tiempo 0 y a los 14 días. 16 pacientes finalizaron el estudio tomando una media diaria de 1,8 g EPA + 1,2 g DHA. No diferencias significativas en el apetito y cambios de peso. Fearon[19], también en pacientes con cáncer pancreático avanzado y con pérdidas medias de 3,3 kg/mes, aleatoriza además de la ingesta normal en dos grupos, grupo 1 recibe 2 brics/d (620 kcal, 32 g de proteínas; 2,2 g EPA y vitaminas AE yC y en grupo 2: dieta isocalórica e isonitrogenada. Promedio de brics admitidos por los enfermos es de 1,4/d. Se valora a las 8 semanas la ganancia de peso y la calidad de vida. Se observa una pérdida de peso en los dos grupos de 0,25 y 0,37 kg/mes respectivamente, sin diferencia significativa. Tampoco se observó diferencias en la calidad de vida en ambos grupos.

Un trabajo del grupo North Central Cancer treatment[20], 481 enfermos con todo tipo de neoplasias avanzadas excepto los tumores hormona dependientes (cerebro, ovario, mama, próstata y endometrio) fueron aleatorizados a recibir suplementos de EPA (1,09 g/2 veces/día) más placebo; Acetato de megestrol suspensión 600 mg/día más una dieta isocalórica e isonitrogenada administrada dos veces al día. Se valora a los 3 meses. Los resultados de la ganancia de peso de miden a partir de un aumento del 10%. El megestrol solo fue superior al grupo EPA y a la combinación de ambos (18% frente 6% y 11% respectivamente), pero es importante resaltar que entre el 55% y 63% de todos los pacientes en cada grupo no ganaron peso. En el apartado de aumento del apetito supervivencia y calidad de vida, no se observaron diferencias entre grupos.

Tampoco un trabajo realizado por Persson[21] en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado observa grandes ganancias de peso al comparar ácidos grasos omega 3 y melatonina. 24 pacientes eran aleatorizados a recibir 30 ml/d de una emulsión que contiene 4,9 g EPA y 3,2 g de DHA o melatonina 18 mg/d oral, valora cambios bioquímicos, citoquinas plasmáticas y cambios de peso. Duración 4 semanas. Observa estabilización del peso en el 38% de los pacientes que reciben ácidos grasos omega-3 frente un 27% de los de melatonina.

Cannabinoides

La marihuana y sus derivados han demostrado la estimulación al apetito, la ganancia de peso en personas sanas y sobre todo su efecto antiemético en aquellos pacientes con quimioterapia. El mecanismo de la posible ganancia de peso en cancerosos no está claro puede ser que inhiba la secreción de IL-1 o las prostaglandinas. Los efectos adversos son : euforia, empeoramiento de las funciones conictivas, vértigos, somnolencia. El dronabinol es el ingrediente activo y responsable de estos efectos.

La mayoría de trabajos en la caquexia se han desarrollado en el SIDA. Nelson[22] abrió las esperanzas de la utilización del dronabinol (2,5 mg/8 h oral) en un estudio en fase II en 19 enfermos cáncer avanzado con caquexia, observa un aumento del apetito del 68% de los pacientes.

Recientemente se ha analizado el papel del dronabinol en el tratamiento de la caquexia tumoral comparándolo con el megestrol[23] mayoritariamente neoplasias de pulmón y gastrointestinales. 485 enfermos son aleatorizados a recibir 800 mg/d de megestrol suspensión ó dronabinol 2,5 mg/12 h oral o ambos a las mismas dosis. Valoran el cambio de peso mensual, apetito, episodios de náuseas y vómitos, efectos adversos y calidad de vida. Eran incluidos los que seguían tratamiento radio/quimioterapia. Al mes solo cumplieron el tratamiento el 63% de los pacientes. Observan: grupo de megestrol un 75% ganaron peso por solo el 49% del grupo de dronabinol (p = 0,0001) y en el apetito 11% megestrol frente 3% dronabinol (p = 0,02), la combinación de ambos no se observaron diferencias significativas. También en la calidad de vida con el grupo de megestrol. Efectos adversos eran similares en los tres grupos. El grupo francés sobre recomendaciones para el uso de estimulantes del apetito[15] da una evidencia C.

Ciproheptadina y fármacos antiserotonérgicos

La serotonina y el triptófano como fuente de la misma inhiben la acción orexigénica del neuropéptido Y (fig. 2). La ciproheptadina es un antiserotonérgico con propiedades antihiastamínicas. Un estudio aleatorizado, a doble ciego, placebo frente a control en pacientes con cáncer avanzado[24] y administrando 8 mg/8 h oral no se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso al contrario se observó un deterioro en el peso en ambos grupos. La evidencia clínica[15] es C.

Los receptores antagonistas de $5HT_3$ como los antieméticos ondansetron y granisetron mejoran el apetito y previenen la caída de peso.

Melatonina

La melatonina es una hormona endógena producida por la glándula pineal y que se utiliza para desordenes del sueño. Su mecanismo de acción en la caquexia cancerosa es la inhibición de la TNFα. Un solo trabajo de Lissoni[25] , enfermos con cáncer avanzado que no responden al primer ciclo de quimioterapia, se aleatorizan a recibir 20 mg/día de melatonina oral durante 2 meses. En 1.440 enfermos, los que reciben melatonina se observan menor astenia, anorexia y caquexia que los que no la reciben. No citan ningún resultado sobre la evolución del peso y apetito. Si que la respuesta parcial a la enfermedad es superior el grupo de melatonina. Sorprendentemente con solo dos estudios, el grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito[15] le otorga una evidencia B2.

Talidomida

Las primeras indicaciones fueron como sedante y antiinflamatorio. Se abandonó su utilización por sus efectos teratogénicos. Inhibe el TNFα en enfermos con cáncer, SIDA y otras enfermedades. En cuidados paliativos[26] actualmente se utiliza además del síndrome de caquexia-anorexia, náuseas crónicas, insomnio, fiebre de origen neoplásico, angiogénesis y dolor. Dos trabajos, el primero[27] en 11 enfermos con neoplasia de esófago irresecable y no obstrucción total y que son candidatos a colocar una prótesis esofágica por obstrucción o tratamiento con láser, después de las dos primeras semanas con dieta líquida isocalórica se siguen dos más con talidomida 200 mg/d y la misma dieta líquida. Las pérdidas de peso en las dos primeras semanas fue de un promedio de 1,43 kg mientras que en la cuarta semana (con talidomida) ganaron un promedio de 1,43 kg. En le segundo estudio Bruera[28], 72 enfermos con cáncer avanzado se les administra talidomida 100 mg/día por la noche) por un periodo de diez días. Se observa mejora en los diferentes parámetros estudiados como el insomnio, las náuseas, inquietud y al mismo tiempo también mejora el apetito y el bienestar.

Anabolizantes

Son derivados de la testoterona: fluoximesterona, nandrolona decanoato y oxandrolona. Los anabolizantes incrementan la masa muscular en personas sanas. No se conocen sus efectos sobre las citoquinas pero se quiere utilizar su efecto de estímulo de masa muscular para equilibrar las pérdidas musculares. Se ha utilizado principalmente en SIDA. Se han estudiado en 57 pacientes neoplasia de pulmón no resecable[29].

Se administran 200 mg de nandrolona decanoato,1 ampolla IM por semana durante 4 semanas. Observan menor pérdida de peso en el grupo de la nandrolona que el grupo control (0,21 ± 0,18) frente (0,8 ± 0,15 kg). No citan el efecto sobre el apetito.

Un trabajo más reciente ya comentado[16] que se compara la utilización del megestrol, dexametasona y fluoximesterona en enfermos con cáncer avanzado (un 75% pulmón y gastrointestinal) que reciben megestrol 800 mg/d; dexametasona 0,75 mg/12 h oral y fluoximesterona 10 mg/12 h oral. Estudian los cambios de peso, apetito y efectos adversos. La fluoximesterona no mejora ni en la ganancia de peso ni en el apetito cuando se compara con los otros dos fármacos.

Fármacos procinéticos

La mayoría de enfermos con cáncer avanzado se observa un incremento de la gastroparesia y por ello aumento de las náuseas, saciedad y constipación, todo ello conlleva a disminución de la ingesta. La metoclopramida 10 mg oral, diez minutos antes de las comidas mejora la tolerancia a la dieta la pauta también es importante. Bruera[30], compara metoclopramida oral 40 mg/12 h frente a placebo en un ensayo cruzado se inicia por un período de 4 días a partir del 5º día se cambia tratamiento. Observa mejoría en los episodios de náusea pero no en el incremento del apetito. No efectos adversos de la metoclopramida (extrapiramidales) por su condición de antidopaminérgico. El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito[15] lo clasifica como evidencia C.

Aminoácidos ramificados

La proteólisis muscular es una de las causas de desnutrición en los enfermos con cáncer avanzado y también es conocida la acción de los aminoácidos ramificados como ahorradores de proteína actuando como "fuel" en las situaciones de proteólisis. Por otro lado los aminoácidos ramificados compiten con el triptófano que es un precursor de la serotonina. Cangiano[31] 28 enfermos anoréxicos, no pérdida de peso importante y candidatos a cirugía para resección del tumor. 15 pacientes reciben 4,8 g/8 h de aminoácidos ramificados y 13 placebo (glicina). La incidencia de anorexia disminuye de 100% al 45% de los pacientes mientras en el grupo placebo del 100% pasan al 84%.

Fármacos sin una evidencia clara frente a la caquexia cancerosa

Pantoxifilina

Es un derivado de la metilxantina, tiene propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la fosfo-

diesterasa y actividad anti TNFα. Un trabajo a doble ciego placebo frente a control en enfermos de cáncer con caquexia o pérdida de peso, aleatorizan a recibir pentoxifilina 400 mg/8 h oral o placebo. No se observaron ni ganancias de peso ni de apetito en los dos grupos[32]. El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito[15] lo clasifica como evidencia C.

Sulfato de Hidracina

Inhibe la gluconeogénesis hepática. Al interrumpir el ciclo de Cori deberían normalizarse algunos aspectos del metabolismo de los hidratos de carbono. Tres estudios randomizados placebo-control no se observa beneficio ni en la ganancia de peso ni en el apetito[33-35]. El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito[15] sentencia que no debe usarse en la caquexia cancerosa.

A modo de conclusión

Se han realizado numerosos trabajos para evaluar la eficacia de fármacos que estimulen el apetito y aumenten el peso de los pacientes. Sin duda los progestágenos acetato de megestrol y la medroxiprogestrona han demostrado una evidencia B después de dos trabajos de meta-análisis y diferentes trabajos randomizados, controlados. En cuando a la dosis adecuada, en el megestrol son 480-500 mg/d en forma de solución Maygace altas dosis® Megostat alsta dosis® o 160 mg comprimidos o sobres/8 h. Borea® Maygace® Altas dosi 1.200 mg/día no aporta incremento del apetito pero si de peso el problema es que y aumentan los efectos adversos. La medroxiprogestrona, Progevera 250® la dosis donde se ha observado un incremento del apetito y ganancia de peso es entre 300-1.200 mg/d. También hay un estudio que a dosis bajas 300 mg/d, mejora el apetito pero no se observa ganancia de peso. El efecto adverso más importante es la impotencia en hombres, edema de las extremidades inferiores y la trombosis venosa profunda.

Los corticoesteroides son también de primera línea en el tratamiento de la caquexia cancerosa, sus efectos beneficiosos en la ganancia de peso, apetito y bienestar, es en las primeras 4 semanas después bajan los efectos. Los efectos adversos más importantes son la debilidad muscular, Cushing, astenia, osteoporosis... Es importante utilizar un corticosteroide de acción intermedia para disminuir la acción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, así mejor prednisolona, Estilsona® 5 mg/8 h oral frente a la Dexametasona Fortecortin® 3-6 mg/día oral. Metilprednisolona, Solu Moderin® acción intermedia, 125 mg/d IM.

El dronabinol, ácidos grasos omega-3 (EPA-DHA), melatonina, talidomida, nandrolona (Deca Durabolin®, pentoxifilina (Elorgan®), aminoácidos ramificados, no se observan evidencias de justificar de rutina para estimular el apetito a pesar que los ácidos grasos omega-3 han demostrado un mantenimiento y ganancia moderada de peso en la neoplasia de páncreas. La ciproheptadina (Periactin®) tiene una acción moderada en el estímulo del apetito pero lo limita sus efectos adversos.

La metoclopramida es efectiva como procinético frente a las náuseas, y en la saciedad precoz, esto puede conllevar a una mayor ingesta, pero no es un estimulante directo del apetito. El Sulfato de Hidracina no debería utilizarse por su inefectividad como estimulante del apetito.

Referencias

1. Bruera E: ABC of palliative care. Anorexia/cachexia and nutrition. *BMJ* 1997; 315:1219-22.
2. Argilés JM, Busquets S, López FJ: Trastornos nutricionales: fisiopatología. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Editores: García Candela C y A. Sastre. Ed. You&Us SA, Madrid, 2004, págs. 57-69.
3. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K: Dietary intake, resting energy expenditure, weigth loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002; 132 (Supl. 11):3465S-3466S.
4. Argilés JM, Busquets S, López FJ: Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:401-406.
5. Tisdale MJ: Biochemical mechanism of cellular catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:401-405.
6. Islam-Ali BS, Tisdale MJ: Effect of a tumor-produced lipid-mobilizing factor on protein synthesis and degradation. *Br J cancer* 2001; 84:1648-1655.
7. Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
8. Laviano A, Meguid MM: Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12:358-371.
9. Body JJ: Metabolic sequelae of cancers (excluding bone marrow transplantation) *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:339-344.
10. Body JJ: The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:255-260.
11. de las Peñas R, Sorribes P: Tratamiento farmacológico de la anorexia y caquexia neoplásicas. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Editores: García Candela C y Sastre A. Ed. You&Us SA, Madrid, 2004. p. 213-222.
12. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C: Managing cancer-related anorexia/caquexia. *Drugs* 2001; 61(4):499-514.
13. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R: Systematic review of the treatment of cancer associated anorexia and weight loss. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8500-8511.
14. Pascual A, Roqué M, Urrutia G, Berestein EG, Almenar B, Balcells M, Herdman M: Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 27:360-369.
15. Desport JD, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, Bachmann P, Béal J, Benamouzig R y cols.: Standards, options and recommendations for the use appetite stimulants in oncology (2000). *Bristish Journal of Cancer* 2003; 89(Supl.): S98-S100.
16. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA y cols.: randomized comparison of megestrol acetate *versus* dexamethasona *versus* fluoxymesterone for the teatment of canceranorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17:3299-3306.
17. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH: The effcet of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1999; 81:80-86.
18. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, Baracos V: Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:129-1343.

19. Fearon KHC, Von Meyenfeld MF, Mosses AGW y cols.: Effect of protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-1486.
20. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi ChL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, y cols.: An eicosapentaenoic acid supplement *versus* megestrol acetate *versus* both for patients with cancer associated wasting: a North Central Cancer treatment group and National Cancer Institute of Canada Collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22:2469-2476.
21. Persson C, Glimelius B, Rönnelid J, Nygren P: Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition* 2005; 21:170-178.
22. Nelson K, Walsh D, Deeter P y cols.: A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10:14-18.
23. Jatoi A, Windschiti HE, Loprinzi ChL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B: Dronabinol *versus* megestrol acetate *versus* combination therapy for cancer associated anorexia: a North Central Cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):567-573.
24. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ y cols.: A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/o cachexia. *Cancer* 1990; 65:2657-2662.
25. Lissoni P: Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care cancer* 2002; 10:110-116.
26. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E: Potential novel uses of thalidomide. *Drugs* 2000; 60(2):273-292.
27. Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT y cols.: Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:677-682.
28. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J: Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Annals of Oncology* 1999; 10:837-859.
29. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I y cols.: Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58:183-186.
30. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A: A double blind, crossover study of controlled release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 19(6):427-435.
31. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, Rossi-Fanelli F: Effects of administration of oral branched chian amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88:550-552.
32. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA y cols.: Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? randomized double-blind, plcebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2856-2859.
33. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE y cols.: CisPlatin, vinblastina and hydrazine sulfate in advanced, non small cell lung cancer: a randomized placebo –controlled, double blind phase III study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1994; 12:1113-1120.
34. Loprinzi CL, Kuross AS, O'Fallon JR y cols.: Randomized placebo controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1121-1125.
35. Lopeinzi CL, Goldberg RM, Su JQ y cols.: Placebo controlled trial of hydrazine sulfaye in patients with newly diagnosed non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1126-1129.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 27-36
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa

M. Planas, C. Puiggrós y S. Redecillas

Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

Habitualmente para incrementar la ingesta de alimentos y combatir la anorexia se adoptan medidas encaminadas a controlar los síntomas que la disminuyen o a administrar los nutrientes por las vías más adecuadas a las alteraciones patológicas existentes. Sin embargo en el caso de la anorexia-caquexia que presentan los pacientes neoplásicos no siempre ello resulta tan lineal ni efectivo. El tratamiento nutritivo debería enfocarse en función de los diversos mecanismos patogénicos implicados en su desarrollo.

El análisis del soporte nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes a partir de una revisión sobe la evidencia científica pone de manifiesto que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante, a largo plazo no se mantiene. Los efectos observados sobre el peso y la composición corporal son variables y, o bien existen pocas diferencias entre los grupos suplementados y los grupos control, o son confusos por la heterogeneidad de los pacientes, los tipos de cáncer analizados y la falta de información sobre la existencia o no de edemas. Se observan algunos datos que orientan hacia una mejor respuesta inmunológica. No se han observado suficientes mejoras significativas en cambios funcionales ni en la evolución clínica.

El análisis del uso de los suplementos nutritivos por vía enteral permite concluir que ello comporta incrementos en la ingesta total de nutrientes, puede ayudar a ganar peso o a reducir la pérdida el mismo y pueden comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica pero se requieren estudios aleatorios más amplios en pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos antineoplásicos.

A pesar de la poca disponibilidad de datos, los resultados existentes con el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con EPA son muy prometedores. Con dosis

Correspondencia: Mercè Planas
Unidad de Nutrición
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
18035 Barcelona
E-mail: mplanas@vhebron.net

CONTRIBUTION OF NUTRITIONAL SUPPORT TO FIGHT CANCER CACHEXIA

Abstract

To increase dietary intake and to fight anorexia several measures to treat symptoms and administer the most adequate diet according to composition, texture and flavour are proposed. However, in the anorexia-caquexia present in cancer patients not always these measures are effective. Now a day it seems more reasonable to approach this problem with different strategies directed to modulate the pathologic alterations associated .

The analysis of specific nutritional support as part as the treatment of these patients from a systematic review conclude that no high methodological quality studies to analyze the impact of oral supplementation on a specific group of patients, neither the study of functional effects are done. However, an increase in the total energy intake, not maintained over the time, was observed. The effects on weight and corporal composition are variable, with small differences between groups with o without supplementation and confuse due to, mainly, the heterogeneity of the patients included in the different studies analyzed.

The analysis of the effects of nutritional supplements administered by enteral feeding shown an increase in the energy intake with an increase in body weight or a lack of decrease it, and with some functional and clinical beneficial effects. Despite the results and conclusions obtained, a strong recommendation to conduct clinical trials in specific group of cancer patients with different antineoplasic treatment seems necessary.

N-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid may have anticachectic properties. Although further trials are necessary the limited results available suggests

mínimas de 2 g de EPA adicionados a los suplementos nutricionales además de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades energéticas del huésped y del tumor, se contribuye a revertir las anormalidades metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. Ello permite vislumbrar la posibilidad de frenar este proceso devastador de los tejidos que se observa en los pacientes neoplásicos que presentan anorexia-caquexia.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:27-36)

Palabras clave: *Anorexia. Caquexia. Suplementos nutritivos. Ácido Eicosa Pentaenoico. Suplementos enriquecidos en ácidos grasos omega-3.*

that nutritional supplements enriched with EPA may reverse cachexia in cancer patients.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:27-36)

Key words: *Anorexia. Cachexia. Nutritional Supplements. Eicosapentanoic acid. Omega-3 fatty acids-enriched supplements.*

Introducción

La anorexia-caquexia afecta a un gran número de pacientes con cáncer, no sólo en etapas avanzadas sino que puede presentarse a lo largo de todo el curso evolutivo de la enfermedad. Si bien la anorexia podría definirse como la pérdida del deseo de comer, la caquexia comporta una pérdida importante y progresiva de masa muscular, y en menor medida, de masa grasa. La caquexia puede presentarse antes de que se manifieste la pérdida de peso. Es consecuencia de una disminución en la ingesta de alimentos asociada a un incremento, en general, del gasto energético y a una serie de alteraciones metabólicas mediadas por el propio tumor[1-6]. Las consecuencias de la desnutrición en la morbilidad y mortalidad de los pacientes neoplásicos están bien definidas y tienen un gran impacto negativo, tanto por sus implicaciones en la tolerancia y aceptación de los tratamientos anti-neoplásicos, como por el curso evolutivo posterior a las intervenciones quirúrgicas, así como por afectar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. De hecho, se asume que por lo menos en el 22% de las muertes de los pacientes neoplásicos, la causa responsable final es la desnutrición[7-11]. Es por ello que la valoración nutricional, incluyendo la evaluación de la ingesta de alimentos, debe ser precoz y formar parte del plan de tratamiento de estos pacientes, incluso en aquellos que inicialmente presentan un buen estado de nutrición. Se han propuesto diversas estrategias nutritivas para intentar combatir la caquexia y evitar o disminuir la presencia de desnutrición. Revertir el proceso catabólico de los pacientes neoplásicos sigue siendo un desafío, en parte, por su complejidad y, también, por el incompleto conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables. Si bien habitualmente, para incrementar la ingesta de nutriente se adoptan medidas encaminadas a controlar los síntomas que la disminuyen o a administrar los nutrientes por las vías más adecuadas a las alteraciones patológicas existentes, no está tan claro que en el caso del cáncer ello sea realmente tan lineal[12,13].

La mejor manera de enfocar el tratamiento de la anorexia/caquexia del cáncer debería basarse en los mecanismos patogénicos responsables[14]. Los mecanismos responsables son multifactoriales, con un papel muy importante tanto de las citoquinas como de factores derivados el tumor y las alteraciones del metabolismo intermediario. En los últimos años, y coincidiendo con un mejor conocimiento de la anorexia-caquexia neoplásica, se han lanzado diversas hipótesis encaminadas a promover el apetito, mejorar la ingesta de comida, preservar la masa muscular y mejorar la calidad de vida del paciente, a partir de la posible acción terapéutica de algunos nutrientes que podrían revertir, en parte, algunas de las respuestas que el proceso neoplásico comporta y que afectan de manera primordial tanto a la falta de apetito como a la pérdida de masa magra y de masa grasa. Así, la inhibición de la liberación hipotalámica de serotonina puede comportar una mejoría en la anorexia de los pacientes con cáncer, y su síntesis depende de la disponibilidad cerebral de su precursor el aminoácido triptófano: en teoría, aumentando artificialmente los niveles plasmáticos de aminoácidos que compiten con el triptófano para cruzar la barrera hematoencefálica se podría reducir la síntesis hipotalámica de serotonina y mejorar la anorexia asociada al cáncer. En esta hipótesis se basarían los pocos estudios que utilizan suplementos enriquecidos en aminoácidos de cadena ramificada, como tratamiento de la anorexia en pacientes neoplásicos[15]. También estaría en esta línea, como posteriormente se evaluará por disponer de más datos publicados, el posible efecto beneficioso de las dietas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3[16].

En la presente revisión evaluaremos, primero los datos existentes sobre el papel del soporte nutricional en la evolución de los pacientes neoplásicos, para después centrarnos en los estudios existentes sobre el uso de la suplementación con fórmulas enriquecidas en ácidos grasos de la serie omega-3. Disponemos de muy poca inormación para poder abordar otras posibilidades (aminoácidos de cadena ramificada, leptina, citoquinas, neuropéptidos).

Evidencia científica sobre el uso de suplementos nutritivos para combatir la caquexia del paciente neoplásico

El análisis de los efectos positivos de la administración de un suplemento nutricional especializado sobre la caquexia neoplásica puede plantearse en función de diversas variables sobre las que el soporte nutricional administrado actúe de manera preferencial. Así, una primera aproximación puede ser analizar hasta que punto este tratamiento comporta realmente un incremento de la ingesta dietética. No obstante, en caso de ser positivo y observar pues una disminución de la anorexia, esta respuesta puede o no ir acompañada de cambios favorables en el peso, en la composición corporal o de una recuperación de determinados parámetros bioquímicos o hematológicos previamente alterados. Quizá, nos interesa más saber hasta que punto el incremento de la ingesta de nutrientes conlleva una mejor evolución clínica del paciente (mejor tolerancia a los tratamientos anti-neoplásicos, menos efectos secundarios de los mismos, menor número de complicaciones infecciosas, disminución del número de ingresos hospitalarios; estancia hospitalarias más cortas, mayor supervivencia, etc.), o cuando menos, una mejor calidad de vida.

Stratton y cols., han publicado una seria, meticulosa y completa revisión sobre la evidencia científica del tratamiento nutricional de la desnutrición. De hecho, hasta el momento actual, este enorme y laborioso trabajo es punto de referencia para clínicos y sanitarios en general interesados en el campo de la nutrición clínica[17]. En ella nos basaremos para analizar si existe evidencia científica sobre el uso de soporte nutricional especializado para combatir la desnutrición del paciente neoplásico. Tal como hacen los autores en su obra, analizaremos primero el soporte nutricional mediante suplementos administrados por vía oral, para analizar a continuación el soporte nutricional administrado por vía enteral. En cada una de estas situaciones se evaluarán los efectos sobre distintas variables (tabla I), tales como las ingesta de energía y nutrientes, el peso y la composición corporal, la evolución clínica y funcional, la mortalidad, etc.

Tabla I
Variables analizadas para evaluar la eficacia del soporte nutricional especializado

- Ingesta energética y de nutrientes.
- Peso corporal (mejora en el peso o atenuación en la pérdida de peso).
- Parámetros funcionales.
- Parámetros clínicos:
  - Mortalidad.
  - Complicaciones.
  - Estancias hospitalarias.

Tabla II
Objetivos de la suplementación nutricional en los pacientes con cáncer

- Prevenir o corregir las deficiencias nutritivas.
- Minimizar los efectos secundarios del tratamiento anti-neoplásico.
- Mejorar la tolerancia al tratamiento anti-neoplásico.
- Mejorar la calidad de vida.
- Ayudar a conseguir el peso corporal óptimo.
- Educar al paciente/familia sobre las necesidades nutritivas especiales.

Suplementación por vía oral

La utilización de suplementos por vía oral en comparación al cuidado rutinario habitual en pacientes con cáncer pretende incrementar la ingesta oral de energía y de diversos nutrientes, tales como proteínas, vitaminas, minerales o elementos traza, con la finalidad de prevenir los efectos adversos relacionados con un estado nutricional deficitario. De hecho, en el caso concreto de estos pacientes con cáncer, los objetivos de la suplementación nutricional engloban desde la mejor tolerancia al tratamiento hasta la mejoría en la calidad de vida (tabla II).

Si bien están definidos los criterios para su prescripción apropiada (tabla III), no siempre se siguen, lo que puede contribuir al fracaso nutritivo de los mismos. Los suplementos, cuando están indicados, deben administrarse de manera precoz adaptándolos a las necesidades metabólicas y a los síntomas clínicos del paciente. Se han utilizado diversos tipos de suplementos orales, desde suplementos que contienen todos los nutrientes esenciales en proporción adecuada (completos desde el punto de vista nutritivo), hasta otros que contienen sólo energía o proteínas, con o sin fibra, así como suplementos dirigidos a nutrir pacientes con enfermedades específicas (diabetes, insuficiencia renal, etc.). Existen suplementos nutricionales con distintas características físicas en cuanto al sabor, olor, consistencia y aspecto para adecuarlos a cada caso concreto y facilitar tanto su aceptación como su cumplimiento. Ayuda a que el cumplimiento sea correcto el individualizar el tiempo de consumo de los mismos, con la finalidad de que sean realmente

Tabla III
Criterios para una prescripción apropiada de suplementos nutricionales

- Ingesta oral insuficiente.
- Haber recibido previamente consejos dietéticos y/o tener:
  - Alteraciones en la deglución.
  - Capacidad de absorción de nutrientes alterada.
  - Circunstancias sociales que hagan difícil una modificación dietética.

Tabla IV
Características principales de los estudios aleatorios con suplementos orales en pacientes neoplásicos

Estudio	*Año*	*Cáncer*	*Tratamiento*	*Nº S*	*Nº NS*	*Duración*	*Ingesta*	*Peso*	*Evolución*
Bounous	1975	Abdomen pélvico	Radioterapia	9	9	20-40 d	NS	↑	< diarrea
Douglas	1978	G-I	Radioterapia	13	17	16 d	↑		< DCH(NS) < Mortal(NS)
Brown	1980	Abdomen	Radioterapia	51	17	33-42 d		↑ (NS)	
Foster	1980	Abdomen	Radioterapia	20	12	44 d		NS	
Elkort	1981	Mama	Quimioterapia	12	14	12 meses		↑ (NS)	Complic (NS) Respuesta Trat (NS)
Evans	1987	Colon pulmón	Radioterapia Quimioterapia	68	41	12 sem	↑	↑ (NS)	Complic (NS) Mortal (NS)
Flynn	1987	Cabeza Cuello	Cirugía	19	17	10-21 d			< compl. < LOS
Arnold	1989	Cabeza Cuello	Radioterapia	23	27	10 sem	↑	↑ (NS)	Complic (NS) Mortal (NS)
Nayel	1992	Cabeza Cuello	Radioterapia	11	12	10-31 d		↑	< lesiones mucosa (NS) < retraso trat (NS)

un suplemento de la dieta y no se conviertan en un sustituto de la misma.

No existe ningún estudio aleatorio comparando suplementos orales *versus* no suplementos en pacientes con cáncer hospitalizados. Existen estudios no aleatorios realizados en pacientes adultos[18-21], y uno en pacientes pediátricos[22] ingresados en el hospital y 8 estudios llevados a cabo en pacientes adultos no hospitalizados[23-30]. Los estudios aleatorios existentes incluyen 9 estudios realizados en pacientes adultos no hospitalizados[31-39]. La tabla IV muestra las características más importantes de los estudios aleatorios que analizan el uso de suplementos por vía oral en pacientes neoplásicos.

Por su mayor peso científico, merecen especial mención los estudios aleatorios. El estudio de Bounous y cols.[31] de 1975 en pacientes con neoplasias abdominales o pélvicas que reciben tratamiento con radioterapia demuestra en el grupo tratado con suplemento nutricional por vía oral un efecto positivo sobre el peso corporal, menor incidencia de diarrea inducida por la radioterapia y efecto positivo sobre las proteínas séricas, hemoglobina y número total de linfocitos. Douglass y cols.[32] en 1978 en pacientes con cáncer abdominal avanzado que reciben radioterapia observan en el grupo suplementado una tendencia a mejorar las pruebas cutáneas de sensibilidad retardada y una mejor cumplimentación del tratamiento con radioterapia. Brown y cols.[33] en 1980 estudian también los efectos de la suplementación oral en pacientes con neoplasias intraabdominales tratados con radioterapia observando como efectos beneficiosos de la suplementación el ganar más peso o la menor pérdida del mismo. Foster y cols[34] en 1980 observan que los pacientes con neoplasias pélvicas tratados con radioterapia pierden peso sin que existan diferencias en los cambios del mismo en función de recibir o no suplementos nutritivos orales. Elkort y cols[35] en 1981 estudian un grupo de pacientes con cáncer de mama de riesgo alto tratados con quimioterapia. No se observaron diferencias significativas ni en la respuesta al tratamiento o en la toxicidad del mismo, ni en la morbilidad. Evans y cols[36] en 1987 estudian pacientes con cáncer metastático no resecable (de pulmón o de colon) tratados con quimioterapia, que reciben o no suplementos nutritivos. El grupo de pacientes suplementado si bien recibe ingestas energéticas significativamente mayores, no muestra diferencias ni en la toxicidad a la quimioterapia ni en la supervivencia. Flynn and Leightty en 1987[37] en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados quirúrgicamente, observan que aquellos con desnutrición que reciben suplementos orales preoperatoriamente presentan menos complicaciones y menores estancias hospitalarias que el grupo desnutrido sin suplementación. Arnold and Richter en 1989[38] en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia consiguen ingestas energéticas y proteicas mayores en el grupo suplementado sin que ello comporte cambios ni en la evolución del peso, respuesta al tratamiento o incidencia de complicaciones. Y finalmente, Nayel y cols. en 1992[39] en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello

Tabla V
Características principales de los estudios aleatorios con nutrición enteral en pacientes con cáncer

Estudio	*Año*	*Cáncer*	*Tratamiento*	*Nº NE*	*Nº no NE*	*Duración*	*Ingesta*	*Peso*	*Evolución*
Tandon	1984	G-I	Quimioterapia	29	33	21 d	↑	↑	< toxicidad < analgesia < éxitus (NS)
Van Bokhorst-de van der Schueren	2000	Cabeza Cuello	Cirugía	15 Arginina	17	7-10 d per IQ 14 d post IQ			> calidad vida
Van Bokhorst-de van der Schueren	2001	Cabeza Cuello	Cirugía	17	17	7-10 d pre IQ 14 d post IQ		↑ (NS)	> supervivencia (NS)

que reciben tratamiento con radioterapia, demuestran que la suplementación oral se acompaña de un aumento significativo del peso corporal, menor retraso en el tratamiento y menos complicaciones asociadas a la radioterapia.

Stratton y cols. en su revisión destacan que a pesar de los problemas de desnutrición observados en los distintos tipos de neoplasias y el uso generalizado de soporte nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes, existe muy poca información sobre la eficacia de los suplementos orales. El análisis global de los datos disponibles les permite concluir que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno de los estudio evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante, a largo plazo no se mantiene. Los efectos observados sobre el peso y la composición corporal son variables y, o bien existen pocas diferencias entre los grupos suplementados y los grupos control, o son confusos por la heterogeneidad de los pacientes, los tipos de cáncer analizados y la falta de información sobre la existencia o no de edemas. Se observan algunos datos que orientan hacia una mejor respuesta inmunológica. No se han observado suficientes mejoras significativas en cambios funcionales ni en la evolución clínica. Parece pues que se precisan estudios prospectivos sobre la influencia de los suplementos orales en la evolución clínica y funcional en distintos grupos de pacientes oncológicos.

Suplementación por vía enteral

De los múltiples estudios existentes sobre el uso de suplementos por vía enteral en aquellos pacientes neoplásicos tributarios de la misma, por no cubrir sus requerimientos nutritivos mediante la alimentación oral convencional o mediante la administración de suplementos orales, existen varios que analizan el uso perioperatorio de la nutrición enteral en distintos grupos de enfermos, entre los que se encuentran pacientes con cáncer. De ellos es difícil sacar unas conclusiones específicas para la caquexia neoplásica, ya que se mezclan acciones del tratamiento nutricional sobre distintas patologías. Analizando específicamende el uso de nutrición enteral en pacientes neoplásicos, se han publicado 4 estudios no aleatorios[40-43] y tan sólo tres estudios aleatorios[44-46]. En la tabla V podemos ver las características más importantes de los tres estudios aleatorios que analizan el uso de nutricion enteral en pacientes con cáncer. Uno de ellos[44] publicado en 1984 compara la suplementación enteral *versus* no soporte nutricional especializado en pacientes con cáncer gastrointestinal. Los pacientes del grupo tratado mejoran tanto el apetito como la ingesta de nutrientes (sin que los autores aporten datos cuantitativos) lo que se acompaña de aumentos significativos del peso corporal. La respuesta subjetiva y objetiva al tratamiento con radioterapia es mejor sin que los autores aporten datos estadístico de la misma, y las cifras de mortalidad tienden a disminuir (21% frente a 39%). Los otros dos estudios aleatorio[45,46] son del mismo grupo de autores. Comparan en pacientes con cáncer de cabeza y cuello el uso de suplementación enteral en el periodo pre y postoperatorio (grupos 1 y 2) o sólo en el postoperatorio (grupo 3), y además utiliza una fórmula estándar (grupos 1 y 3) *versus* una fórmula enriquecida con arginina (grupo 2). En el primer estudio analizan calidad de vida. Si bien la suplementación enteral comportó mejoría en la calidad de vida en el periodo pre operatorio, no se observaron modificaciones en el postoperatorio. En el segundo estudio no se observan diferencias significativas entre los pacientes que reciben nutrición en el pre y postoperatorio. Los pacientes tratados con la fórmula enriquecida en arginina tienden a presentar supervivencias más prolongadas, y mejoran algunos parámetros de la función inmunológica. Del análisis de los datos existentes, Stratton y cols. concluyen que el uso de la suplementación enteral en los pacientes con cáncer comporta incrementos en la

ingesta total de nutrientes; puede ayudar a ganar peso o, reducir la pérdida del mismo, y puede comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica pero se requieren estudios aleatorios más amplios de pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos anti-neoplásicos.

Revisión especial de los suplementos enriquecidos en ácidos grasos de la serie omega-3

En el paciente neoplásico no siempre el incremento del aporte de energía es capaz de revertir el proceso catabólico existente. Es por ello que se buscan nuevas alternativas para combatir este síndrome. El ácido eicosapentaenoici (EPA) es un ácido graso poliinsaturado de la familia omega-3, abundante en los aceites de pescado, que puede contribuir a normalizar algunas de las alteraciones metabólicas observadas en la patogenia de la anorexia-caquexia del paciente neoplásico. A nivel experimental, el EPA inhibe el crecimiento del tumor en ratas, tiene un efecto protector sobre el desarrollo y la progresión de distintos modelos tumorales y actúa como un agente contra-regulador de los mediadores de la caquexia, TNF-α, IL-1, IL-6, factor inductor de la proteólisis y factores de movilización de lípidos[47,48]. En animales de experimentación, el pre tratamiento con 0,5 g/kg de EPA consigue abolir los efectos caquécticos del factor inductor de la proteólisis y eliminar la pérdida de peso[49,50]. No obstante se ha sugerido que por sus efectos inmunosupresores el EPA podría, en determinadas circunstancias, ser perjudicial. En animales se ha demostrado que la administración de EPA, más que producir una inmunosupresión generalizada, modularía la respuesta del sistema inmune. Tendría efectos beneficiosos en condiciones de inflamación sin producir efectos nocivos en la respuesta antigénica específica[51].

Administración de EPA en forma de cápsulas

Un mismo grupo de autores estudian los efectos de la administración de cápsulas de gelatina conteniendo aceite de pescado en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. Observan, un aumento de peso y una reducción en la producción de proteínas de fase aguda[52], una reducción significativa en las concentraciones séricas de proteína C reactiva y en la producción de IL-6 y TNF[53]; y un aumento de peso confirmando que el EPA podía atenuar la pérdida de peso asociada a la anorexia-caquexia el cáncer[54]. Por su parte, Bruera y cols en un estudio aleatorio y doble ciego realizado en 60 pacientes con cáncer avanzado no encuentran mejoría significativa ni en el apetito, ni en el estado de nutrición ni en la función física después de la administración durante 2 semanas de 1,8 g/d de EPA y 1,2 g/d de DHA en relación al grupo que recibe placebo[55].

Estudios posteriores analizan la tolerancia de dosis superiores de EPA. Con dosis de 18 g/d, la sensación de plenitud, o el dolor abdominal, esteatorrea y náuseas, si se presentaron, pudieron ser controlados con reducción de las dosis o administración de enzimas pancreáticos[56]. Burns y cols. en un ensayo clínico en fase I en 22 pacientes con cáncer no tributarios de tratamiento curativo con pérdida de peso, concluyen que se toleran dosis de 0,3 g/kg/d, con sólo efectos secundarios menores[57]. Los mismos autores publican en 2004 los resultados sobre la evolución del peso y la calidad de vida en 43 pacientes neoplásicos con caquexia que

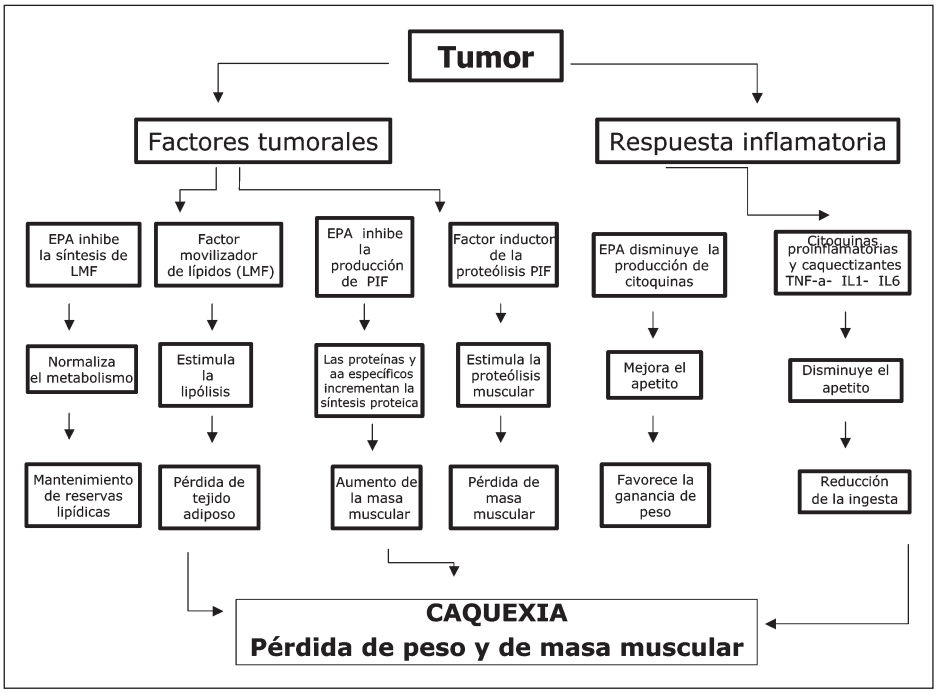

Fig. 1.—Esquema de actuación de los suplementos específicos para caquexia neoplásica.

reciben también altas dosis de ácidos grasos omega 3. Los pacientes respondieron con ganancia de peso. La ganancia de peso se acompañó de mejor calidad de vida. Los pacientes que no aumentaron de peso fueron los que no toleraron las dosis prescritas[58]. Por su parte, Takatsuka y cols., estudian aleatoriamente en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, los efectos de 1,8 g/d de EPA (n = 7) *versus* no tratamiento (n = 9) desde el día 21 antes del trasplante al día 180. La administración de EPA redujo las complicaciones (enfermedad injerto frente al huésped, microangiopatía trombótica, infección por citomegalo virus, insuficiencia respiratoria y disfunción del sistema nervioso central) asociadas al trasplante de médula ósea. Se observó además que este tratamiento comportó mayores supervivencias[59,60].

Estudios no aleatorios con suplementos nutritivos enriquecidos en EPA

En teoría pues, si con EPA conseguimos inhibir, en parte, alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad neoplásica, la administración conjunta de este ácido graso con aportes calóricos puede potencialmente conseguir incrementar el tejido magro de estos pacientes lo que revertirá, sin duda, en mejorar su calidad de vida.

Diversos estudios se han realizado sobre el efecto de la suplementación dietética con omega-3 en pacientes con cáncer. La mayoría de trabajos publicados no son aleatorios, son de un mismo grupo y están realizados en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. Así, estudian los resultados de 20 pacientes que habían perdido una media de 2,9 kg de peso por mes y que debían tomar un suplemento nutricional enriquecido con EPA. Después de la administración del suplemento nutritivo enriquecido en EPA, los pacientes incrementaron la ingesta en unas 400 kcal/d y ganaron peso a las 3 semanas (1 kg) y a las 7 semanas (2 kg), mejorando no sólo el apetito sino también su bienestar medido mediante el Índice de Karnofsky[61]. En una serie de 18 pacientes que recibieron un suplemento nutritivo enriquecido con EPA, frente a otra serie de 18 pacientes que recibieron sólo medidas de soporte y 6 individuos sanos que fueron utilizados como controles, observan que basalmente, los pacientes con cáncer de páncreas presentaban disminuidos los valores de albúmina, transferrina y prealbúmina y elevados los de fibrinógeno, haptoglobina, alfa-1 glicoproteína ácida, alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina y proteína C reactiva. A las 4 semanas, el grupo que recibió el suplemento sólo se incrementaron los valores de transferrina, mientras que en el grupo no tratado siguieron disminuyendo los valores de albúmina, transferían y prealbúmina y aumentando los de proteína C reactiva[62]. En 16 pacientes y 6 controles sanos, los autores evalúan el gasto energético en reposo por calorimetría indirecta y la composición corporal por impedancia bioeléctrica en ayuno y en alimentación basalmente y a las 3 semanas de suplementación nutricional enriquecida con EPA. Los datos obtenidos sugieren que la administración de EPA comporta una tendencia a la normalización de la respuesta metabólica de estos pacientes neoplásicos[63]. En el mismo tipo de pacientes, también demuestran que el anabolismo observado con la administración de suplementos nutritivos enriquecidos con EPA se asocia a un descenso significativo de la producción de IL-6 en mononucleares en sangre periférica, un aumento en las concentraciones séricas de insulina, una caída en la relación cortisol/insulina y un descenso en la proporción de pacientes que excretan factor inductor de proteólisis (PIF)[64]. Finalmente, demuestran que la cinética de las proteínas hepáticas (albúmina y fibrinógeno) puede ser en parte modulada por un suplemento nutritivo enriquecido en ácidos grasos n-3[65]. Se han publicado además casos aislados, que demuestran resultados positivos en las ingestas, evolución del peso corporal y de la calidad de vida en 8 pacientes con cáncer caquexia que recibían consejos dietéticos y suplementos nutritivos enriquecidos en EPA[66].

Estudios aleatorios con suplementos nutritivos enriquecidos en EPA

Existen tres estudios aleatorios publicados con el uso de suplementos nutritivos enriquecidos con EPA en pacientes neoplásicos con anorexia-caquexia. Uno de ellos es el publicado por Gogos y cols. que estudian aleatoriamente los efectos de la suplementación con fish oil más vitamina E *versus* placebo en 60 pacientes con tumores sólidos (de mama, gastrointestinales, de pulmón , de hígado, etc.). El subgrupo de paciente con desnutrición que recibe fish-oil responde con un efecto inmunomodulador (reflejado en la relación T-helper/T-suppressor). Si bien no se observaron diferencias en la producción de citoquinas, la supervivencia se prolongó en el grupo estudio[67]. Los otros dos trabajos están realizados por el mismo grupo de Edimburgo en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. Uno de ellos, publicado en 2003 es un estudio aleatorio y doble ciego en el que los enfermos reciben suplementación nutricional concentrada y enriquecida con EPA y antioxidantes o un suplemento estándar isocalórico e isonitrogenado. El análisis por intención de tratar no muestra ventajas terapéuticas del suplemento estudio. Sin embargo, el análisis en función de la respuesta a la dosis recibida sugiere que si se toma el suplemento estudio en cantidad suficiente comporta una ganancia neta de peso, masa magra y mejora en la calidad de vida[68]. El otro estudio publicado en 2004 muestra los resultados del gasto energético en reposo y la actividad física en estos pacientes analizados basalmente y después de recibir durante 8 semanas, de manera aleatoria, suplemento nutricional enriquecido o no con EPA. Los datos analizados sugieren que el suplemento con EPA comporta un incremento de los niveles de actividad física[69].

A pesar de la poca disponibilidad de datos, los resultados existentes con el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con EPA son muy prometedores. Con dosis mínimas de 2 g de EPA adicionados a los suplementos nutricionales además de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades energéticas del huésped y del tumor, se contribuye a revertir las anormalidades metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. Ello permite vislumbrar la posibilidad de frenar este proceso devastador de los tejidos que se observa en los pacientes neoplásicos que presentan anorexia-caquexia.

Recientemente ha sido publicado una revisión sistemática para evaluar la eficacia y los potenciales efectos positivos de la administración de soporte nutricional oral o nutrición enteral en pacientes con cáncer. Para cada modalidad de tratamiento, quimio o radioterapia, cirugía o cuidados paliativos, se comparó soporte nutricional frente a cuidados habituales; suplementación con EPA frente a no suplementación o suplementación con fórmula estándar, y nutrición enteral frente a nutrición parenteral. Los autores concluyen que en pacientes sometidos a radioterapia, los suplementos orales aumentan significativamente la ingesta dietética en comparación con los cuidados habituales. En pacientes tratados quirúrgicamente, la nutrición enteral comporta estancias hospitalarias más cortas y menor incidencia de complicaciones frente a la nutrición parenteral. No se observaron diferencias en la mortalidad con los suplementos nutritivos orales o la nutrición enteral frente a los cuidados habituales ni en pacientes con quimio o radioterapia o con cirugía. La suplementación con cápsulas de EPA comportó mejoras en la supervivencia, en las complicaciones y en marcadores de la inflamación en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. En pacientes paliativos, la suplementación nutricional enriquecida en EPA o las cápsulas de EPA mostraron efectos positivos inconsistentes sobre la supervivencia y la calidad de vida. Finalmente, la nutrición enteral enriquecida en EPA no comportó beneficios en pacientes tratados quirúrgicamente[70].

Conclusiones

El objetivo primordial del tratamiento nutricional de los pacientes neoplásicos con anorexia-caquexia consiste en promocionar la síntesis de proteínas musculares sin ejercer efectos positivos sobre el crecimiento del tumor. Hasta el momento actual, no se han obtenido resultados claramente positivos con el tratamiento nutricional en los pacientes neoplásicos. Ello, en parte, es debido a que en general se actúa desde el punto de vista nutricional cuando la pérdida de peso del paciente ya es importante; a que los estudios realizados suelen englobar pacientes muy poco homogéneos tanto en la evolución de la enfermedad neoplásica como en el estado de nutrición de los mismos; pero también, porque no parece que el soporte nutricional convencional pueda revertir los casos de anorexia-caquexia bien establecidos.

Sin embargo, aunque la información disponible no es concluyente, parece que la suplementación nutricional para compensar el papel competidor de las células tumorales frente a las no tumorales en la captación tanto de glucosa como de aminoácidos así como la utilización de nutrientes específicos que contribuyan a modular la respuesta metabólica ligada a la caquexia neoplásica puede comportar efectos beneficiosos para estos pacientes. La idea sería no sólo aportar los macro y micronutrientes necesarios para cubrir tanto los requerimientos del paciente neoplásico como las necesidades de energía y proteínas consumidas a nivel tumoral, sino además administrar aquellos nutrientes específicos que reviertan la caquexia, más concretamente que estimulen la síntesis de proteínas, reduzcan el catabolismo proteico y ayuden a la movilización lipídica. Si bien hasta ahora, la mayoría de estudios se han realizado con los ácidos grasos omega-3, existen una serie de sustratos tales como determinados aminoácidos (ramificados, leucina, arginina, metionina), o microelementos (vitaminas E y C) que deberán ser estudiados por su posible papel beneficioso en estos pacientes.

Referencias

1. DeWys WD: Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: incidence, severity and significance. *Clin Oncol* 1986; 5:251-257.
2. Collins MM, Wight RG, Partridge G: Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. *Ann Roy Coll Surg* 1999; 81:376-381.
3. Lees J: Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology Centre. *Eur J Cancer Care* 1999; 8:133-136.
4. Daly JM, Fry WA, Little AG y cols.: Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons' Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surgeons* 2000; 190:562-573.
5. Beaver ME, Matheney KR, Roberts DB, Myers JN: Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryng Head Neck* 2001; 125:645-648.
6. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K: Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected patients. *Int J Cancer* 2001; 93:380-383.
7. Inagaki J, Rodríguez V, Bodey GP: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33:568-573.
8. DeWys WD Begg C, Lavin PT y cols.: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
9. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE: Protein-calorie malnutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68:683-689.
10. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34:503-509.
11. Jagoe RT, Goodship THJ, Gibson GJ: The influence of nutritionl status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:936-943.
12. Evans WK, Makuch R, Clamon GH y cols.: Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45:3347-3353.
13. Wallengren O, Lindholm K, Bosaeus I: Diet energy density and energy intake in palliative care cancer patients. *Clin Nutr* 2005; 24:266-273.

14. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ: Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia *versus* sarcopenia. *Int J Biochem & Cell Biol* 2005; 37:1084-1104.
15. Cangiano C, Laviano A, Seguid MM y cols.: Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:550-552.
16. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutricional supplement attenuates progresión of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
17. Stratton RJ, Green CJ, Elia M: Disease-related malnutrition: an Evidence-based approach to treatment. CABI Publishing. 2003. Wallingford. Oxon OX10 8DE. UK.
18. Bounous G, Gentile JM, Hugon J: Elemental diet in the management of the intestinal lesion produced by 5-fliorouracil in man. *Canadian J Surg* 1971; 14:312-324.
19. Haffejee AA, and Angorn IB: Oral alimentation following intubation for esophageal carcinoma. *Ann Surg* 1977; 186:759-761.
20. Cohn SH, Vartsky D, Vaswani AN y cols.: Changes in body composition of cancer patients following combined nutritional support. *Nutrition and Cancer* 1982; 4:107-119.
21. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH: The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:80-86.
22. Rickard KA, Detamore CM, Coates TD y cols.: Effect of nutrition stating on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52:587-598.
23. Bounous G, Tahan W, Shuster J y cols.: The use of an elemental diet during abdominal radiation. *Clin Res* 1973; 21:1066.
24. Crossland SG and Higgins GC: Nutritional supplement in head and neck radiation therapy. *JPEN* 1977; 1:27A.
25. Baker F, Vitale J, Elkort R, Vavrousek-Jakuba E, Cordano A: Nutritional Enteral support of breast cancer patients. *JPEN* 1977; 1:18A.
26. Wallner PE, Endersbe LA, Marlin RL: Nutritional supplementation in two high-risk cancer population. *Current Therapeutic Res* 1990; 47:924-932.
27. Ovesen L, Allingstrup L: Different quantities of two commercial liquid diets consumed by weight-losing cancer patients. *JPEN* 1992; 16:275-278.
28. McCarter MD, Gentilini OD, Gómez ME, Daly JM: Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *JPEN* 1998; 22:206-211.
29. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
30. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clinical Science* 2000; 98:389-399.
31. Bounous G, Le Bel E, Shuster J, Gold P, Tahan WT, Bastin E: Dietary protection during radiation therapy. *Strahlentherapie* 1975; 149:476-483.
32. Douglass HO, Milliron S, Nava H, Eriksson B, Thomas P, Novick A, Douglas Holyoke E: Elemental diet as en adjuvant for patients with locally advanced gastrointestinal cancer receiving radiation therapy: a prospectively randomized study. *JPEN* 1978; 2:682-686.
33. Brown MS, Buchanan RB, Karran SJ: Clinical observations on the effects of elemental diet supplementation during irradiation. *Clinical Radiology* 1980; 31:19-20.
34. Foster KJ, Brown MS, Alberti KGMM y cols.: The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clinical Radiology* 1980; 31:13-17.
35. Elkort RJ, Baker FL, Vitale JJ, Cordano A: Long-term nutritional support as an adjunct to chemotherapy for breast cancer. *JPEN* 1981; 5:385-390.
36. Evans WK, Nixon DW, Daly JM y cols.: A randomized study of oral nutritional support *versus* ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:113-124.
37. Flynn MB and Leightty FF: Preoperative outpatient nutritional support of patients with squamous cancer of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1987; 154:359-362.
38. Arnold C and Richter M: The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 16:1595-1599.
39. Nayel H, El-Ghoneimy E, El-Haddad S: Impacto f nutricional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992; 8:13-18.
40. Haffejee AA, Angorn IB: Nutritional status and the non-specific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 189:475-479.
41. Lipschitz DA, Mitchell CO: Enteral hyperalimentation and hematopoietic toxicity caused by chemotherapy of small cell lung cancer. *JPEN* 1980; 4:593.
42. De Vries EGE, Mulder NH, Houwen B, De Vries-Hospers HG: Enteral nutrition by nasogastric tube in adult patients treated with intensive chemotherapy for acute leukaemia. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1490-1496.
43. Bruning PF, Halling A, Hilgers FJM y cols.: Postoperative nasogastric tube feeding in patients with head and neck cancer: a prospective assessment of nutritional status and well-being. *Eur J Cancer and Clin Oncol* 1988; 24:181-188.
44. Tandon SP, Gupta SC, Sinha SN, Naithani YP: Nutricional support as an adjunct therapy of advanced cancer patients. *Indian J Med Res* 1984; 80:180-188.
45. Van Bokhorst-De Van der Schueren MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, Van Leeuwen PAM: Perioperative enteral nutrition an quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2000; 19:437-444.
46. Van Bokhorst-De Van der Schueren MA, Quak JJ, Von Blomberg-Van der Flier BM y cols.: Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutricional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:323-332.
47. Karmali RA: Historical perspective and potential use of n-3 fatty acids in therapy of cancer cachexia. *Nutrition* 1996; 12:S2-S4.
48. Tisdale MJ: Inhibition of lipolisis and muscle protein degradation by EPA in cancer. *Nutrition* 1996; 12:S31-S33.
49. Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ: Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. *Cancer Res* 1991; 51:6089-6093.
50. Hussey HJ, Tisdale MJ: Effect of a cachectic factor on carbohydrate metabolism and attenuation by eicosapentaenoic acid. *Br J Cancer* 1999; 80:1231-1235.
51. Barber MD, Fearon KCH, Ross JA: Eicosapentaenoic acid modulates the immune response but has no effect on a mimic of entigen-specific responses. *Nutrition* 2005; 21:588-593.
52. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS y cols.: The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996; 12:S27-S30.
53. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Ross JA: Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.
54. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KCH: Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000; 36:177-184.
55. Buera E, Strasser F, Plamer JL y cols.: Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a Double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21:129-134.
56. Barber MD, Fearon KCH: Tolerante and incorporation of a high-dose eicosapentaenoic acid diester emulsion by patients with pancreatic cancer cachexia. *Lipids* 2001; 36:347-351.

57. Burns CP, Halaba S, Clamon GH y cols.: Plase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leucemia group B study 9473. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3942-3947.
58. Burns CP, Halaba S, Clamon G y cols.: Phase II study of high dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004; 101:370-378.
59. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N y cols.: Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28:769-774.
60. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N y cols.: Oral eicosapentaenoic acid for acute colonic graft-*versus*-host disease after bone marrow transplantation. *Drugs Exptl Clin Res* 2002; 28:121-125.
61. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC: The effects of an oral nutricional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:80-86.
62. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH: Fish oil-enriched nutricional supplement attenuates progresión of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.
63. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH: Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutricional supplement. *Clin Sci* 2000; 98:389-399.
64. Barbert MD, Fearon KCH, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA: Effect of a fish oil-enriched nutricional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutrition and Cancer* 2001; 40:118-124.
65. Barber MD, Preston T, McMillan DC, Slaters C, Ross JA, Fearon KCH: Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritinal supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. *Clin Sci* 2004; 106:359-364.
66. Bauer JD, Capra S: Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy- a pilot study. *Supportive Care Cancer* 2005; 13:270-274.
67. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentos F: Dietary omega-3 polyunsarurated fatty acids plus vitamin E restore immunodefociency and prolong survival for severely ill patients with generalizad malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.
68. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW y cols.: Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-1486.
69. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH: Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplemet enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90:996-1002.
70. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Garvey J y cols.: Enteral (oral or tube administration) nutricional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5-23.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 38-45
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica

Josep M. Argilés, Silvia Busquets, Francisco J. López-Soriano y Maite Figueras

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de Barcelona, Spain.

Resumen

Las alteraciones que acontecen durante el proceso canceroso y el envejecimiento comparten bastantes vías metabólicas así como también mediadores. Dado que afectan a gran cantidad de personas, la caquexia cancerosa y la sarcopenia del envejecimiento podrían ser dianas para futuras investigaciones clínicas. La caquexia cancerosa es un síndrome caracterizado por una gran pérdida de peso, anorexia, astenia y anemia. De hecho, muchos de los pacientes que mueren de cáncer avanzado sufren caquexia. El grado de caquexia está inversamente correlacionado con el tiempo de supervivencia de los pacientes y siempre implica una mala prognosis. En los últimos años, las enfermedades e incapacidades relacionadas con la edad han despertado un gran interés e importancia sanitaria. Concretamente, el desgaste muscular, también conocido como sarcopenia, disminuye la calidad de vida de la población geriátrica, aumentando la morbilidad y decreciendo la esperanza de vida. Deberían dedicarse más investigaciones al esclarecimiento de los factores/mediadores del proceso caquéctico (asociados a la pérdida de las reservas grasas y de tejido muscular) tanto en caquexia como en sarcopenia, ya que podría ser una buena estrategia terapéutica para la prevención y el tratamiento de la pérdida de masa muscular tanto en la enfermedad como durante el envejecimiento sano.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:38-45)

Palabras clave: *Caquexia cancerosa. Mediadores. Desgaste muscular. Citoquinas. Envejecimiento.*

PSYSIOLOGY OF SARCOPENIA. SIMILARITIES AND DIFFERENCES WITH NEOPLASIC CACHEXIA (MUSCLE IMPAIRMENTS IN CANCER AND AGIGN)

Abstract

Muscle wasting during cancer and ageing share many common metabolic pathways and mediators. Due to the size of the population involved, both cancer cachexia and ageing sarcopenia may represent targets for future promising clinical investigations. Cancer cachexia is a syndrome characterized by a marked weight loss, anorexia, asthenia and anemia. In fact, many patients who die with advanced cancer suffer from cachexia. The degree of cachexia is inversely correlated with the survival time of the patient and it always implies a poor prognosis. In recent years, age-related diseases and disabilities have become of major health interest and importance. This holds particularly for muscle wasting, also known as sarcopenia, that decreases the quality of life of the geriatric population, increasing morbidity and decreasing life expectancy. More research should be devoted to the understanding of muscle wasting mediators (associated with both depletion of fat stores and muscular tissue), both in cancer and ageing, in particular the identification of common mediators may prove as a good therapeutic strategies for both prevention and treatment of wasting both in disease and during healthy ageing.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:38-45)

Key words: *Cancer cachexia. Mediators. Muscle wasting. Cytoquines. Ageing.*

Correspondencia: Josep. M. Argilés
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Biología
Universidad de Barcelona
Diagonal 645
08028 Barcelona
E-mail: argiles@porthos.bio.ub.es

El cáncer: un desorden inflamatorio

La presencia del tumor provoca claramente una respuesta inflamatoria sistémica que se traduce en anorexia, alteraciones metabólicas y neuroendocrinas. La respuesta inflamatoria sistémica está desencadenada por diferentes mediadores producidos tanto por el tumor como por las células no tumorales del paciente. Principalmente existen dos hipótesis básicas para explicar este fenómeno. La primera, también llamada hipótesis endotóxica, postula que el crecimiento tumoral resulta en una incrementada translocación de las bacterias intestinales al peritoneo, y en consecuencia, la liberación de endotoxinas que finalmente desencadena la cascada de citoquinas. La segunda es la hipótesis tumoral que implica la participación de compuestos específicos derivados del tumor así como citoquinas producidas por el mismo, las cuales desencadenan la respuesta inflamatoria. Con todo ello, la respuesta inflamatoria sistémica genera muchas alteraciones que afectan al metabolismo del paciente activando entre otros la degradación de proteínas y en consecuencia el desgaste muscular.

Probablemente la manifestación más común de una enfermedad maligna avanzada es el desarrollo de la caquexia cancerosa. En realidad, la caquexia ocurre en la mayoría de los pacientes con cáncer antes de morir, y es la responsable del 22% de las muertes de pacientes cancerosos[1]. Las anomalías asociadas a la caquexia cancerosa incluyen anorexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular y atrofia, anemia y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas[2]. El grado de caquexia está inversamente correlacionado con el tiempo de superviencia del paciente y siempre implica una peor prognosis[3-5]. Es probable que una de las características más relevantes de la caquexia sea la astenia (o pérdida de fuerza muscular), la cual refleja el gran desgaste muscular que tiene lugar en el paciente canceroso caquéctico[6]. La astenia también se caracteriza por una debilidad general así como por una fatiga psíquica y mental[7]. Además, la pérdida de masa magra corporal es uno de los principales eventos de la caquexia, que implica no sólo al músculo esquelético, sino que también afecta a proteínas cardíacas, lo que resulta en importantes alteraciones en la funcionalidad del miocardio.

A nivel bioquímico, existen diferentes hipótesis para explicar la caquexia inducida por el cáncer. En primer lugar, el crecimiento tumoral se halla asociado al estatus de malnutrición debido a la inducción de la anorexia (disminución de la ingesta). Además, la presencia del tumor promueve importantes alteraciones metabólicas, que incluyen un considerable flujo de nitrogeno desde el músculo esquelético hacia el hígado. Los aminoácidos se utilizan para la síntesis de proteínas de fase aguda y gluconeogénesis. Tanto los factores tumorales como los humorales (principalmente citoquinas) están asociados con la disminución de reservas grasas y de tejido muscular. En realidad, las células del sistema inmune liberan citoquinas que actúan en múltiples células diana como las células de la médula ósea, miocitos, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales y neuronas, donde provocan una compleja cascada de respuestas biológicas que conducen a la pérdida de masa muscular asociada a la caquexia cancerosa. Entre las citoquinas que están implicadas en la respuesta caquéctica encontramos el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-6 (IL-6) y el interferón-γ (IFN-γ). Lo interesante es que estas citoquinas comparten los mismos efectos metabólicos y sus actividades están estrechamente relacionadas, mostrando en muchos casos efectos sinérgicos.

El objetivo de esta revisión es resumir y comparar los diferentes mecanismos y mediadores implicados tanto en la caquexia cancerosa como en la sarcopenia del envejecimiento, ya que podrían ser objeto de prometedoras investigaciones clínicas en el futuro.

Pérdida de masa muscular en cáncer

Una de las principales características de la caquexia cancerosa es la astenia o pérdida de fuerza muscular, la cual está directamente relacionada con el desgaste muscular observado en estados caquécticos. Durante el ayuno, las proteínas musculares son degradadas para proveer aminoácidos los cuales serán utilizados para la gluconeogénesis; por otra parte, durante largos periodos de inanición, la degradación proteica se encuentra disminuida para conservar el nitrógeno y mantener la masa magra corporal. Esta capacidad, que es esencial para la conservación del nitrógeno cuando se reduce la ingesta, parece que está ausente en el cáncer, conduciendo a una reducción de las proteínas vitales del huésped. El músculo esquelético, que contiene más de la mitad de toda la proteína corporal, está severamente afectado en la caquexia cancerosa, y se ha demostrado que el desgaste de proteína muscular se halla asociado a unas aumentadas tasas de recambio. Ya que la caquexia tiende a desarrollarse en estadios avanzados del crecimiento neoplásico, la prevención del desgaste muscular en pacientes cancerosos es de gran interés clínico.

Actualmente todavía se está debatiendo si un balance proteico negativo es el resultado de alteradas tasas de síntesis o degradación, o de cambios en ambos sentidos del recambio proteico muscular. Se ha sugerido que, durante la caquexia cancerosa, la masa muscular está disminuida como resultado de la baja tasa de síntesis proteica, mientras que los cambios en la degradación de proteína son secundarios. De manera contraria, investigaciones en las que se ha estudiado a la liberación de 3-metilhistidina (un marcador de degradación de proteína miofibrilar) del músculo periférico en pacientes con cáncer sugieren que la degradación proteica está incrementada. Nuestro grupo ha demostrado que la síntesis proteica está fuertemente alterada en músculo esquelético durante el crecimiento tumoral y que hay un gran aumento de la degradación proteica tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*[8]. Además,

hemos identificado el mecanismo proteolítico que está implicado en músculo esquelético durante la caquexia cancerosa[9].

Hay evidencias que sugieren que el TNF-α participa en el desgaste proteico y la pérdida de nitrógeno asociada a situaciones caquécticas. El tratamiento crónico de ratas con TNF-α resulta en una reducción de la proteína corporal comparado con los animales control. En realidad, el tratamiento crónico con TNF-α o IL-1 resulta en una redistribución de la proteína corporal y en una disminución significativa del contenido proteico muscular, asociado a disminuciones coordinadas en los niveles de mRNA muscular para proteínas miofibrilares. Estudios utilizando la administración *in vivo* de TNF-α han demostrado que hay un aumento de la salida de nitrógeno del músculo esquelético en pacientes con cáncer diseminado sin pérdida de peso. Flores y cols.[10] realizaron estudios con ratas a las que infundieron ^{14}C-leucina y demostraron que la administración crónica de TNF-α aumentaba significativamente la degradación proteica muscular. Goodman[11], valorando la liberación de tirosina y 3-metilhistidina en músculos incubados de ratas tratadas de manera aguda con la citoquina, concluyó que el TNF-α estaba implicado en la activación de la proteólisis muscular. Nuestro grupo de investigación también ha demostrado que el tratamiento con TNF-α crónico favorece la degradación proteica *in vivo* en músculo esquelético de rata. Además, hemos descrito que, al menos durante el crecimiento tumoral, el desgaste muscular está asociado con la activación de proteasas no lisosomales dependientes de ubiquitina[9] y que esta activación parece ser mediada via TNF-α[12]. La ubiquitina puede encontrarse libre o conjugada en una unión isopeptídica con otras proteínas celulares, y proteína con múltiples ubiquitinas son dianas para la degradación mediante proteasas dependientes de ATP. Por otro lado, se ha sugerido que la actividad de este sistema, que está integrado en una estructura supramolecular llamada proteasoma, también puede estar relacionada con el recambio de proteínas de vida larga, como las que se encuentran en el músculo esquelético. Nuestro grupo también ha descrito que la administración *in vivo* de TNF-α crónico a ratas resulta en una incrementada proteólisis en músculo esquelético asociada con un aumento tanto de expresión génica así como también elevados niveles de ubiquitina libre y conjugada. Además, la acción *in vivo* del TNF-α durante la caquexia cancerosa no parece que esté mediada por IL-1 o glucocorticoides. En relación con la acción del TNF-α en la proteólisis muscular, se ha descrito la presencia de los dos receptores de TNF-α p55 y p65 y se ha demostrado que la acción de la citoquina sobre la inducción de la proteólisis dependiente de ubiquitina puede ser directa[13].

Otras citoquinas como la IL-1 o el IFN-γ también son capaces de activar la expresión génica de la ubiquitina. Por lo tanto, el TNF-α (sólo o en combinación con otras citoquinas) parece que media la mayor parte de los cambios que conciernen al metabolismo del nitrógeno asociado a estados caquécticos. Además de la masiva pérdida de proteína muscular, durante la caquexia cancerosa el DNA muscular también está disminuido; esto conduce a la fragmentación del DNA, y en consecuencia, a la apoptosis[14]. Es interesante el hecho que el TNF-α puede mimetizar la respuesta apoptótica en músculo de animales sanos[15]. Así, podemos concluir que la degradación proteica muscular y la apoptosis son, probablemente, los eventos metabólicos más importantes durante el proceso caquéctico y futuros estudios se dedicarán, con casi toda probabilidad, al descubrimiento de compuestos que sean capaces de bloquear la activación de los sistemas proteolíticos responsables de la incrementada degradación.

La respuesta inflamatoria hepática

El resultado de la incrementada proteólisis muscular es un gran flujo de salida de aminoácidos del músculo esquelético preferentemente alanina y glutamina. Esto se halla también potenciado por la inhibición del transporte de aminoácidos en el propio músculo esquelético. Mientras la glutamina es utilizada por el tumor para sustentar tanto su demanda energética como sus demandas de nitrógeno, la alanina es principalmente dirigida hacia el hígado para la gluconeogénesis y síntesis proteica. Se ha sugerido que la incrementada producción hepática de proteínas de fase aguda sería en parte responsable del catabolismo de la proteína del músculo esquelético, ya que los aminoácidos esenciales son en realidad requeridos para la síntesis de proteínas de fase aguda. A pesar de la incrementada síntesis de este tipo de proteínas, la hipoalbuminemia es común en pacientes cancerosos, aunque esto no parece que sea debido a una disminución en la síntesis de albúmina[16].

La respuesta de fase aguda es una reacción sistémica del tejido dañado, típicamente observada durante una infección, inflamación o traumatismo, caracterizada por un aumento de la producción de proteínas plasmáticas derivadas de hepatocitos conocidas como de fase aguda (que incluye la proteína reactiva C (CRP), el amiloide A sérico (SAA), la α1-antitripsina, el fibrinógeno, y los factores del complemento (B y C3) y por una disminución de las concentraciones circulantes de albúmina y transferrina.

La respuesta de fase aguda se observa en una proporción significativa de pacientes con tipos de cáncer frecuentemente asociados con pérdida de peso (por ejemplo: páncreas, pulmón, esófago). La proporción de pacientes con cáncer de páncreas que presentan una respuesta de fase aguda avanza la progresión de la enfermedad[17]. Durante muchos años los investigadores han estado buscando los mediadores implicados en la regulación de la síntesis de proteínas de fase aguda. Es interesante el hecho que las citoquinas IL-6, IL-1 y TNF-α sean actualmente consideradas como los principales mediadores de la inducción de la fase aguda en el hígado[18]. De hecho, las proteínas de fase aguda pueden dividirse en dos grupos: tipo I y tipo II. Las proteí-

nas de tipo I incluyen SAA, CRP, C3, haptoglobina (rata) y α1- glicoproteína ácida, y son inducidas por IL-1 y TNF-α. Las proteínas de tipo II incluyen fibrinógeno, haptoglobina (humana), α1-antiquimotripsina y α2-macroglobulina (rata), y están inducidas por IL-6, LIF (factor inhibidor de leucemia), OSM (oncostatina M), CNTF (factor neurotrófico ciliar) y CT-1 (cardiotrofina-1). Desafortunadamente, el papel de las proteínas de fase aguda durante el crecimiento tumoral está todavía lejos de ser dilucidado.

Envejecimiento, inflamación y sarcopenia

El problema

El envejecimiento es un fenómeno biológico de gran importancia extremadamente complejo. Actualmente tenemos un pobre e incompleto conocimiento de los mecanismos moleculares fundamentales que están implicados. Aunque el término envejecimiento se usa de manera corriente para referirse a procesos postmaduracionales que son degenerativos y conducen a una aumentada vulnerabilidad, el término quizá más correcto podría ser sensescencia. Sin embargo si el envejecimiento se refiere a cualquier proceso dependiente del tiempo, los términos envejecimiento y senescencia se pueden usar de manera indistinta. Todos los cambios de la edad tienen unas bases celulares, y el envejecimiento es probablemente el mejor estudiado, fundamentalmente a nivel celular bajo condiciones ambientales definidas y controladas.

En los últimos años, las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad han llegado a ser de gran interés e importancia para la salud. Esto sucede particularmente en el mundo occidental, donde la gran mejora de la salud médica, el estilo de vida y la higiene han reducido las principales causas de muerte prevalentes en otras épocas, sobre todo las más notables enfermedades infecciosas. Gracias al descubrimiento y desarrollo de antibióticos, vacunas y a la mejora de la higiene, la esperanza de vida media ha aumentado de manera sorprendente y ha convertido la estructura de pirámide de edad, de una población dominante en número por generaciones jóvenes, en una en la que los ancianos tienen mayor importancia.

La pérdida de peso es el principal factor que incrementa la mortalidad de la población geriátrica. La conexión entre el apetito y la buena salud se ha conocido desde hace cientos de años y trasciende a todas las culturas. Además, la pérdida de apetito brusco en los ancianos se asocia con su próximo fallecimiento. El tratamiento de la malnutrición y la pérdida de peso puede ayudar a mejorar diferentes condiciones médicas. Se ha demostrado que un soporte nutricional acorta el tiempo de rehabilitación después de fracturas de cadera[19]. En pacientes geriátricos hospitalizados, la presencia de concentraciones bajas de albúmina en suero acompañadas de pérdida de peso aumentan el riesgo de muerte en estos pacientes[20].

La pérdida de peso en pacientes geriátricos responde a distintas causas (fig. 1). De acuerdo con Schneider y cols.[21] la pérdida de peso en la vejez conduce a una situación de caquexia con una pérdida preferencial de masa magra respecto a tejido adiposo. Los mismos autores demostraron que en la vejez hay un aumento del gasto energético basal que podría ser una de las causas de la pérdida de peso. El desgaste y la caquexia están asociados a severas consecuencias fisiológicas, psicológicas e inmunológicas[22]. La caquexia se ha asociado con un aumento del número de infecciones, úlceras de decúbito, y algunas muertes[23]. Wallace y cols.[24] describieron

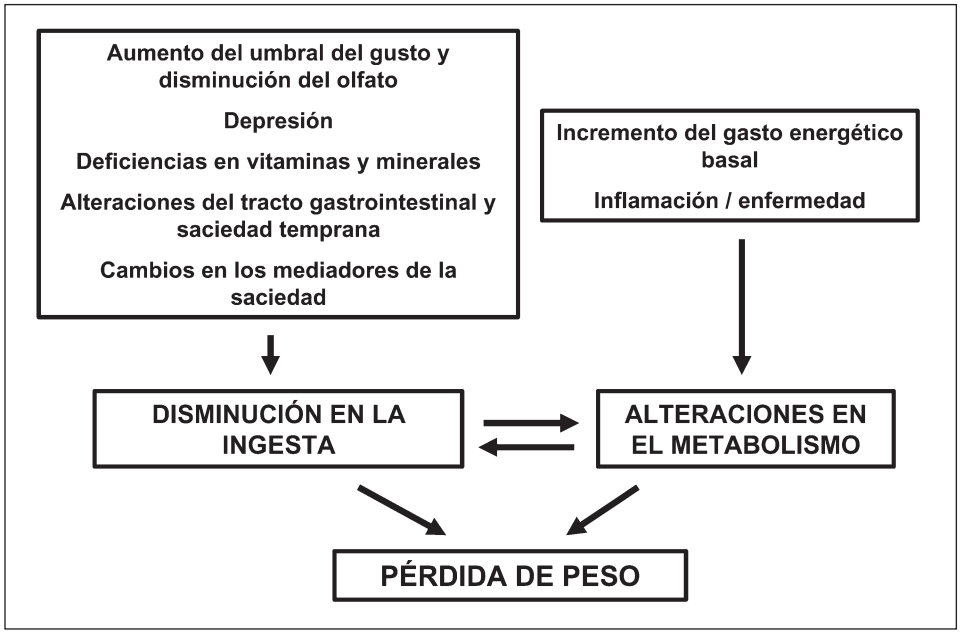

Fig. 1.—Factores implicados en la malnutrición durante el envejecimiento. *Los principales factores que contribuyen a la malnutrición se observan comúnmente en pacientes geriátricos.*

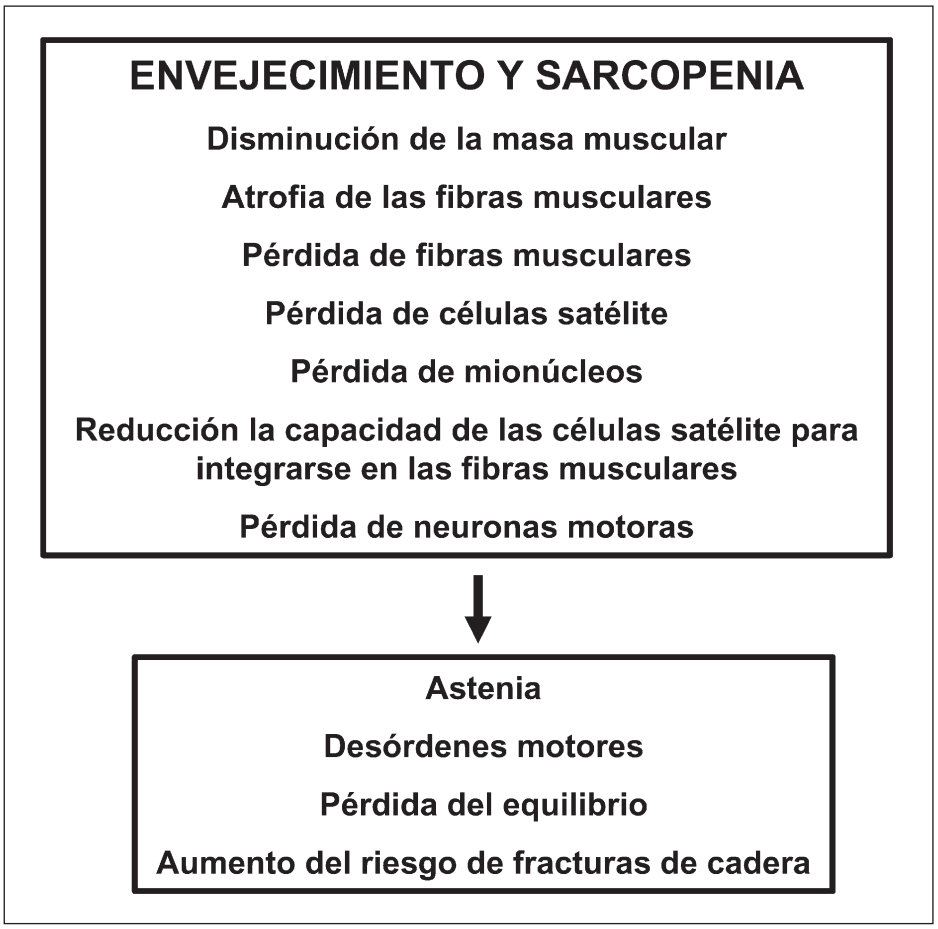

Fig. 2.—Principales eventos que conducen a la sarcopenia en el músculo esquelético. *La reducción de la masa muscular está acompañada de una clara atrofia que implica cambios que afectan no sólo a las fibras musculares sino que también afectan a las células satélite, todo ello conduce a un considerable grado de astenia.*

que la pérdida de peso involuntaria excedía del 13% en un grupo de 247 varones residentes en centros de tercera edad de 65 años o más. También encontraron que la pérdida de peso involuntario de más de un 4% del peso corporal constituía un buen elemento para predecir una elevada tasa de mortalidad[24]. Goodwin y cols.[25], Braun y cols.[26] y Moley[27] encontraron que la malnutrición podía también causar desórdenes cognitivos y de estado de humor. Otros autores han encontrado que la pérdida de peso y la caquexia también son predictivos de la morbilidad y la mortalidad[28,29]. En la vejez, los desórdenes médicos, cognitivos y psiquiátricos pueden disminuir la capacidad para la realización autónoma de las actividades de la vida diaria, reduciendo así la calidad de vida y aumentando la frecuencia de procesos secundarios, hospitalizaciones, y la necesidad de cuidados especiales. Por lo tanto, un peso y nutrición adecuados son necesarios para una buena calidad de vida y para una salud óptima en centros de la tercera edad.

El desgaste muscular relacionado con la edad: mecanismos

A pesar de las numerosas teorías y la investigación intensiva, los principales mecanismos moleculares fundamentales en el proceso del envejecimiento todavía son desconocidos. Muchos, si no todos, van dirigidos a prevenir o parar el comienzo de las típicas enfermedades degenerativas asociadas con la edad aunque han sido muy poco satisfactorios. La soluciones a los principales problemas que tratan de enfermedades relacionadas con la edad solo pueden lograrse con un análisis sistemático y molecular de los procesos del envejecimiento y un detallado conocimiento de sus causas. Así, las medidas efectivas para prevenir el comienzo de las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad dependen de un conocimiento científico sólido y detallado de sus mecanismos moleculares.

Algunos de estos mecanismos implican cambios hormonales (fig. 2). Los glucocorticoides parece que están implicados en la aparición de la atrofia muscular en la edad avanzada[30-32]. Estas hormonas parece que interfieren con otras hormonas anabólicas como la insulina o IGF-I[30,33-37]. Algunos estudios han sugerido que el ejercicio puede retrasar el comienzo del desgaste muscular en animales de experimentación de edad avanzada[38-40]. Otras investigaciones han demostrado que el tratamiento con agonistas $\alpha 2$ puede retrasar el comienzo del desgaste muscular asociado al envejecimiento[41]. Teniendo en cuenta el hecho que el potencial regenerativo del músculo esquelético, y sobre todo de la masa muscular,

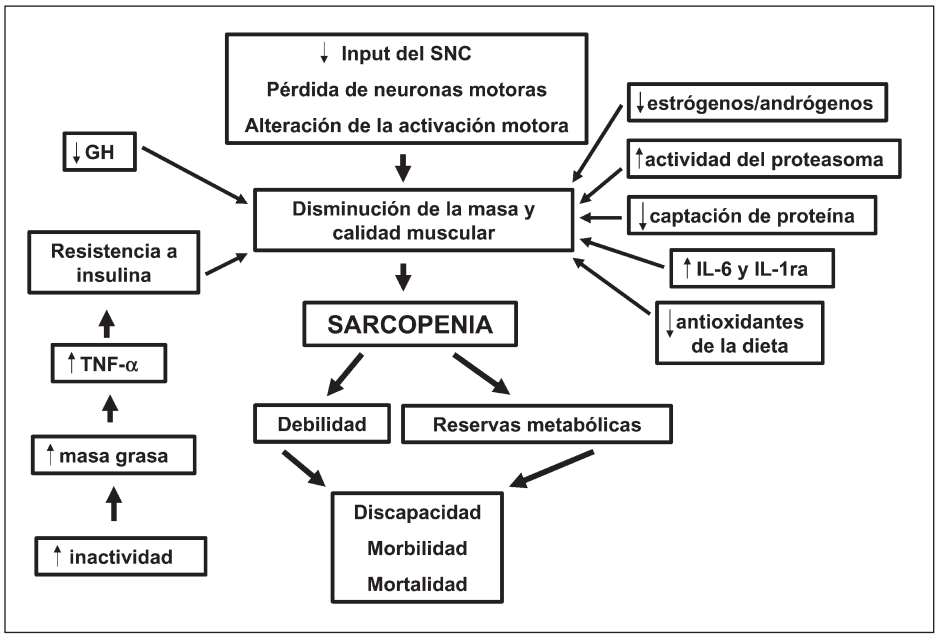

Fig. 3.—Etiología de la sarcopenia. *La etiología de la sarcopenia implica numerosos factores diferentes, incluyendo cambios hormonales, alteraciones a nivel de citoquinas y de la ingesta, que resultan en deficiencias proteicas y vitamínicas.*

disminuye con la edad, éste puede estar influido por factores de crecimiento intrínsecos del propio músculo. Los factores extrínsecos del huésped pueden influir en la regeneración muscular incluidas las hormonas, factores de crecimiento secretados de manera paracrina por células accesorias, inervación, y mecanismos antioxidantes[42] (fig. 3). Una respuesta inflamatoria resulta en una infiltración de diferentes poblaciones de macrófagos en el tejido afectado: algunas de estas células están implicadas en fagocitosis de fibras dañadas; otros macrófagos que llegan en estadios más tardíos pueden liberar factores de crecimiento o citoquinas que promueven la regeneración tisular. Entre ellos, el factor de crecimiento de fibroblastos y IGF-I, son reguladores importantes de precursores musculares del crecimiento celular y la diferenciación, así como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el cual es esencial para el mantenimiento o reestablecimiento de las conexiones neuronales. Otras citoquinas, entre las que se incluyen IL-1, TNF-α, IL-15 y CNTF, tienen una fuerte influencia en el equilibrio entre la síntesis proteica la degradación musculares. Más allá de la severa reducción de la calidad de vida de una gran parte de la población anciana que sufre desgaste muscular, la pérdida de masa muscular relacionada con la edad deja a los individuos afectados más vulnerables frente a los factores de riesgo que afectan de manera adversa a su salud, incluyendo aislamiento social, estrés, depresión y accidentes.

Entre los factores que podrían estar implicados en la modulación del recambio proteico en el músculo esquelético durante el envejecimiento, el estatus hormonal juega un papel muy importante. Así, la resistencia a la insulina puede alterar las tasa de síntesis proteica en músculo esquelético. Se ha descrito que los glucocorticoides, que inducen la proteólisis muscular dependiente de ubiquitina en ratas jóvenes ayunadas o acidóticas, no inducen esta proteolisis en ratas viejas[31] (fig. 4). De manera parecida, se ha descrito una reducida sensibilidad a una variedad de hormonas y factores de crecimiento en tejidos envejecidos[43-45]. Se podría sugerir que un defecto de la señal de transducción podría estar relacionada con el sistema de la ubiquitina en células senescentes.

Se han postulado otros mecanismos para explicar la debilidad del músculo esquelético asociada con el envejecimiento y la sarcopenia. Diferentes estudios sugieren que determinados canales iónicos y su respuesta frente a factores de crecimiento, como el IGF-I, pueden jugar un papel muy importante en el envejecimiento muscular[46-48]. En este sentido, la reducción de la expresión de los canales de Ca^{2+} de tipo L en ratones viejos reduce el pico de Ca^{2+} citosólico con la consecuente disminución de la fuerza del músculo esquelético[46]. Por otro lado, los canales de K^+ son esenciales para inducir tanto la miogénesis como la proliferación de las células musculares[49, 50]. Los canales de K^+ están modulados por IGF-I y la sobreexpresión exclusivamente del IGF-I humano en el músculo esquelético aumenta el número de estos canales y previene la disminución de determinados canales de Ca^{2+} de tipo L en el retículo endoplasmático[46, 51]. Teniendo esto en cuenta, está claro que los canales iónicos están implicados en la disminución de la fuerza muscular relacionada con la edad. Atendiendo a la actividad neuronal durante el envejecimiento, se suceden importantes cambios en la expresión de los canales iónicos. No está claro cual es la relación entre los cambios observados y la disminución de los contactos sinápticos, equilibrios iónicos o pérdida neuronal. Sin embargo, algunas hipótesis incluyen alteraciones a nivel de Ca^{2+} o de especies reactivas del oxígeno/nitrógeno en la actividad de los canales iónicos en el cerebro envejecido[52-54]. No obstante, parece

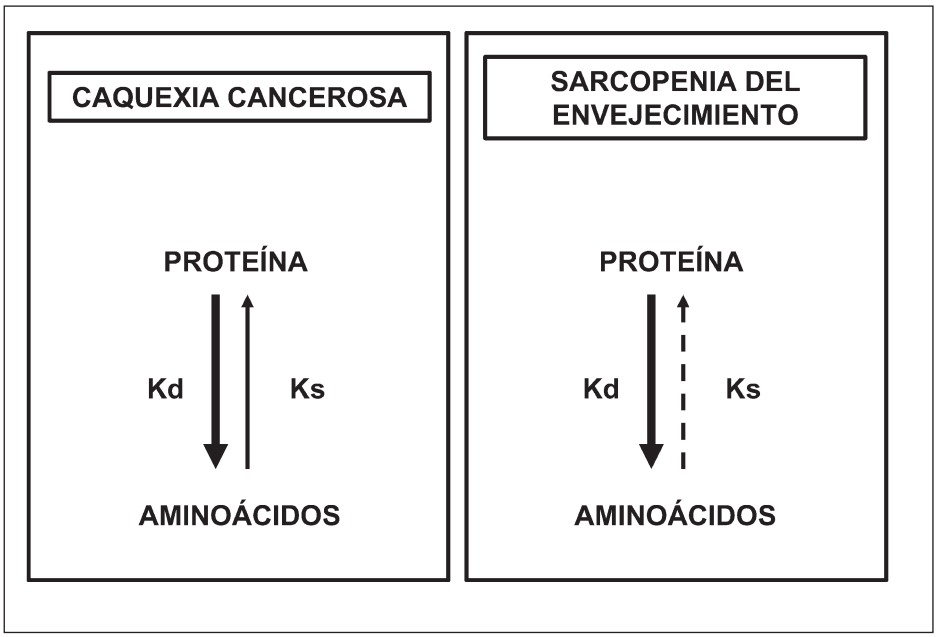

Fig. 4.—Diferencias en el recambio proteico en la caquexia cancerosa y la sarcopenia muscular. *Mientras que en la caquexia cancerosa la degradación proteica es el principal factor implicado, en la sarcopenia del envejecimiento también hay una dramática disminución de la síntesis de proteínas miofibrilares.*

poco claro que los cambios en la expresión de los canales iónicos en el sistema nervioso pueda modificar el comportamiento, aprendizaje y conductas cognitivas durante el envejecimiento, los cuales afectan al desgaste muscular en la sarcopenia.

La citoquinas parece que juegan un papel importante en el desgaste muscular, al menos durante condiciones patológicas, las citoquinas son conocidas como mediadores de la defensa del huésped ante estímulos invasivos. Sin embargo, algunas de ellas (TNF-α, IL-1 y IL-6 en particular) pueden modular procesos de reparación en el músculo esquelético después de un daño y pueden estar la viabilidad sostenida de las células musculares. La reparación muscular también requiere contacto neuronal influido por otras citoquinas (como NGF y CNTF) así como la angiogénesis y la formación de la matriz conectiva tisular. Un envejecimiento muscular exitoso dependerá, en parte, de si el propio músculo puede repararse satisfactoriamente después de un daño. La pérdida de masa o función muscular relacionada con la edad puede ser el resultado acumulativo de repetidos episodios de reparación incompleta. Una producción anormal o la sensibilidad a citoquinas por parte de las células envejecidas puede contribuir a estos cambios en la masa y función muscular. Recientemente, Grounds[55] ha sugerido que las citoquinas proinflamatorias podrían estar implicadas en la sarcopenia por interferencia con la señalización del IGF-I en el músculo esquelético. Las citoquinas –interleuquinas en particular– estimulan la producción del factor liberador de corticotropina (CRF) y de prostaglandina E1α, los cuales son poderosos agentes anorécticos, contribuyendo así a la disminución de la ingesta asociada con la edad[56]. Además, las citoquinas inhiben la salida de péptidos orexigénicos como el neuropéptido Y. Parece claro que las citoquinas alteran el balance entre señales orexigénicas y anorexigénicas en el cerebro y, en consecuencia, contribuyen significativamente a las alteraciones observadas en el apetito asociado a la vejez[56]. Es interesante destacar que algunas citoquinas también causan un incremento de la disponibilidad de leptina la cual, a su vez, contribuye más a disminuir la ingesta de alimentos[56].

Referencias

1. Warren S: The inmediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184:610-613.
2. Argilés J.M.y cols.: The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17:477-498.
3. De Wys WD: Management of cancer cachexia. *Semin Oncol* 1985; 12:452-460.
4. Harvey K.B.y cols.: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 1979; 43:2065-2069.
5. Nixon DWy cols.: Protein-caloric undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68:491-497.
6. Argilés JMy cols.: The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. *Med Res Rev* 1992; 12:637-652.
7. Adams R, Víctor M Asthenia: Adams R, Víctor M, eds. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill. 1981;341-345.
8. Costelli Py cols.: Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest* 1993; 92:2783-2789.
9. Llovera My cols.: Ubiquitin gene expression is increased in skeletal muscle of tumour-bearing rats. *FEBS Lett* 1994; 338:311-318.
10. Flores EAy cols.: Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989; 83:1614-1622.
11. Goodman MN: Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Am J Physiol* 1991; 260:E727-E730.
12. García-Martínez Cy cols.: Ubiquitin gene expression in skele-

tal muscle is increased by tumour necrosis factor-α. Biochem. *Biophys Res Commun* 1994; 201:682-686.
13. Llovera My cols.: TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. Biochem. *Biophys Res Commun* 1997; 230:238-241.
14. Van Royen My cols.: DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumour growth: a link with cancer cachexia? Biochem. *Biophys Res Commun* 2000; 270:533-537.
15. Carbó Ny cols.: TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2002; 86:1012-1016.
16. Fearon KCy cols.: Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg* 1998; 227:249-254.
17. Falconer JSy cols.: Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219:325-331.
18. Moshage H: Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181.- : 257-266.
19. Bastow My cols.: Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomized controlled trial. *Br Med J* 1983; 287:1589-1592.
20. McMurtry CTy cols.: Predictors of 2-year mortality among older male veterans on a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1123-1126.
21. Schneider SMy cols.: Lack of adaptation to severe malnutrition in elderly patients. *Clin Nutr* 2002; 21:499-504.
22. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1:688-69.
23. Pinchcofski-Devin GDy cols.: Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34 435-440.
24. Wallace JIy cols.: Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:329-337.
25. Goodwin JSy cols.: Assocication between nutritional status and cognition in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249:2917-2921.
26. Braun JVy cols.: Failure to thrive in older persons: a concept derived. *Gerontologist*. 1988; 28:809-812.
27. Morley JE: Anorexia in the enderly. Neurobiol. *Aging* 1998; 9:9-16.
28. Marton KIy cols.: Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1981; 95:568-574.
29. Rabinovitz My cols.: Unintentional weight loss: an analysis of 154 cases. *Arch Intern Med* 1986; 146:186-187.
30. Dardevet Dy cols.: Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-1 regulated muscle protein metabolism during aging. *J Endocrinol* 1998; 156:83-89.
31. Dardevet Dy cols.: Sensitivity and protein turnover response to glucocorticoids are different in skeletal muscle from adult and old rats. Lack of regulation of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in aging. *J Clin Invest* 1995; 96:2113-2119.
32. Savary Iy cols.: Effect of glucococorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. *Br J Nutr* 1998; 79:297-304.
33. Dardevet Dy cols.: Phosphatidylinositol 3-kinase and p70 S6 kinase participate in the regulation of protein turnover in skeletal muscle by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1996; 137:4087-4094.
34. Sinaud Sy cols.: Diazoxide-induced insulin deficiency greatly reduced muscle protein synthesis in rats: involvement of eIF4E. *Am J Physiol* 1999; 276:E50-E61.
35. Vary TCy cols.: Differential regulation of skeletal muscle protein turnover by insulin and IGF-I after bacteremia. *Am J Physiol* 1998; 275:E584-E593.
36. Vary TCy cols.: Modulation of skeletal muscle lactate metabolism following bacteremia by insulin or insulin-like growth factor-I: effects of pentoxifylline. *Shock* 1997; 7:432-438.
37. Vary TCy cols.: Obled, Pentoxifylline improves insulin action limiting skeletal muscle catabolism after infection. *J Endocrinol* 1999; 163:15-24.
38. Lambert CPy cols.: Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2100-2106.
39. Mosoni Ly cols.: Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995; 268:E328-E335.
40. Sientz CAy cols.: Body composition of physically inactive and active 25-month-old female rats. Mech. *Ageing Dev* 1993; 69:161-166.
41. Carter WJy cols.: Comparison of the effects of salbutamol and clenbuterol on skeletal muscle mass and carcass composition in senescent rats. *Metabolism* 1994; 43:1119-1125.
42. Cannon JG: Cytokines in aging and muscle homeostasis. *J Gerontol* 1995; 50:120-123.
43. Carlin Cy cols.: Disminished *in vitro* tyrosine kinase activity of the EGF receptor of senescent human fibroblasts. *Nature* 1983; 306:617-620.
44. Harley CBy cols.: Decreased sensitivity of old and progeric human fibroblasts to a preparation of factors with insulin-like activities. *J Clin Invest* 1981; 68:988-99.
45. Plisko Ay cols.: Growth factor responsiveness of cultured human fibroblasts. *J Gerontol* 1983; 38:513-518.
46. Delbono O: Molecular mechanisms and therapeutics of the deficit in specific force in ageing skeletal muscle. *Biogerontology* 2000; 3:265-270.
47. Delbono O: Regulation of excitation contraction coupling by insulin-like growth factor-1 in aging skeletal muscle. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:162-164.
48. Renganathan My cols.: Overexpression of IGF-1 exclusively in skeletal muscle prevents age-related decline in the number of dihydropyridine receptors. *J Biol Chem* 1998; 273:28845-28851.
49. Fisher-Lougheed Jy cols.: Human myoblast fusion requires expression of functional inward rectifier Kir2.1 channels. *J Cell Biol* 2001; 153:677-685.
50. Grande My cols.: Voltage-dependent K^+ channel β subunits in muscle: differential regulation during postnatal development and myogenesis. *J Cell Physiol* –2003; 195.- :187-193. Gamper Ny cols.: IGF-1 up-regulates K^+ channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch* 2002; 443:625-634.
51. Gamper Ny cols.: IGF-1 up-regulates K^+ channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch* 2002; 443:625-634.
52. Annunziato Ly cols.: Modulation of ion channels by reactive oxygen and nitrogen species: a pathophysiological role in brain aging? *Neurobiol Aging* 2002; 23:819-834.
53. Dirksen RT: Reactive oxygen/nitrogen species and the aged brain: radical impact of ion channel function. *Neurobiol Aging* 2002; 23:837-839.
54. Foster TCy cols.: Calcium dysregulation in the aging brain. *Neuroscientist* 2002; 8:297-301.
55. Grounds MD: Reasons for the degeneration of ageing skeletal muscle: a central role for IGF-1 signalling. *Biogerontoly* 2002; 3:9-24.
56. Morley JE: Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001; 17:660-663.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 46-50
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Consecuencias clínicas de la sarcopenia

J. A. Serra Rexach

Servicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

El concepto de sarcopenia implica pérdida de masa y potencia muscular. Es un hecho que acompaña al envejecimiento aunque no siempre tiene consecuencias clínicas. Se produce por multitud de factores: sistema nervioso (pérdida de unidades motoras alfa de la médula espinal), musculares (pérdida de la calidad y masa muscular), humorales (descenso de hormonas anabolizantes como testosterona, estrógenos y GH y aumento de distintas interleukinas) y de estilo de vida (actividad física). Las principales consecuencias clínicas de la sarcopenia tienen relación con la independencia funcional. Así los ancianos sarcopénicos tienen más dificultad para caminar o lo hacen más lentamente, para subir escaleras, para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Estas dificultades aumentan el riesgo de caídas y por lo tanto de fracturas. También afecta a la formación de hueso, a la tolerancia a la glucosa y a la regulación de la temperatura corporal. Además la dependencia es un factor de riesgo de mortalidad.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:46-50)

Palabras clave: *Pérdida muscular. Consecuencias clínicas. Discapacidad. Dependencia.*

CLINICAL CONSEQUENCES OF SARCOPENIA

Abstract

The concept of sarcopenia implies loss of muscle mass and function. It is a condition that accompanies aging, although it not always has clinical consequences. It is produced by many factors: nervous system (loss of alpha motor units in the spinal cord), muscular (loss of muscle quality and mass), humoral (decrease in anabolic hormones such as testosterone, estrogens, GH, and increase of several interleukines), and life style (physical activity). The main clinical consequences of sarcopenia relate with functional independence. Thus, the sarcopenic elderly has greater difficulty walking, or do it more slowly, climbing up stairs, or doing basic daily living activities. These difficulties increase the risk for falls and, thus, fractures. They also affect bone formation, glucose tolerance, and body temperature regulation. Besides, dependency is a mortality risk factor.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:46-50)

Key words: *Muscle loss. Clinical consequences. Disability. Dependency.*

Concepto

El término sarcopenia (del griego "pobreza de músculo") es un término acuñado en 1989 por Rosenberg[1] y que hace referencia a la pérdida de masa y potencia muscular que ocurre durante el envejecimiento. Esta pérdida es universal, es decir ocurre siempre con el paso de los años, incluso en ancianos que realizan una actividad deportiva intensa[2]. Sin embargo que la sarcopenia llegue a ser un problema con consecuencias clínicas evidentes depende de muchos factores que incluyen el nivel "basal" de masa muscular y la velocidad de pérdida, ambos influidos directamente por el nivel de actividad física que realice el anciano.

No está establecido, a diferencia de la osteoporosis y osteopenia, el nivel de pérdida a partir del cual podemos considerar a un anciano como sarcopénico. Es bien conocido que con la edad disminuye la capacidad de reserva de todos los órganos y sistemas del cuerpo y por ello los ancianos son más vulnerables a distintas agresiones o sobreesfuerzos que los adultos más jóvenes[3]. En la literatura está descrito cómo una pérdida de la capacidad de reserva del 30% limita el funcionamiento normal de un órgano y cuando esta pérdida alcanza el 70% provoca el fallo total de su funcionamiento[4]. En lo que respecta a la masa muscular el dintel a partir del cual aparece dependencia varía en función de la masa muscular previa, la actividad física, enfermedades etc.

Correspondencia: J. A. Serra Rexach.
Servicio de Geriatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.

Por lo tanto al igual que la osteopenia, los determinantes de la sarcopenia son una combinación de factores genéticos y ambientales con una compleja serie de interacciones entre ambos[5].

Prevalencia

Con esta dificultad en la definición resulta complicado aportar cifras de prevalencia de sarcopenia entre la población anciana. Si hemos dicho que la sarcopenia es un acompañante normal del envejecimiento, debemos decir que afecta al 100% de los ancianos. Sin embargo si introducimos el matiz de que esta pérdida de masa y potencia sea lo suficientemente intensa como para producir síntomas, la prevalencia será menor. La mayoría de los estudios de prevalencia ponen el límite de la pérdida muscular para definir sarcopenia, en 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal de masa muscular de una población más joven. Con estos criterios Baumgartner y cols.[6] encontraron, analizando 833 ancianos seleccionados al azar, un 13% de sarcopénicos a la edad de 65 años, un 24% a los 70 y hasta un 50% en los mayores de 80 años. En este estudio se demostró como la presencia de sarcopenia se asociaba con un incremento de 3 ó 4 veces del riesgo de discapacidad independientemente de la edad, sexo, obesidad, raza, estatus socioeconómico y comorbilidad.

Cambios en el músculo con la edad

La mayoría de los datos que hacen referencia a los cambios musculares que se producen con la edad, derivan de estudios transversales. Estos trabajos indican como la potencia muscular tiende a alcanzar su pico máximo entre la segunda y tercera década de la vida permaneciendo en el mismo nivel hasta los 45-50 años en los varones. Entonces empieza a ocurrir una pérdida gradual a un ritmo de aproximadamente un 12-15% por década hasta la octava década[7,8].

Los pocos estudios longitudinales que existen sobre este tema muestran todavía una mayor pérdida de potencia muscular con la edad[9,10]. La potencia muscular cae entre un 9-27% después de 5 años, 10-22% después de 7 años y un 25-35% tras 11 años de seguimiento de ancianos de ambos sexos.

Fisiopatología

La pérdida de masa y potencia muscular que ocurre durante el envejecimiento no puede explicarse únicamente una disminución de la actividad física. Como se explica en otro apartado de esta bibliografía es el resultado de la interacción de varios factores. Esquemáticamente podríamos resumirlos en 4[11]:

- Factores del sistema nervioso central: Conforme se cumplen años se van perdiendo unidades motoras alfa de la médula espinal, lo que provoca atrofia muscular.
- Factores musculares: Con la edad se produce una pérdida de la fuerza muscular que pueden desarrollar las fibras musculares (calidad muscular) y además un descenso en el número de células musculares (masa muscular).
- Factores humorales: Con el envejecimiento descienden los niveles de hormonas anabolizantes, como la GH, testosterona y estrógenos, lo que provoca una disminución de su efecto trófico que a su vez produce atrofia muscular. Además frecuentemente con la edad existe un estado de "inflamación subclínica" que hace que aumenten los niveles de interleukina 1 beta, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleukina 6 que provoca pérdida de aminoácidos por el músculo.
- Factores de estilo de vida: Es evidente que la sarcopenia empeora con el desuso y que una vida sedentaria produce una mayor y más rápida pérdida de músculo que una vida activa.

Consecuencias clínicas de la sarcopenia

Existe una clara relación entre la pérdida de masa y potencia muscular y la pérdida de independencia funcional, que contribuye a las caídas, fracturas y necesidad de institucionalización[12]. Un esquema de las causas y consecuencias de la sarcopenia aparece en la figura 1.

Las consecuencias clínicas de la sarcopenia básicamente son las debidas a la pérdida de masa muscular. Los ancianos sarcopénicos son más débiles que las personas con una masa muscular normal. Hay una clara relación bi-direccional entre la masa muscular y la funcionalidad que puede desplazarse en una dirección positiva (saludable) o negativa (discapacidad). En el primer caso los ancianos que mantienen una buena forma física tienden a ser más activos, y además aquellos con enfermedades crónicas que siguen programas de ejercicio consiguen un mejor rendimiento en su capacidad física. En el caso de la dirección negativa, conforme el anciano se va debilitando, bien sea por enfermedad o por sarcopenia, la proporción del máximo esfuerzo requerido para realizar actividades de la vida diaria aumenta, con lo que cada vez le va costando más realizar las actividades rutinarias. La debilidad va conduciendo progresivamente al desuso, apareciendo finalmente la discapacidad y la dependencia. Un buen ejemplo de este hecho aparece en la figura 2 tomado de Frontera y Meredith[13] en el que se demuestra como el nivel de esfuerzo requerido para levantarse de una silla es aproximadamente la mitad del esfuerzo máximo que puede realizar una persona joven y en cambio supone el 100% de la capacidad máxima de un anciano sarcopénico.

Deterioro de la funcionalidad. Las principales consecuencias de la sarcopenia son las relacionadas con la funcionalidad y la dependencia como son la capacidad de marcha y las caídas[14]. Existe una relación directa

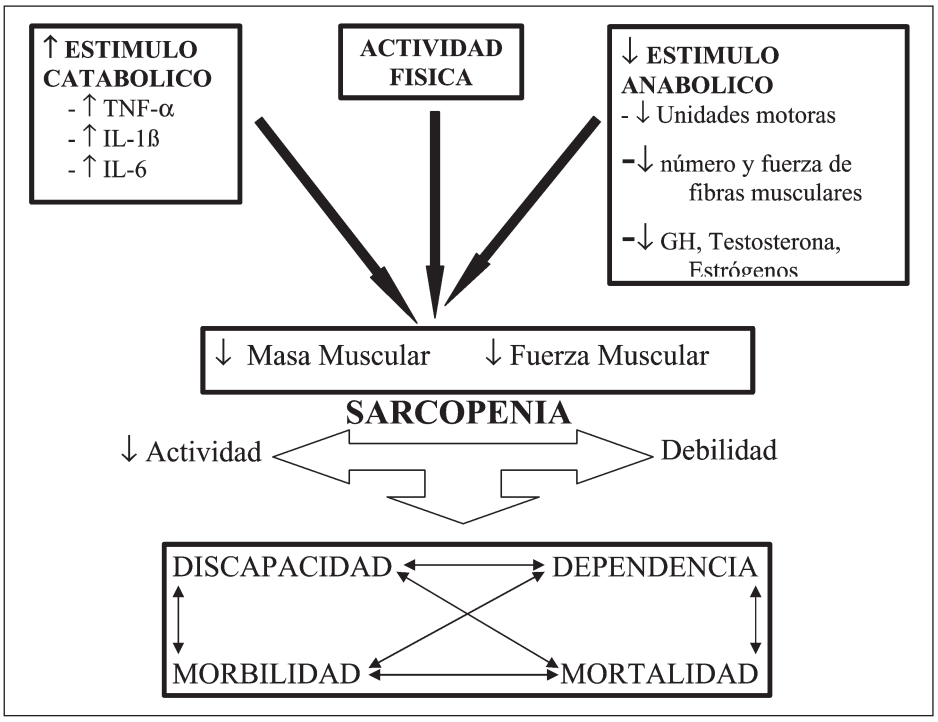

Fig. 1.—Causas y consecuencias de la sarcopenia.

entre la fuerza muscular de las pantorrillas y la capacidad y velocidad de marcha[15] y también entre la musculatura extensora del muslo y la capacidad de levantarse de una silla, subir escaleras o la velocidad de la marcha[16]. Por todo esto los ancianos con sarcopenia y debilidad en las extremidades inferiores tienen dificultad para realizar todas estas tareas y por lo tanto tienen un mayor riesgo de dependencia.

También la sarcopenia está relacionada con un aumento del riesgo de caídas en los ancianos. En un estudio realizado en ancianos ingresados en residencias, se comprobó como aquellos que habían presentado caídas tenían significativamente menos fuerza en la musculatura dorso-flexora de caderas y rodillas en comparación con los que no habían caído[17].

Aumento de la morbilidad: Además la sarcopenia puede contribuir al incremento del riesgo de enfermedades crónicas tales como osteoporosis y diabetes. Existe evidencia en la literatura que indica una posible relación entre la masa muscular y la densidad ósea. Estudios transversales realizados en atletas y personas sedentarias demuestran un retraso o enlentecimiento en la pérdida ósea en las personas más activas[18]. Algunos, pero no todos, de los efectos pueden deberse al ejercicio en lugar de al músculo en sí. Independientemente del papel de la sarcopenia en la pérdida ósea, la debilidad muscular ejerce una influencia directa en la incidencia de la fractura de cadera por el aumento del riesgo de caídas y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

Basados en el hecho de que el músculo es el principal órgano de captación de glucosa tras una sobrecarga oral, algunos han postulado que la sarcopenia puede contribuir al descenso en la tolerancia a la glucosa que frecuentemente ocurre durante el envejecimiento[19].

También la sarcopenia tienen importantes implicaciones fisiopatológicas que afectan a una gran variedad de órganos y sistemas. Durante la enfermedad la gluconeogénesis aumenta en importancia mientras la cetogénesis es relativamente suprimida, de tal manera que las proteínas son utilizadas para producir energía. Si a este aumento del consumo de proteínas unimos la anorexia causada por la enfermedad y la frecuente limitación a la ingesta prescrita por los médicos que ocurre en los ancianos hospitalizados, entenderemos la mayor afectación que la enfermedad puede producir en los ancianos en comparación con los adultos más jóvenes[20].

La pérdida de masa muscular puede afectar de una manera importante la capacidad del organismo de regular la temperatura corporal en ambientes cálidos y fríos[21]. En un ambiente caluroso, el descenso en la masa muscular se asocia con un mayor incremento de temperatura por Kcal por Kilo de peso. Además una menor masa muscular se asocia con un descenso en el volumen sanguíneo, que influye en la respuesta cardiovascular al ejercicio y al calor. En un ambiente frío, la menor masa muscular se asocia con una afectación de la capacidad de aislamiento periférico de la termorregulación.

Aumento de la mortalidad y de la necesidad de institucionalización. Está demostrada la relación entre la menor masa muscular, la dependencia, la institucionali-

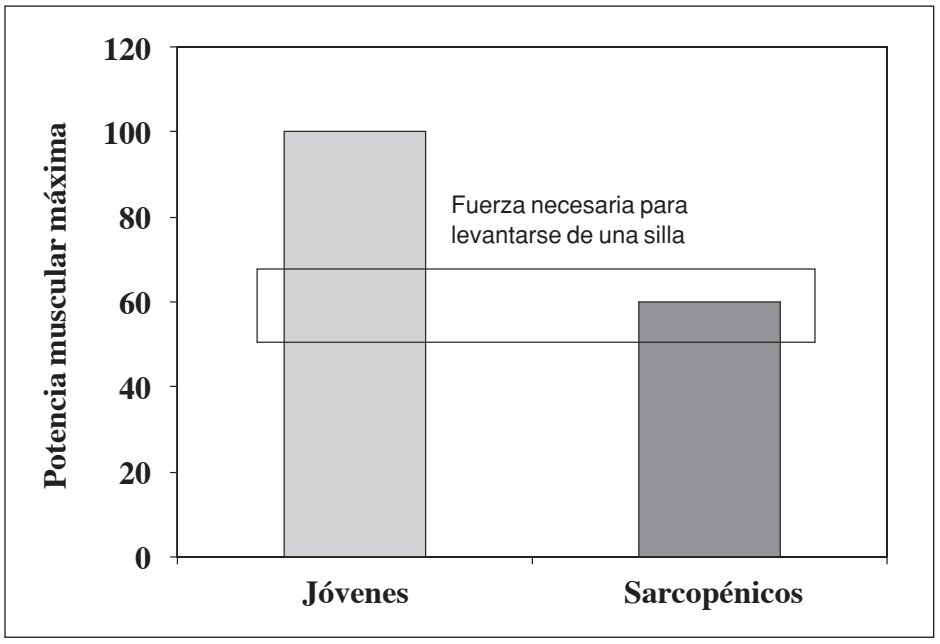

Fig. 2.—Nivel de esfuerzo requerido para una misma tarea: diferencia entre jóvenes y sarcopénicos.

zación y la mortalidad, independientemente de otros factores de riesgo. Así se han diseñado escalas fáciles de aplicar, para valorar especialmente la funcionalidad de las extremidades inferiores. Guralnik demostró como aquellos ancianos con menor puntuación en una batería de pruebas que estudiaban la fortaleza de las extremidades inferiores tenían un riesgo significativamente mayor de precisar ayuda para realizar las actividades de la vida diaria, de precisar ingreso en una residencia por la discapacidad y de muerte[22]. Más recientemente Markides KS y cols. han demostrado como un simple test de funcionamiento de las extremidades inferiores (tiempo en andar 3 metros, número de veces que se puede levantar de una silla y un test de equilibrio) es un buen predictor de mortalidad en ancianos[23].

La mejor manera de prevenir o revertir la sarcopenia es sin duda alguna la actividad física y más concretamente los ejercicios de potenciación muscular. Está ampliamente demostrado como este tipo de ejercicios produce en los ancianos un incremento de la masa y potencia muscular algo más pequeño en términos absolutos que los más jóvenes pero similar en términos relativos[24]. Los beneficios de estos programas de entrenamiento se obtienen en tan solo 8 semanas con ejercicios 2 o 3 veces por semana, habiéndose conseguido mejorías incluso en ancianos de más de 90 años[25]. Distintos programas de entrenamiento en ancianos han demostrado un incremento de la potencia muscular entre el 30 y el 170%[26]. Además este incremento de la potencia muscular tiene importantes implicaciones funcionales: mayor capacidad y velocidad de marcha, mayor capacidad para subir escaleras y por lo tanto mayor capacidad para mantenerse físicamente independientes. También la actividad física ha demostrado su utilidad para prevenir y tratar una gran cantidad de patologías frecuentes en los ancianos. Por último también está demostrado que los ancianos que llevan una vida más activa viven más años y en mejores condiciones[27].

Por todo esto debemos insistir a nuestros pacientes ancianos que realicen una vida lo más activa posible y explicarles el tipo de actividad que es más beneficiosa para ellos.

Referencias

1. Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1231-1233.
2. Doherty TJ: Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1717-1727.
3. Bortz WM: II. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A:M283-M288.
4. Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences and preventions. *J Gerontol Med Sci* 2003; 58A:911-916.
5. Roubenoff R: Origins and clinical relevante of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001; 26:78-89.
6. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D y cols.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New México. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-763.
7. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ: A cross-sectional study of muscle strenght and mass in 45-78 year old men and women. *J Appl Physiol* 1991; 71:644-650.
8. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA y cols.: Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 years. *J Appl Physiol* 1997; 83:1581-1587.
9. Aniansson A, Sperling L, Rundgren A, Lehnberg E: Muscle function in 75 year old men and women: a longitudinal study. *Scand J Rehab* Suppl 1983; 9:92-102.
10. Aniansson A, Grimby G, Hedberg N: Compensatory muscle fiber hypertrophy in elderly men. *J Appl Physiol* 1992; 73:812-816.
11. Roubenoff R: Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:S40-S47.
12. Roubenoff F, Hughes VA: Sarcopenia: Current concepts. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55A:M716-M724.
13. Frontera WR, Meredith CN: Exercise rehabilitation of the elderly. En: Rehabilitation of the aging end elderly patient. Fel-

senthal G, Garrison S, Steinberg FU (Eds). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; 35-45.
14. Kamel HK: Sarcopenia and aging. *Nutr Rev* 2003; 61:157-67.
15. Bendall MJ, Bassey EJ, Pearson MB: Factors affecting walking speed of elderly people. *Age Ageing* 1989; 16:327-332.
16. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neil EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA: Leg extensors power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci* 1992; 82:321-332.
17. Whipple RH, Wolfson LI, Amerman PM: The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:13-20.
18. Jacobson PC, Beaver W, Grubb SA, Taft TN, Talmage RV: Bone density in women: college athletes and older athletic women. *J Orthop* 1984; 2:328-332.
19. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferranini E, De Fronzo RA: Splachnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983; 32; 675-679.
20. Tellado JM, García-Sabrido JL, Hanley JA, Shizgal HM, Christou NV: Predicting mortality based on body composition análisis. *Ann Surg* 1989; 208:81-87.
21. Kenney WL, Burskirk ER: Functional consecuentes of sarcopenia: effects on thermoregulation. *Gerontol Med Sci* 1995; 50A: 78-85.
22. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci I y cols.: A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admisión. *J Gerontol Med Sci* 1994; 49:M85-M94.
23. Markides KS, Black SA, Ostia GV, y cols.: Lower body function and mortality in Mexican American elderly people. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A:M243-M247.
24. Macaluso A, De Vito G: Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91:450-472.
25. Borst SE: Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004; 33:548-555.
26. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman M: Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* 2004; 34:329-348.
27. Fiatarone MA: Exercise comes from age: rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A:M262-M282.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 51-60
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Enfoque terapéutico global de la sarcopenia

R. Burgos Peláez

Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Resumen

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética asociada al envejecimiento, y contribuye en gran medida a la discapacidad y la pérdida de independencia del anciano. En su etiopatogenia se incluyen diversos mecanismos tanto intrínsecos del propio músculo como cambios a nivel del sistema nervioso central, además de factores hormonales y de estilo de vida. Diversas hormonas y citoquinas afectan la función y la masa muscular. La reducción de testosterona y estrógenos que acompaña la vejez aceleran la pérdida de masa muscular. La hormona de crecimiento también se ha implicado en la pérdida de masa magra corporal. Aunque la sarcopenia no revierte completamente con el ejercicio, la inactividad física acelera la pérdida de la masa muscular. El diagnóstico de sarcopenia está dificultado por la falta de disponibilidad de los métodos más fiables para medir la masa muscular Se han ensayado diversas estrategias para su tratamiento: tratamiento sustitutivo con testosterona / otros andrógenos anabolizantes, estrógenos en mujeres, hormona de crecimiento, tratamiento nutricional y ejercicio físico. De todas las alternativas terapéuticas, sólo el ejercicio físico de resistencia ha demostrado su eficacia en incrementar la masa muscular esquelética, asociado o no a suplementación nutricional.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:51-60)

Palabras clave: *Sarcopenia, envejecimiento. Atrofia muscular.*

GLOBAL THERAPEUTICA APPROACH TO SARCOPENIA

Abstract

Sarcopenia is the loss of skeletal muscle mass that occurs with ageing, and is a major contributing factor to disability and loss of independence in the elderly. The etiopathogenesis involves a number of underlying mechanisms including intrinsic changes in the muscle and central nervous system, and hormonal and lifestyle factors. Many hormones and cytokines affect muscle mass and function. Reductions in testosterone and estrogens that accompany ageing appear to accelerate loss of muscle mass. Growth hormone has been hypothesised to contribute to loss of lean body mass. Although sarcopenia is not completely reversed with exercise, physical inactivity leads to accelerated muscle loss. The diagnosis of sarcopenia is difficult because the most reliable methods to measure muscle mass are not easily available. Various treatment strategies have been tested for combating the loss of muscle mass: testosterone replacement and other anabolic androgens for men, estrogen replacement in women, growth hormone replacement, nutritional treatment and physical training. Only high resistance exercise training has been effective in increasing muscle mass, with or without nutritional supplementation.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:51-60)

Key words: *Sarcopenia. Ageing. Muscular atrophy.*

Introducción

La sarcopenia (del griego *sarx*, carne, y *penia*, pobreza) es la pérdida involuntaria de masa muscular esquelética que se produce con la edad avanzada[1]. La masa muscular declina aproximadamente un 3-8% por década a partir de los 30 años, y esta tasa se acelera por encima de los 60 años[2,3]. Esta disminución de masa muscular provoca una disminución en la fuerza y la función muscular que están involucradas en la discapacidad del anciano[4]. La sarcopenia incrementa el riesgo de caídas, de fracturas y aumenta la vulnerabilidad a las lesiones, y consecuentemente puede ser causa de dependencia funcional y de discapacidad en el anciano. La sarcopenia se integra dentro del síndrome del anciano frágil, siendo uno de los principales factores de riesgo de discapacidad y de muerte en la población anciana. Además, la disminución de la masa muscular se acompaña de otros cambios en la composición corporal, como un incremento progresivo de la masa grasa. Estos cambios se han asociado a una mayor

Correspondencia: Rosa Burgos Peláez
Unidad de Nutrición Clínica
Hospital Universitario de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
E-mail: rburgos@csub.scs.es

resistencia a la insulina en el anciano, implicada en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión arterial en la población genéticamente susceptible.

Se han identificado diversos factores implicados en el desarrollo de la sarcopenia y que inciden sobre los cambios musculares asociados al envejecimiento[5]. Por un lado, existen factores genéticos, a pesar de que no están bien identificados. Por otro lado, el déficit de esteroides sexuales que se produce con el envejecimiento tiene un gran impacto en el trofismo tanto del músculo como del hueso[6]. El descenso de las hormonas gonadales va acompañado de una activación de mediadores inflamatorios que pueden actuar como citoquinas catabólicas para el músculo[7]. El déficit de hormona de crecimiento también está directamente implicado en la etiopatogenia de la sarcopenia, de forma sinérgica con el incremento de mediadores inflamatorios y con el déficit de hormonas gonadales. Las concentraciones de IGF-1 en ancianos predicen la presencia de sarcopenia de una manera inversa, actuando como un factor protector en hombres[8]. La pérdida de peso en el anciano exacerba la sarcopenia, produciendo una mayor pérdida de masa magra que de masa grasa, y en los pacientes que recuperan peso perdido, la recuperación suele ser a expensas de una mayor proporción de masa adiposa[9,10]. No obstante, incluso sin mediar cambios en el peso, los estudios longitudinales muestran una pérdida progresiva de la masa muscular con el envejecimiento[11,12]. La actividad física se relaciona de forma inversa e independiente con la masa libre de grasa corporal, sobre todo en mujeres[11-13]. No obstante, la relación entre la actividad física espontánea y la masa muscular se ve dificultada por la relación entre la actividad física, el peso corporal, y la relación entre el sobrepeso y la conducta frente a la actividad física.

En el abordaje terapéutico de la sarcopenia se han ensayado diversas estrategias[14], que incluyen:

1. Tratamiento sustitutivo con testosterona / otros anabolizantes.
2. Tratamiento sustitutivo con estrógenos.
3. Tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento humana (HGH).
4. Ejercicio físico de resistencia.
5. Tratamiento nutricional.
6. Intervenciones sobre citoquinas y función inmune.

Tratamiento sustitutivo con testosterona/otros anabolizantes

Testosterona

Las concentraciones bajas de testosterona se asocian con una menor masa libre de grasa, menor masa muscular esquelética apendicular y una menor fuerza en la extensión de la rodilla en varones hipogonadales comparados con controles sanos. Este hecho ha servido de argumento para utilizar el tratamiento sustitutivo con testosterona en varones hipogonadales. En ancianos, las concentraciones de testosterona disminuyen progresivamente con la edad. Además, las cifras de SHBG se incrementan con la edad, por lo que la testosterona biodisponible es aun menor. La prevalencia de hipogonadismo es de 20% en hombres mayores de 60 años, cifra que puede llegar a un 50% en hombres mayores de 80 años.

En hombres jóvenes hipogonadales el tratamiento sustitutivo con testosterona se asocia con un incremento en la masa magra, una disminución en la masa grasa, un incremento en la fuerza muscular y en la síntesis proteica muscular[15-18]. Sin embargo, existe controversia acerca del efecto ergogénico del tratamiento con testosterona en varones eugonadales, y los cambios conseguidos en la composición corporal no siempre han ido seguidos de un incremento en la fuerza muscular[19-23]. Además, algunos estudios que han utilizado dosis suprafisiológicas de testosterona en pacientes hipogonadales han obtenido resultados similares a los obtenidos con ejercicios de resistencia[24].

No obstante, en ancianos hay dudas acerca de la seguridad del tratamiento con testosterona, en concreto sobre el riesgo sobre la próstata y las enfermedades cardiovasculares. El anciano es más vulnerable a los efectos secundarios del tratamiento sustitutivo con testosterona. La testosterona puede inducir y exacerbar las apneas del sueño, incrementa la masa eritrocitaria, causa retención de fluidos transitoria, y puede producir ginecomastia. Además, la testosterona puede producir incremento del tamaño de tumores tanto benignos como malignos de próstata, siendo discutido su efecto sobre la carcinogénesis de próstata. Igualmente, es discutido si el tratamiento sustitutivo en pacientes hipogonadales incrementa el riesgo cardiovascular a través de su efecto sobre el metabolismo lipídico. En la tabla I se resumen algunos de los principales estudios randomizados y controlados que han utilizado el tratamiento con testosterona en varones de más de 65 años. La mayoría de los estudios han sido realizados en hombres hipogonadales, y los resultados muestran en algunos casos incrementos de la masa magra y disminución de la masa grasa, pero no siempre acompañados de beneficios funcionales. En un único estudio que incluyó pacientes eugonadales[20], los beneficios del tratamiento sobre la masa ósea se observaron únicamente en el grupo de pacientes con hipogonadismo. La forma de administración de la testosterona ha sido intramuscular en forma depot, transdérmica, o utilizando algún derivado apto para la administración oral (undecanoato de testosterona).

Los estudios que han demostrado un incremento en la fuerza muscular con el tratamiento sustitutivo con testosterona adolecen de problemas metodológicos como la falta de grupo control[25], utilización de dosis hormonales fijas sin realizar ajustes en la misma para mantener niveles circulantes de testosterona normales[26], o la inclusión de un número muy pequeño de pacientes sin poder descartar resultados debidos al aprendizaje o entrenamiento de los ejercicios[25].

Tabla I
Estudios con testosterona en varones. Efecto sobre parámetros de composición corporal y sobre la fuerza muscular

Referencia	*Tipo de estudio*	*Edad (a)*	*Estado*	*Dosis de testosterona*	*Duración*	*Efectos observados*
Brill, JCEM 2002	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal	5 mg/d	4 sem	→ Fuerza → masa grasa → función sexual
Clague, Int J Androl'99	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg IM/ 2 semanas	12 sem	→ fuerza prensión → fuerza muslo
Wittert, J Gerontol'03	ERC, doble ciego	69	Hipogonadal comunidad	80 mg/12 h oral	12 meses	2% ↑ masa magra ↓ masa grasa → fuerza prensión y muslo
Kenny, J Gerontol'00	ERC, doble ciego	76	Hipogonadal	5 mg/d TTS	12 meses	→ fuerza ↓ pérdida de masa ósea
Snyder, JCEM'99	ERC, doble ciego	65	Hipogonadal/ eugonadal	6 mg/d	36 meses	1,9 kg ↑ masa magra → fuerza muslo ↑ masa ósea lumbar pero no cadera en hipogonadales
Sih, JECM'97	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg IM/2 semanas	12 meses	10% ↑ fuerza prensión

ERC: ensayo clínico randomizado y controlado.
→: se mantiene sin cambios.
↑: aumenta.
↓: disminuye.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La suplementación con DHEA está siendo investigada como tratamiento de la sarcopenia. La DHEA se produce en el córtex adrenal y sirve como precursor de diversos esteroides sexuales. Las concentraciones de DHEA disminuyen progresivamente con la edad a partir de la tercera década de la vida, lo que ha motivado diversos estudios utilizando suplementación con DHEA para revertir los cambios fisiopatológicos asociados a la edad. La hipótesis es que la administración de DHEA puede incrementar la fuerza muscular incrementando la ratio testosterona circulante / cortisol.

Morales y cols.[27] administraron 100 mg de DHEA durante 6 meses a personas de 50-65 años, y obtuvieron un incremento en la masa magra y una disminución en la masa grasa, pero sólo se tradujo en un incremento moderado de la fuerza muscular en hombres, no en mujeres. Las concentraciones de testosterona se elevaron marcadamente pero sólo en las mujeres.

Percheron y cols.[28] realizaron un estudio randomizado controlado con placebo en el que administraron 50 mg/día de DHEA durante un año a personas de ambos sexos entre 60 y 80 años. Este grupo no consiguió reproducir los resultados del estudio anterior, y no se pudo demostrar un incremento en la masa magra mediante la medida del contenido de potasio corporal.

Oxandrolona

La oxandrolona es un esteroide androgénico con un potente efecto anabólico y que es apto para su utilización vía oral. Es resistente al metabolismo hepático, y este hecho le confiere su principal ventaja: menos hepatotoxicidad que otros andrógenos orales. Los efectos secundarios son leves y transitorios: discretas elevaciones en las transaminasas, y disminución de los niveles de HDL colesterol.

No hay estudios clínicos con oxandrolona en pacientes ancianos con sarcopenia, sin embargo se dispone de numerosos estudios en situaciones patológicas caquectizantes como el wasting syndrome asociado a la infección por VIH, patologías neuromusculares y otras enfermedades crónicas que cursan con pérdida de masa muscular[29], y de ellos se puede concluir que la oxandrolona incrementa la síntesis proteica en el músculo esquelético, aumenta la función muscular y los niveles de actividad física, incrementa la ingesta proteica y energética, disminuye la masa grasa visceral y la masa grasa total, y mejora la retención nitrogenada. Por ello, la oxandrolona podría ser una estrategia terapéutica para el tratamiento de la sarcopenia en el anciano.

Androstendiona

La androstendiona es un andrógeno producido por las glándulas adrenales y las gónadas de ambos sexos. Es

sintetizado a partir de la DHEA y convertido en testosterona o en estrona. Los resultados esperados son mediados a través del incremento en la testosterona circulante, y por este motivo se ha utilizado de forma amplia como agente anabólico en atletas. No hay estudios controlados que hayan utilizado androstendiona en ancianos, y los escasos estudios publicados han sido realizados en personas jóvenes. Los resultados en cuanto a la eficacia en incrementar las concentraciones de testosterona plasmática han sido inconsistentes, y no se ha conseguido demostrar un incremento en la síntesis proteica ni en la fuerza muscular comparando ejercicio físico de resistencia con o sin androstendiona[30].

Moduladores selectivos del receptor androgénico (SARM)

Se halla en fase de investigación la utilización de agonistas que actúen como moduladores selectivos del receptor androgénico, y que actúen con preferencia sobre el tejido muscular y óseo. A este respecto, se ha utilizado en modelos experimentales un SARM denominado S-4[31] que ha demostrado tener un potente efecto anabólico sobre músculo esquelético y hueso, con mínimos efectos farmacológicos sobre próstata.

Tratamiento sustitutivo con estrógenos

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres de más de 50 años es del 42% y el 17% respectivamente[32]. La menopausia se asocia con una reducción en la masa magra y en la densidad mineral ósea, ambos relacionados con la deprivación estrogénica. No obstante, existen controversias acerca del papel directo de los estrógenos en la pérdida de masa ósea, y no está demasiado claro si el tratamiento sustitutivo con estrógenos puede prevenir o revertir esta pérdida. Por otra parte, diversos estudios han demostrado una relación significativa entre la masa magra y la densidad mineral ósea, y las mujeres con osteoporosis tienen una menor masa muscular esquelética apendicular en comparación con controles sin osteoporosis. Recientemente, Walsh y cols.[33] han podido demostrar que la sarcopenia es más prevalente en mujeres con osteopenia (25%) y osteoporosis (50%) que en mujeres con densidad mineral ósea normal (0,8%). El grupo de mujeres con osteoporosis y sarcopenia es un grupo de alto riesgo de discapacidad y de fracturas, sobre el cual deberían implementarse medidas terapéuticas y de prevención de la discapacidad.

Diversos estudios han evaluado el efecto del tratamiento sustitutivo con estrógenos en mujeres postmenopáusicas sobre la masa muscular. Dosis bajas de estradiol (0,25 mg) no han modificado la masa muscular esquelética apendicular tras 6 meses de tratamiento, así como tampoco se modificó la actividad física en un grupo amplio de mujeres mayores de 65 años[34].

En mujeres más jóvenes (media 55 años), el tratamiento sustitutivo con estrógenos/progestágenos a dosis plenas sí se ha mostrado eficaz en incrementar la masa magra y disminuir la masa grasa corporal tras 6 meses de tratamiento[35]. Sin embargo, en mujeres que reciben tratamiento sustitutivo con estrógenos a largo plazo no se han demostrado diferencias significativas en la masa magra entre las mujeres tratadas y los controles sin tratamiento[36].

Tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento humana (HGH)

El tratamiento sustitutivo con HGH incrementa la masa muscular y la fuerza en adultos jóvenes con hipopituitarismo[37,38]. En personas de mediana edad, la HGH tiene un efecto anabólico[39]: en adultos de más de 50 años con déficit de HGH de inicio en la edad adulta, el tratamiento incrementa la fuerza del muslo en ambos sexos. Dado que la HGH es necesaria para el mantenimiento del músculo y del hueso, y debido a que la población anciana es HGH-deficiente, se ha hipotetizado que el tratamiento con HGH puede ser útil para tratar la sarcopenia. En la tabla II se resumen algunos estudios realizados con HGH en ancianos.

En resumen, en ancianos el tratamiento con HGH no incrementa la masa muscular ni la fuerza[40,41]. Se obtienen mejorías biológicas (aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa), que no van acompañadas de un incremento en la fuerza ni en las actividades de la vida diaria. Se han realizado estudios combinando el efecto del ejercicio físico y la administración de HGH. La adición de hormona de crecimiento no ha demostrado un efecto beneficioso adicional al conseguido con el ejercicio[42,43].

El tratamiento combinado HGH y testosterona ha demostrado un efecto positivo sobre la masa muscular. No obstante, los resultados sobre la fuerza muscular no son consistentes, y los incrementos obtenidos son muy discretos [44,45].

Se han ensayado otras estrategias para reproducir los efectos de la secreción natural pulsátil de HGH, como la administración pulsátil de GHRH nocturna. Vittone y cols.[46] administró GHRH nocturna vía intramuscular durante 6 semanas a personas de 64-76 años con niveles circulantes de IGF-I bajos. La administración de GHRH consiguió doblar los valores de GH medidos a través de la secreción integrada de 12 horas pero sorprendentemente no consiguió incrementar las cifras de IGF-I circulante. Los resultados mostraron un moderado incremento en la fuerza muscular en algunos ejercicios únicamente. Es destacable que no se presentaron efectos secundarios importantes.

Khorram[47] realizó un estudio randomizado y controlado con placebo en el que evaluó la administración de GHRH nocturna durante 5 meses a personas con una edad media de 66 años. Los resultados mostraron un incremento del balance nitrogenado en ambos sexos y

Tabla II
Efectos de la suplementación con HGH en ancianos

Estudio	*Pacientes*	*Tratamiento*	*Cambios en composición corporal*	*Cambios en función muscular*
Rudman	Sanos 61-81 a IGF-1 < 350 U/l	hGH 0,03 mg/kg 3d x sem 3 meses	↑ hGH 0,03 mg/kg 3dxsem x 3 meses ↑ 8,8% masa magra ↓ 14,4% masa grasa ↑ 1,6% masa ósea	
Papadakis	Sanos 70-85 a IGF-1 bajo	hGH 0,03 mg/kg 3d x sem 3 meses	↑ 4,4% masa magra ↓ 12,8% masa grasa	Sin cambios
Taaffe	Sanos 65-82 a IGF-1 medio 106 +14 sem. ejercicio previo	rhGH 0,02 mg/kg x 10 sem + ejercicio de resistencia	No cambios en peso ↑ masa magra ↓ masa grasa	Sin cambios
Jorgensen	Déficit GH adulto	hGH 17 μg/kg x 3 años	↑ peso 8,4 kg	↑ fuerza muscular cuádriceps
Thompson	Mujeres obesas post-menopausia	rhGH 0,025 mg/kg o IGF-1 0,015 mg/kg / 0,6 mg/kg	Mayor pérdida de peso y masa grasa con HG y dosis altas de IGF-1 ↑ masa magra	

↑: aumenta.
↓: disminuye.

un modesto incremento de la masa y la fuerza muscular en hombres. Como efectos secundarios únicamente destacó una hiperlipidemia transitoria que revirtió al terminar el estudio.

El tratamiento con IGF-1 combinado con IGFBP3 ha demostrado su utilidad en un grupo pequeño de pacientes, para incrementar la fuerza muscular y preservar la masa ósea[48]. La combinación de IGF-1 con IGFBP3 permite administrar dosis más elevadas de IGF-1 sin presentar hipoglucemias. En general, es un tratamiento bien tolerado. Sin embargo, el tratamiento con IGF-1 no ha demostrado ventajas respecto al tratamiento con hGH en ancianas obesas, y se ha conseguido un incremento de la masa libre de grasa a expensas de numerosos efectos secundarios[49].

Los efectos secundarios de la HGH son mayores en ancianos[50,51]:

- Síndrome del túnel carpiano.
- Ginecomastia.
- Hiperglucemia. Los efectos diabetogénicos de la HGH están incrementados en ancianos. La administración de HGH en ancianos durante una semana triplica la secreción de insulina durante la sobrecarga de glucosa[52].
- Retención de fluidos. Edemas en extremidades inferiores.
- Artralgias.
- Hipotensión ortostática.
- Elevado índice de abandonos del tratamiento (43% en algunos estudios[50]).

Ejercicio físico de resistencia

El entrenamiento físico con ejercicios de resistencia en ancianos[53]:

- mejora la masa muscular
- mejora la fuerza muscular
- mejora el equilibrio
- mejora la resistencia.

El ejercicio físico de resistencia es un estímulo más potente para incrementar la fuerza y la masa muscular que el ejercicio de fondo[54]. En un estudio cruzado que incluyó hombres ancianos con diferentes tipos de entrenamiento se demostró que los ejercicios de resistencia (levantadores de peso) mantenían la masa muscular y la fuerza en mayor cuantía que otros tipos de ejercicios (nadadores)[54]. Comparados con las personas jóvenes, los ejercicios de resistencia en ancianos producen un incremento en la fuerza muscular menor en términos absolutos pero similar en términos relativos. Los ejercicios que se han demostrado más eficaces son

Tabla III
Efectos del ejercicio físico de alta resistencia sobre la fuerza muscular en el anciano

Referencia	*Tipo de estudio*	*Sexo*	*Edad media*	*Tipo de entrenamiento*	*Duración*	*Efectos observados*
Brose	ERC, comunidad	M/F	69	3xsem. 80% CM	14 sem	36% ↑ fuerza muslo
Carmeli	ERC, residencia	M/F	82	3xsem. 2-5 kg peso	12 sem	10-15% ↑ fuerza muslo
Charette	ERC, comunidad	F	69	3xsem. 65-75% CM	12 sem	28-115% ↑ fuerza muslo, 7% ↑ área fibras tipo 1, 20% ↑ área fibras tipo 2
Bamman	ERC, sanos	M/F	69	3xsem. 80% CM	25 sem	82% ↑ fuerza muslo
Connelly	ERC, comunidad	M/F	76	3xsem, dorsiflexión tobillo al 100% CM	2 sem	15% ↑ fuerza tobillo
Vincent	ERC, comunidad sedentarios	M/F	68	3xsem, 50% CM	24 sem	16% ↑ fuerza muslo
				3xsem, 80% CM	24 sem	20% ↑ fuerza muslo
Ferry	No grupo control. Sanos y activos	M	68	3xsem, 80% CM	16 sem	27% ↑ fuerza muslo
Frontera	No grupo control. Sanos y sedentarios	M	60-72	3xsem, 80% CM	12 sem	107% ↑ fuerza muslo
Frontera	ERC, sedentarios	F	74	3xsem, 85% CM	12 sem	39% ↑ fuerza muslo
Fiatarone	No grupo control, residencia	M/F	90	3xsem, 80% CM	8 sem	174% ↑ fuerza muslo
Fiatarone	ERC, residencia	M/F	87	3xsem, 80% CM	10 sem	37-178% ↑ fuerza muslo
Lexell	ERC, comunidad	M/F	70-77	3xsem, 85% CM	11 sem	163% ↑ fuerza muslo
Roth	ERC, comunidad, sedentarios	M/F	69	3xsem, 100% CM	13 sem	5% ↑ volumen muscular muslo

ERC: ensayo clínico randomizado y controlado.
CM: capacidad física máxima.
↑: incremento.

los de alta intensidad (70-80% de la capacidad máxima)[55]. El tiempo de tratamiento necesario para observar efectos positivos es de 10-12 semanas de media, con algunos estudios que observan efectos positivos con 2 semanas de entrenamiento. Algunos clínicos se muestran reticentes a recomendar este tipo de ejercicios a ancianos, no obstante, con un entrenamiento adecuado se ha demostrado que los ancianos pueden llevarlos a cabo con seguridad, incluidos los muy ancianos[56]. Se han comunicado escasos efectos secundarios de este tipo de tratamiento, y únicamente habría que limitarlo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En la tabla III se resumen los principales estudios que han utilizado ejercicios físicos de resistencia para evaluar su efecto sobre la fuerza muscular en el anciano[57-68].

El ejercicio físico debe ir acompañado de una ingesta proteica suficiente. La población anciana con frecuencia consuma menos proteínas que la ingesta diaria recomendada para los adultos (0,8 g proteína/kg de peso/día). Además, los ancianos tienen una tasa de catabolismo proteico mayor y probablemente tienen unos requerimientos proteicos más elevados que la población adulta no anciana. Algunos estudios han demostrado un efecto sinérgico entre la suplementación proteica y el ejercicio físico[56,69], y probablemente en algunos casos la ingesta proteica deficiente sea una barrera que haya impedido obtener resultados más favorables con el ejercicio físico.

Tratamiento nutricional

Hay pocos estudios sobre el efecto de la intervención nutricional sobre la sarcopenia. La mayoría de los estudios han sido realizados modificando el contenido proteico de la dieta[70]. Volpi[71] demostró en un estudio utilizando aminoácidos marcados que el incremento de los niveles de aminoácidos disponibles aumenta el anabolismo proteico muscular medido en biopsias musculares del muslo. Este hecho demuestra que la biodisponibilidad proteica es importante para el mantenimiento de la masa muscular, pero no resuelve la cuestión de la efectividad de la dieta hiperproteica en el anciano.

Algunas evidencias sugieren que las actuales recomendaciones de ingesta diaria de proteínas (0,8 g/kg peso/día) no son suficientes para mantener la masa muscular del anciano. En 14 semanas, se ha podido demostrar que el aporte proteico de 0,8 g de proteína por kg de peso al día ha ido acompañado de una disminución del área muscular del muslo medido mediante TAC[72], lo que sugiere que el aporte proteico debe ser mayor.

Se han realizado estudios suplementando la dieta con algunos aminoácidos específicos: glutamina, leucina y otros aminoácidos ramificados[73]. Los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) parecen tener un efecto significativo antianoréctico y anticaquéctico, ya que interfieren con la síntesis de serotonina cerebral y en particular con la actividad serotoninérgica hipotalámica. Por este mecanismo, podrían tener cierto papel anticatabólico promoviendo la síntesis proteica e inhibiendo las vías proteolíticas intracelulares. Los resultados de la administración de leucina han sido favorables en adultos jóvenes, incrementando la masa libre de grasa cuando se ha utilizado en combinación con el ejercicio. No obstante, en ancianos se ha conseguido demostrar un incremento de la masa libre de grasa utilizando suplementación con beta-hidroxi-beta-metilbutirato (un metabolito de la leucina) en combinación con ejercicio de alta resistencia, pero este incremento de la masa muscular ha ido acompañado de un discreto incremento en la fuerza muscular no consistente en todos los grupos musculares analizados[74-76].

Los aminoácidos que han demostrado capacidad para estimular el anabolismo proteico muscular son los aminoácidos esenciales. Se han conseguido resultados positivos utilizando suplementación con 18 g de una combinación de 10 aminoácidos esenciales, mientras que la adición de 22 g de aminoácidos no esenciales no produjo ningún efecto adicional sobre la síntesis proteica[77].

Los estudios que han combinado suplementación proteica con ejercicio han obtenido sus mejores resultados cuando la suplementación se ha administrado inmediatamente después del ejercicio[69,78]. Sin embargo, la utilización de suplementos proteicos sin ejercicio no ha demostrado tener eficacia en incrementar la masa muscular[56,79].

No está claro si la suplementación con creatina puede incrementar la fuerza muscular en el anciano. Brose[61] demostró un incremento sustancial en la fuerza muscular en un grupo de ancianos sanos tras 14 semanas de entrenamiento en un programa de resistencia. La administración de creatina únicamente aumentó de forma marginal el pequeño incremento en la masa magra conseguido con el ejercicio, y sólo mejoró la fuerza muscular en algunos ejercicios.

Se han realizado algunos estudios en los que se ha intentado hallar la fuente proteica óptima para los ancianos. El balance nitrogenado no difiere si se utilizan proteínas vegetales o proteínas animales comparando dos dietas isoproteicas. Ahora bien, el catabolismo proteico en el estado postabsortivo se inhibe menos cuando la fuente proteica es vegetal, resultando en una menor síntesis proteica neta[80]. Por otro lado, sí parece haber diferencias en la eficiencia proteica cuando se utilizan proteínas "rápidas" o proteínas "lentas", de acuerdo con la velocidad a la cual las proteínas son digeridas y los aminoácidos absorbidos en el intestino. La proteína del suero es una proteína soluble de absorción rápida, que produce un patrón de aminoácidos plasmáticos rápido, elevado y transitorio, mientras que la caseína es una proteína de absorción lenta cuya absorción provoca un patrón de aminoácidos lento, menor y prolongado. La eficiencia proteica en el músculo es mayor cuando se utiliza proteína sérica que cuando se utiliza caseína[81] .

La ingesta de hidratos de carbono con elevado índice glicémico junto con una mezcla de proteínas y aminoácidos justo después de realizar un ejercicio de resistencia tiene un efecto positivo sobre la síntesis de proteína muscular[82]. Sin embargo, otros autores han constatado un efecto negativo sobre la síntesis proteica muscular utilizando mezcla de carbohidratos y aminoácidos en ancianos, probablemente debido a una disregulación de la respuesta de las proteínas musculares a la insulina[83].

La suplementación nutricional en el anciano puede tener efectos negativos sobre la ingesta de la dieta convencional, y el resultado final de la intervención puede ser negativo[56]. Por ello, se aconseja utilizar suplementos energéticamente densos, y fraccionados de manera que no comprometa la dieta con alimentos naturales.

A pesar de conseguir mejorías funcionales, el peso sólo se incrementa de manera modesta con la suplementación nutricional en el anciano.

Recientemente se ha establecido la relación entre con concentraciones bajas de vitamina D y niveles elevados de paratohormona (PTH) como factores de riesgo para desarrollar sarcopenia en ancianos de ambos sexos[84]. El músculo esquelético posee receptores para la vitamina D, y el déficit de vitamina D en el músculo se expresa en forma de degradación miofibrilar, disminución del recambio proteico y disminución de la secreción de insulina mediada por la hipocalcemia[85]. De hecho, la miopatía osteomalácica descrita en pacientes con raquitismo mejora tras varias semanas de suplementación con vitamina D. La PTH también

posee efectos tróficos sobre el músculo, incrementando el metabolismo proteico.

El déficit de vitamina D es muy frecuente en ancianos, y puede estar relacionado con la pérdida de masa y de fuerza muscular. Sin embargo, los estudios con suplementación de vitamina D han sido más focalizados hacia su efecto sobre la masa ósea. Sobre la masa muscular se pueden deducir algunas mejorías en algunos estudios que han evaluado la tasa de caídas en ancianos suplementados en vitamina D, menores que en ancianos no suplementados. Así, parece que la vitamina D podría tener un papel en la prevención de las caídas a través de una mejoría en el equilibrio. La fuerza muscular, la velocidad de la marcha y la aparición de nuevas caídas se evaluaron en el Frailty Intervention Trial in Elderly Subjects[86]. Después de 6 meses de suplementación con vitamina D o placebo, no se demostraron diferencias en ambos grupos en ninguna de las variables analizadas. Una revisión sistemática de ensayos controlados para evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D sobre la fuerza muscular, la actividad física y las caídas en ancianos no ha hallado suficientes evidencias que avalen su uso para estas indicaciones[87]. Sin embargo, la suplementación con vitamina D se ha mostrado eficaz para mejorar la masa ósea y disminuir el número de caídas en ancianos.

Intervenciones sobre citoquinas y función inmune

Se han utilizado diversas estrategias para modular la producción de citoquinas responsables de la pérdida de masa magra en la sarcopenia:

Pentoxifilina: disminuye la transcripción del RNA mensajero del TNF-α[88]. En otros modelos de caquexia ha contribuido a incrementar el peso. Sin embargo, no hay estudios en ancianos.

Talidomida: incrementa la degradación del mRNA de TNF-α. No hay estudios en población geriátrica[89].

Acetato de megestrol: disminuye la producción de IL-1, IL-6 y TNF-α[90]. Se han conseguido incrementos de peso en ancianos con 12 semanas de tratamiento, así como incrementos de la ingesta, de las cifras de albúmina, prealbúmina y del recuento de linfocitos[91]. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar un incremento en la masa magra ni en la fuerza muscular.

Ácidos grasos omega-3: en modelos animales incrementan la ingesta en caquexias mediadas por citoquinas[92]. Sin embargo, no hay estudios en la población anciana.

Referencias

1. Doherty TJ: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-27.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR y cols.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (8):755-63.
3. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT: The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:80-5.
4. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89:81-9.
5. Soto MA, Revuelta A, Gili P, Rodríguez L: Buscando las bases biológicas de la fragilidad: la sarcopenia. *Actual Neurol Neurocienc Envejec* 2003; 1:331-40.
6. Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:911-6.
7. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA: Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fractrure risk. *Mol Aspects Med* 2005; 26:181-201.
8. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW y cols.: Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1237-43.
9. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA y cols.: Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:915-6.
10. Hebuterne X, Bermon S, Schneider SM: Ageing and muscle: the effects of malnutrition, re-nutrition and physical exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:295-300.
11. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA: Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:473-81.
12. Hughes VA, Roubenoff R, Word M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone MA: Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:475-82.
13. Hansen RD, Allen BJ: Habitual physical activity, anabolic hormones, and potassium content of fat-free mass in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:314-20.
14. Borst SE: Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age ageing* 2004; 33:548-55.
15. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G y cols.: Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and bdy composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-53.
16. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS: Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men –a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3469-75.
17. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J y cols.: Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:407-13.
18. Bhasin S: Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:1002-8.
19. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG: Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M266-72.
20. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Bealing JA, Loh L, Lenrow DA y cols.: Effects of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2647-53.
21. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1661-7.
22. Clague JE, Wu FC, Horan MA: Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl* 1999; 22:261-5.
23. Brill K, Weltman A, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB y cols.: Single and combined effects of growth hormone

and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5649-57.
24. Magliano L, Woodhouse LJ, Bhasin S, Storer TW: Testosterone dose-dependently increases skeletal muscle mass in healthy men. *Med Sci Sports Exer* 2004; 36:S238.
25. Urban RJ, Bodenburg YH, Gilkison C: Testosterone administration in elderly men increases skeletal muscle stregth and protein síntesis. *Am J Phisiol* 1995; 269:E820-6.
26. Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterona supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:618-25.
27. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49 (4):421-32.
28. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163:720-7.
29. Orr R, Fiatarone M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders. *Drugs* 2004; 64:725-50.
30. Bross R, Javanbakht M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3420-30)
31. Gao W, Reiser PJ, Coss CC, Phelps MA, Kearbey JD, Miller DD y cols.: Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology* 2005; 146:4887-97.
32. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL y cols.: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bon Miner Res* 1977; 12:1769-71.
33. Walsh M, Hunter GR, Livingstone MB: Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006; 17:61-7.
34. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich, Judge JO: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of strogen replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:436-40.
35. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B: Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormona replacement therapy. *Obes Res* 2001; 9:622-6.
36. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich, Judge JO: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of strogen replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:436-40.
37. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1797-803.
38. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Chistiansen JS: Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)*1996; 45:681-8.
39. Svensson J, Stibrant Sunnerhagen KS, Johannsson G: Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2061-9.
40. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, y cols.: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323:1-6.
41. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, y cols.: Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-16.
42. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR y cols.: Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1361-6.
43. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM: Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol* 1995; 268:E268-76.
44. Brill K, Weltman A, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, y cols.: Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5649-57.
45. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, y cols.: Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2282-92.
46. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, y cols.: Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism* 1997; 46:89-96.
47. Khorram O, Laughlin GA, Yen SS: Endocrine and metabolic effects of long-term administration of (Nle27) growth hormone-releasing-hormone-(1-29)-NH2 in age-advanced men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1472-9.
48. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, Sommer A, McKay H, Rosen D, y cols.: Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1593-9.
49. Thompson JL, Butterfield GE, Marcus R: The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1 and growth hormone on body composition in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1845-52.
50. Cohn L, Feller AG, Draper MW, Rudman IW, Rudman D: Carpal tunnel syndrome and gynecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-1 concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:417-25.
51. Yarasheski KE, Zachwieja JJ: Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic. *JAMA* 1993; 270:1694.
52. Marcus R, Butterfield G, Holloway L: Effects of short term administration of recombinant human growth hormona to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990: 70:519-27.
53. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS: Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:48-61.
54. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, Ausino S, Gorza L, Laurent-Winter C, y cols.: Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand* 1990; 140:41-54.
55. Yarasheski KE: Exercise, aging and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:918-22.
56. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, y cols.: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330:1769-75.
57. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; 64:1038-44.
58. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ: High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990; 263:3029-34.
59. Lexell J, Downham DY, Larsson Y, Bruhn E, Morsing B: Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5:329-41.

60. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, Haddad F, Wetzstein CJ, Gower BA, y cols.: Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:108-16.
61. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA: Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:11-9.
62. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswell RA, y cols.: Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 1991; 70:1912-6.
63. Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, Capodaglio P, Van Hoecke J, Narici MV:. Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in older age. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:69-78.
64. Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS, Kim SK, Foldvari M, Roubenoff R: Strength training in older women: early and late changes in whole muscle and single cells. *Muscle Nerve* 2003; 28:601-8.
65. Roth SM, Ivey FM, Martel GF, Lemmer JT, Hurlbut DE, Siegel EL y cols.: Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1428-33.
66. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, Magyari PM, Cutler RB, Persin SA, y cols.: Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1100-7.
67. Connelly DM, Vandervoort AA: Effects of isokinetic strength training on concentric and eccentric torque development in the ankle dorsiflexors of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:B465-72.
68. Carmeli E, Reznick AZ, Coleman R, Carmeli V: Muscle strength and mass of lower extremities in relation to functional abilities in elderly adults. *Gerontology* 2000; 46:249-57.
69. Tarnopolsky MA, Atkinson SA, MacDougall JD, Chesley A, Phillips S, Schwarcz HP: Evaluation of protein requirements for trained strength athletes. *J Appl Physiol* 1992; 73:1986-95.
70. Dreyer HC, Volpi E: Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Col Nutr* 2005; 24:140S-5S.
71. Volpi E, Ferrando AA, Yeekel CW, Tipton KD, Wolfe RR: Exogenus amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998; 101:2000-7.
72. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ: The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to mantain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M373-80.
73. De los Reyes AD, Bagchi D, Preuss HG: Overview of resistance training, diet, hormone replacement and nutricional supplements on age-related sarcopenia. A mini-review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003; 113:159-70.
74. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohiken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary β-hydroxy-β-methilbutarate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; 131:2049-52.
75. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G y cols.: Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:408-14.
76. Fujita S, Volpi E: Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 2006; 136:277S-80S.
77. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR: Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:250-8.
78. Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M, Kjaer M: Timing of post exercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol* 2001; 535:301-11.
79. Lauque S, Arnau-Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourbashemi F y cols.: Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents: a controlled trial. *Age Aging* 2000; 29:51-6.
80. Walrand S, Boirie Y: Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:89-94.
81. Danging M, Guillet C, García-Ródenas C: The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol* 2003; 549:635-44.
82. Suzuki M: Glycemic carbohydrates consumed with amino acids or protein right after exercise enhance muscle formation. *Nutr Rev* 2003; 61:S88-S94.
83. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR: The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4481-90.
84. Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormona levels as determinats of loss of muscle stregth and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Ámsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5766-72.
85. Montero-Odasso M, Duque G: Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic stregth preserving hormona. *Mol Aspects Med* 2005; 26:203-19.
86. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID: A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Intervention Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:291-9).
87. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA: Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and helth perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1762-7.
88. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA: Pentoxifylline supression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110:192-8.
89. Yeh SS, Schuster MW: Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:183-97.
90. Mantovani G, Maccio A, Esu S, Lai P, Santona MC: Medroxyprogesterone acetate reduces the *in vitro* production of cytokines and serotonin envolved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Canc* 1997; 33:602-7.
91. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, Olson JS, Stevens MR, Dixon T y cols.: Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspensión in geriatric cachexia: results of a double-blind placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:485-92.
92. Tisdale MJ, Dhesi JK: Inhibition of weight loss by omega-3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res* 1990; 50:5022-6.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 62-8
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Particularidades fisiopatológicas de las alteraciones musculares en el paciente con EPOC

J. Gea, M. Orozco-Levi y E. Barreiro

Servicio de Neumología, Hospital del Mar. Unidad de Investigación en Músculo y Aparato Respiratorio (URMAR), IMIM. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

Resumen

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan con frecuencia disfunción de sus músculos esqueléticos, sean respiratorios o localizados en las extremidades. Esta disfunción puede aparecer incluso en fases relativamente precoces y condiciona los síntomas y calidad de vida del paciente. En el caso de los músculos respiratorios, los factores que parecen determinar la disfunción muscular son sobre todo los cambios en la configuración torácica y el desequilibrio entre ofertas energéticas al músculo disminuidas y demandas elevadas. Sin embargo, los músculos respiratorios muestran signos de adaptación estructural y metabólica a dicha situación, compensando parcialmente los efectos deletéreos de los factores antes mencionados. Por su parte, en los músculos de las extremidades, sobre todo de las inferiores, la disfunción parece debida fundamentalmente al decondicionamiento por reducción en la actividad física. Los cambios estructurales en estos músculos son de tipo involutivo. Tanto en los músculos respiratorios como en los periféricos, otros factores como las alteraciones nutricionales, inflamación, estrés oxidativo, determinados fármacos y la presencia de comorbilidad parecen jugar también un papel relevante. Todos ellos condicionarán tanto disfunción como cambios estructurales, que serán heterogéneos para los diferentes grupos musculares en cada paciente.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:62-8)

Palabras clave: *Músculos Respiratorios. Músculos Periféricos. EPOC. Adaptación. Disfunción Muscular.*

PHYSIOLOGIC PARTICULARITIES OF MUSCLE IMPAIRMENTS IN THE PATIENT WITH COPD

Abstract

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently have skeletal muscle dysfunction, of either respiratory muscles or those located of the limbs. This dysfunction may appear even at relatively early stages and it conditions symptoms and patient's quality of life. In the case of respiratory muscles, factors that seem to determine muscle dysfunction are, particularly, changes in thorax configuration and an unbalance between decreased energy availability and increased energy demands by the muscle. However, respiratory muscles show signs of structural and metabolic adaptation to this situation, partially compensating the above-mentioned deleterious effects. However, at muscles of the limbs, particularly of the lower limbs, dysfunction seems to be essentially due to deconditioning by physical activity reduction. Structural changes in these muscles are involutional in nature. At both respiratory and peripheral muscles, other factors such as nutritional impairments, inflammation, oxidative stress, some drugs, and the presence of comorbidity seem to play a relevant role. All of them will condition both dysfunction and structural changes, which will be heterogeneous for the different muscle groups in each patient.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:62-8)

Key words: *Respiratory Muscles. Peripheral Muscles. COPD. Adaptation. Muscle Dysfunction.*

Correspondencia: Joaquim Gea
Servei de Pneumologia, Hospital del Mar
Pg Marítim, 27, E
08003 Barcelona
E-mail: jgea@imim.es

Los músculos esqueléticos son esenciales para la vida de los organismos superiores. Además, han contribuido notablemente al desarrollo social y cultural en la especie humana. Al tratarse de elementos contráctiles producen el movimiento de los huesos sobre las articulaciones, y por tanto son elementos clave en la obtención del movimiento. Gracias a los músculos esqueléticos nos desplazamos, creamos objetos y somos capaces de manipularlos con precisión. Pero además existen unos músculos especializados en generar cambios en el tamaño de la caja torácica. Estos cambios, junto a la retracción elástica inherente al propio pulmón, provocarán las modificaciones de presión intratorácica que llevan a la entrada de aire en los pulmones, y su posterior salida con la relajación muscular. Este fenómeno, denominado ventilación, permite un adecuado intercambio pulmonar de gases y por tanto mantener el metabolismo aerobio, que es el más eficiente para nuestro organismo.

Cuando los músculos, sean respiratorios o de las extremidades, fracasan en sus tareas, se produce la disfunción muscular. Esta conlleva un mayor o menor grado de incapacidad, que repercute directamente en la calidad de vida del paciente. Por un lado, su movilidad se ve reducida. Por otro, al fracasar el intercambio pulmonar de gases, el oxígeno no llega a los tejidos y se producen cambios ácidos en el pH tanto por retención de anhídrido carbónico como por acumulación de catabolitos del metabolismo anaerobio.

Fisiología de los músculos respiratorios

Dependiendo de la fase del ciclo ventilatorio en que intervienen predominantemente, los músculos respiratorios se dividen en *inspiratorios* y *espiratorios*. La inspiración es un proceso activo, que requiere contracción muscular y gasto energético (en concreto, un 3-5% del consumo total de oxígeno del organismo). El principal músculo inspiratorio en sujetos sanos y en reposo es el diafragma, constituido por una porción que facilita el anclaje en las estructuras vecinas (diafragma crural) y otra que actúa predominantemente como émbolo (diafragma costal). Sin embargo, cuando las cargas ventilatorias aumentan, sea por enfermedad o por la necesidad de incrementar temporalmente la ventilación, otros músculos juegan un papel progresivamente importante. Se trata sobre todo de los intercostales externos y los internos paraesternales. En menor medida participan en el esfuerzo ventilatorio los escalenos, el esternocleidomastoideo, el dorsal ancho, los serratos y los pectorales. En general, basta la mera relajación de todos estos músculos para que la propia retracción elástica del pulmón produzca la fase espiratoria. Si fuera necesario un mayor esfuerzo espiratorio se reclutan otros grupos musculares tanto en el abdomen (rectos, oblicuos mayor y menor y transverso) como en la caja torácica (intercostales internos no paraesternales).

Tanto los músculos de las extremidades como los ventilatorios muestran dos propiedades fundamentales, la *fuerza* o capacidad para desarrollar un esfuerzo contráctil máximo; y la *resistencia* o cualidad de mantener un esfuerzo contráctil submáximo en el tiempo. Se conoce como *disfunción muscular* la situación en que los músculos ven reducida una o ambas propiedades, siendo incapaces de desarrollar sus misiones fisiológicas.

Las alteraciones de la función muscular no siempre son fruto de enfermedades primariamente localizadas en las estructuras neuromusculares. En muchas ocasiones, los músculos también se afectan de forma secundaria. Es el caso de las deformidades de la caja torácica, la insuficiencia cardíaca crónica, la artritis reumatoide y la propia enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[1-3]. Los músculos estriados, llamados así por su aspecto macroscópico característico, también pueden verse afectados por los tratamientos farmacológicos empleados en algunas de estas entidades.

Los músculos en la EPOC

La EPOC es una entidad extraordinariamente relevante por su elevada prevalencia y los altos costes sociosanitarios que comporta. Su causa fundamental es el tabaco, aunque otros factores parecen también jugar un papel en su etiopatogenia. La EPOC se caracteriza por inflamación pulmonar y de la vía aérea, así como por una dificultad al flujo del aire a través de esta última[4]. Aunque los síntomas se inician de forma insidiosa, con el tiempo acaban limitando la capacidad funcional del paciente. Uno de los síntomas predominantes en la fase más avanzada de la enfermedad es la limitación al ejercicio que, sorprendentemente, no sólo es de causa ventilatoria, sino también muscular periférica[2]. Este hecho es el que inicialmente llamó la atención de fisiopatólogos y clínicos sobre los evidentes efectos sistémicos, y concretamente musculares, de la enfermedad pulmonar. Actualmente se cree que la disfunción muscular que acompaña a la EPOC es de origen multifactorial y con diferente expresión según sea el territorio muscular analizado. Se observa sobre todo en pacientes con EPOC avanzada, pero también es detectable en la enfermedad moderada y aún ligera[5].

Los *músculos respiratorios en la EPOC*. La función del diafragma se halla alterada en la EPOC[6]. Esto se debe fundamentalmente al incremento en los volúmenes pulmonares y subsiguiente acortamiento del músculo, que se aleja de su longitud óptima de contracción[7]. También es fruto del incremento en las restantes cargas mecánicas del sistema respiratorio, que producen un aumento del trabajo ventilatorio. En esta situación, las elevadas demandas metabólicas del diafragma y otros músculos inspiratorios pueden no ser adecuadamente satisfechas, ya que el intercambio pulmonar de gases se halla alterado, al igual que la perfusión en el propio músculo (fig. 1)[3]. Sin embargo, al igual que ocurre en

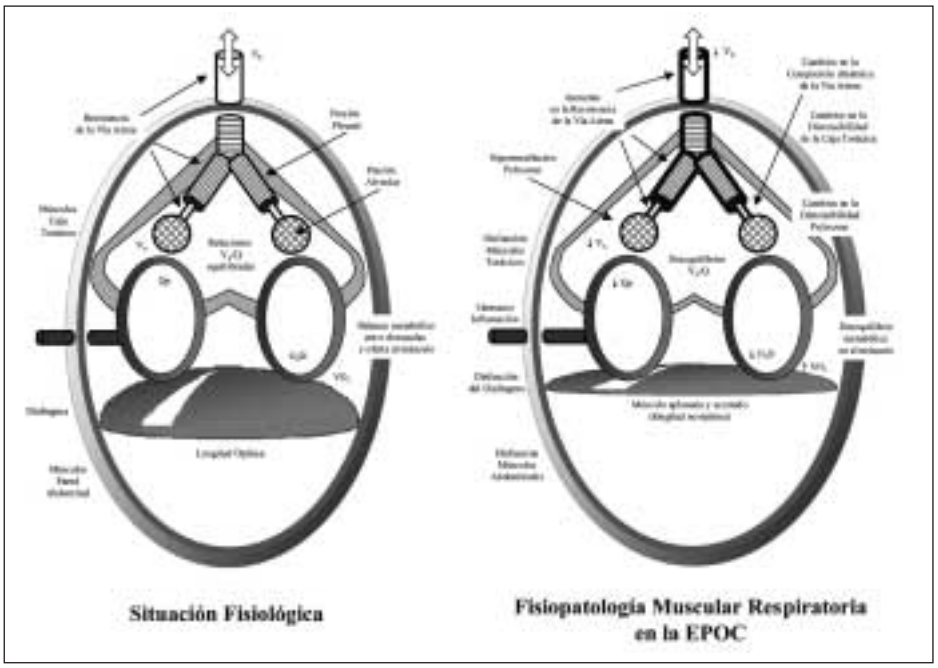

Fig. 1.—Se representan los diferentes factores relacionados con la fisiología de los músculos respiratorios. A la izquierda en un sujeto joven y sano. A la derecha, modificaciones que aparecen en los pacientes con EPOC. Abreviaturas: *O_2D, aporte de oxígeno al tejido; Qp, perfusión periférica muscular; V_A, ventilación alveolar; V_A/Q, relaciones pulmonares de ventilación/perfusión; V_E, ventilación minuto total; VO_2, consumo de oxígeno por parte del tejido.*

los restantes músculos del organismo, los respiratorios también se hallan sujetos al efecto potencial de otros factores lesivos. Es el caso de la inflamación y el estrés oxidativo, las alteraciones nutricionales y determinados fármacos (ver más adelante)[8-10]. Sin embargo, el resultado funcional final no es tan catastrófico como cabría esperar, y así de ha demostrado al valorar la fuerza diafragmática que tanto pacientes con EPOC como sujetos sanos desarrollan a volúmenes pulmonares elevados. Sorprendentemente, los pacientes desarrollan incluso más fuerza en estas circunstancias (las propias de su enfermedad) que los controles[11]. Este hallazgo implicó la aceptación de un cierto componente adaptativo en el músculo diafragma, que posteriormente se confirmó con estudios estructurales, tanto a nivel tisular como celular y molecular. Entre otros cambios, el diafragma de los pacientes con EPOC parece mostrar un aumento en la proporción de las fibras de tipo I (con contracción lenta y resistentes a la fatiga), un mayor número de mitocondrias y un acortamiento en sus sarcómeras[3,12-14]. Trabajos realizados en modelos experimentales parecen indicar que esta remodelación adaptativa es fruto del incremento crónico en las cargas mecánicas, que habría emulado un efecto "entrenamiento"[15]. En unas primeras fases, las cargas elevadas inducirían daño sarcolémico y/o sarcomérico[16,17], que posteriormente se repararía con un fenotipo más apto para la nueva situación. No todo sería positivo, ya que en ocasiones algunas fibras mostrarían signos de miopatía miotocondrial[18]. Este último hallazgo es una de las bases en que se fundamentan los autores que defienden que en la EPOC se desarrolla secundariamente una verdadera miopatía específica.

Respecto de los restantes músculos respiratorios, los datos son mucho menos abundantes. Sin embargo, sabemos que tanto los paraesternales como los intercostales externos parecen sufrir un proceso de remodelación estructural. Este será similar al del diafragma en el caso de los paraesternales[19], y algo diferente en los intercostales externos, que parecen evolucionar hacia un fenotipo fibrilar más adecuado a la realización de esfuerzos cortos y de gran intensidad[20,21]. Esto hace pensar que los diferentes músculos muestran adaptaciones complementarias, que dotarían al sistema de fuerza o resistencia según las necesidades de cada momento. Es interesante destacar que músculos con un papel aparentemente reducido en la ventilación, como es el dorsal ancho, también han demostrado adaptaciones fibrilares en la EPOC[22].

Respecto de los músculos espiratorios, la información es aún más escasa. Su función ciertamente se halla deteriorada en los pacientes con EPOC, sobre todo si la enfermedad se halla avanzada[23,24]. Dado que en este caso no puede invocarse una alteración en la geometría de los músculos como causa para su disfunción, todo parece indicar que aquí los motivos de la pérdida funcional serían factores como la malnutrición, la inflamación, el estrés oxidativo, la comorbilidad, y algunos de los fármacos utilizados en estos pacientes[3]. El fenotipo celular por su parte parece apuntar a fibras de tamaño reducido, con incremento del porcentaje de las de tipo II, poco resistentes a la fatiga[25].

Los músculos de las extremidades en la EPOC

En realidad es este un grupo heterogéneo de músculos, con funciones muy variadas y que incluyen el deambular y la manipulación de objetos. La función de

los músculos de las extremidades, también llamados coloquialmente "periféricos", se halla deteriorada en los pacientes con EPOC[2,5,26]. Sin embargo, la afectación parece predominar en las extremidades inferiores, esenciales en el mantenimiento de una correcta capacidad de esfuerzo[27]. Desde un punto de vista estructural, los músculos de las piernas muestran una masa global reducida[28], con fibras pequeñas, aumento de la proporción de las de tipo II, menor densidad vascular, actividad reducida en casi todos sus enzimas oxidativos y menor contenido de mioglobina[29-33]. Todo ello configura un fenotipo con grandes dificultades para soportar un esfuerzo aeróbico, es decir sostenible en el tiempo. El hecho de que al mismo tiempo parece mantenerse el aporte de oxígeno al músculo refuerza la hipótesis de que el problema estribe en su posterior uso intracelular[34]. Dado que al parecer, el cuádriceps de los pacientes con EPOC presenta daño celular en similar medida que el mostrado por los músculos respiratorios, se ha propuesto que en el primer caso fallarían los mecanismos de reparación y adaptación presentes en los segundos[35]. Las causas de este fracaso no son claras y podrían estar en relación con cambios en la expresión de proteínas ligadas a la recomposición de la matriz extracelular y/o a la miogénesis[36].

Los músculos de las extremidades superiores y cintura escapular por su parte, muestran una alteración funcional algo menos marcada que los situados en las piernas. En correspondencia con este hallazgo, sus cambios estructurales y metabólicos son también menos prominentes. Así por ejemplo, el músculo deltoides muestra poblaciones de fibras pequeñas coexistiendo con otros grupos de fibras de tamaño normal e incluso aumentado, y sin cambios en las proporciones de los diferentes tipos fibrilares[37]. En la misma línea, la actividad de sus enzimas oxidativos, al contrario que la de los del cuádriceps, se halla conservada[38]. También el músculo bíceps presenta fibras algo reducidas en su tamaño transversal, pero con sus proporciones fibrilares conservadas[39]. Se cree que el fenotipo diferencial de los músculos de las extremidades superiores en los pacientes con EPOC se halla condicionado sobre todo por dos factores, la preservación de un nivel de actividad aceptable (no excesivamente condicionado por la alteración ventilatoria) y el eventual reclutamiento en los sobreesfuerzos respiratorios[38].

Resumiendo, la disfunción muscular es un hallazgo presente en los pacientes con EPOC. Se observa sobre todo en pacientes con enfermedad grave, pero también se puede encontrar en fases relativamente precoces de la enfermedad. Afecta de forma desigual a los diferentes grupos musculares, a igual que ocurre con su substrato estructural y metabólico. Todo ello sugiere que los cambios mencionados sean el resultado de la compleja interacción de factores locales y generales en cada caso, dando lugar a fenotipos diferenciados. La función de los músculos respiratorios sería el resultado de la conjunción de elementos adversos con factores compensadores, como una actividad cíclica y persistentemente aumentada. En el otro lado del espectro se hallarían los músculos de las extremidades inferiores, donde a los factores negativos que actúan en otros territorios se añadiría el efecto decondicionador de la reducción de actividad. En un lugar intermedio se situarían los músculos ubicados en otros territorios, como las extremidades superiores.

Factores implicados en la disfunción muscular en la EPOC

A continuación se analizan algunos de los factores que se han sugerido para explicar las alteraciones funcionales y estructurales que muestran los músculos estriados en la EPOC (fig. 2).

La *inflamación*, presente en la propia patogenia de la EPOC, es uno de los factores con más probabilidades de ser un elemento causal en las alteraciones musculares. Además podría actual tanto como factor sistémico como local, ya que se han demostrado aumentos de la actividad inflamatoria, en sus componentes celular y/o humoral, tanto a nivel del torrente sanguíneo como en los propios músculos de los pacientes[8,40]. La inflamación es capaz de activar vías proteolíticas que favorecerían la lesión celular (el llamado "daño muscular") y el fracaso en los mecanismos de reparación[41,42].

Por otra parte, los mediadores inflamatorios podrían ser la causa de la aparición de otro factor, íntimamente relacionado, pero con actividad deletérea *per se*, el *estrés oxidativo*. Es decir, el desequilibrio entre la producción de radicales libres y los elementos antioxidantes presentes en el tejido muscular, con lesión de diferentes estructuras proteicas (enzimáticas o estructurales) y del DNA, ligada a importantes disfunciones celulares y tisulares[10,43]. Evidencias de la presencia de estrés oxidativo

Fig. 2.—Diferentes cofactores que se han implicado como causantes de la disfunción muscular en la EPOC.

se han encontrado tanto en músculos periféricos como respiratorios de pacientes con EPOC[10,44], si bien su relevancia parece mayor en los primeros[45].

Clásicamente se ha considerado que las *alteraciones del estado nutricional* se asocian con frecuencia a la EPOC y son causa de síntomas sistémicos. Por ello no debe extrañar que este factor también se haya implicado en la génesis de la disfunción muscular. Se cree que los cambios nutricionales que se pueden observar en la EPOC son consecuencia del incremento en el coste energético de la ventilación[28], de modificaciones en el metabolismo de determinadas substancias como la leptina[46], y de la presencia de un nivel mantenido de inflamación sistémica[8,47].

El *decondicionamiento* es otro de los factores que se han mencionado para explicar la disfunción muscular, sobre todo de los músculos periféricos. Sería la consecuencia de la reducción en la actividad física, que a su vez lo es del problema ventilatorio inicial. Con el tiempo, esta reducción en la actividad produciría una inadecuación funcional y estructural en los diferentes sistemas del individuo, incluyendo el musculoesquelético. Naturalmente, este factor tendría más peso en aquellos grupos musculares que más ven reducida su actividad contráctil en el paciente con EPOC, lo que explicaría la mayor disfunción e involución estructural de los músculos localizados en las extremidades inferiores. Un argumento que favorece la importancia del decondicionamiento en los cambios fenotípicos musculares observables en la EPOC es el hecho de que estos últimos sean prácticamente superponibles a los que se observan con la inactividad[48,49], y que en su mayor parte sean reversibles con el entrenamiento[50].

Otros factores que también parecen relevantes a la hora de determinar el fenotipo y función musculares en la EPOC son la frecuente presencia de *comorbilidad*, la asociación con una *edad* relativamente avanzada, las *alteraciones en los gases sanguíneos* (hipoxia y/o hipercapnia), los *cambios hidroelectrolíticos* secundarios a la afectación renal y endocrina asociadas a la EPOC, y el uso de *fármacos con efectos deletéreos*, como los esteroides.

Efecto del soporte o la sustitución ventilatoria

En el manejo del paciente con EPOC cada vez se utilizan con mayor frecuencia los instrumentos de soporte ventilatorio mecánico. No sólo aquellos más clásicos, cuyo cometido era la sustitución de la función muscular respiratoria por un período determinado, sino también aquellos otros cuya misión es facilitar la labor de dichos músculos, descargándoles de parte de su trabajo. La llamada *ventilación mecánica* (VM) tiene pues el objetivo de mantener un adecuado nivel de ventilación alveolar en los pacientes. Incluye una forma más invasiva, con intubación endotraqueal o traqueostomía, y una denominada *no invasiva* (VMNI), que se vale de mascarillas nasales u oronasales para proporcionar el aire/mezcla gaseosa al paciente.

Sin embargo, la reducción en la actividad de los músculos respiratorios como consecuencia de la VM puede conllevar su atrofia. Esto es especialmente evidente con las formas más *controladas* de ventilación, en las que la aportación del paciente al esfuerzo ventilatorio es nula o muy reducida. Así, sabemos que el diafragma muestra atrofia fibrilar con sólo 48 h de VM[51]. Pero la VM tradicional no sólo afecta por decondicionamiento a los músculos respiratorios. Al ir acompañada de relajación y reposo prolongado en cama, acaba provocando también un efecto similar en los de las extremidades. Cabe añadir a esto la frecuente asociación con el uso de fármacos nocivos para el músculo, y la coexistencia de alteraciones nutricionales y enfermedades graves y miolesivas como la sepsis, el fracaso multiorgánico o el distrés[52-54]. Un problema clínico frecuente que puede aparecer como consecuencia de todo ello, es la dificultad en la desconexión de la VM una vez superado el episodio agudo, ya que unos músculos dañados y decondicionados serán difícilmente competentes, sobre todo si las cargas del sistema se hallan aumentadas por la propia EPOC. Así, con frecuencia, los músculos respiratorios de estos pacientes hacen difícil su desconexión tras un período relativamente prolongado de VM[55,56]. Tras la VM también los músculos de las extremidades necesitarán de una intensa rehabilitación en estos pacientes.

Referencias

1. Epstein SK: An Overview on Respiratory Muscle Function, *Clin Chest Med* 1994; 15: 619-639.
2. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL: Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 52:2021–2031.
3. Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, Ferrer A, Broquetas J: Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: The "Compartments" Theory. *Mon Arch Chest Dis* 2001; 56:214-224.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, 2004. National Heart, Lung and Blood Institute. Update of the Management Sections, GOLD website, www.goldcopd.com.
5. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez A, Gáldiz JB, Gea J: Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir* J 2004; 24:129-136.
6. Rochester DF, Braun NMT, Arora NS: Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:151-154.
7. Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears A: Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: Dynamics. *J Appl Physiol* 1978; 44:840-848.
8. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J: Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453-1455.
9. Gosker HR, Wouters EF, Van der Vusse GJ, Schols AM: Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047.

10. Barreiro E, De la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain S, Gea J: Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1116-1124.
11. Similowsky Th, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT: Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Eng J Med* 1991; 325:917-923.
12. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B: Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337:1799-1806.
13. Gea J, Pastó M, Ennion S, Goldspink G, Broquetas JM: Expression of the genes corresponding to Myosin Heavy Chain isoforms (MyHC I, IIa and IIx) in the diaphragm of patients suffering from COPD. *Eur Respir* J 1998; 12(Supl. 28):267 s.
14. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J y cols.: Subcellular adaptation of the human diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir* J 1999; 13:371-378.
15. Gea J, Hamid Q, Czaika G, Zhu E, Mohan-Ram V, Goldspink G, Grassino A: Expression of Myosin Heavy Chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1274-1278.
16. Zhu E, Petroff B, Gea J, Comtois N, Grassino A: Diaphragm muscle injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1110-1116.
17. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas J, Gea J: Injury of the human diaphragm associated with exertion and COPD *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1734-1739.
18. Lloreta J, Orozco-Levi M, Gea J: Broquetas J: Selective diaphragmatic mitochondrial abnormalities in a patient with marked airflow obstruction. *Ultrastruct Pathol* 1996; 20:67-71.
19. Levine S, Nguyen T, Friscia M, Zhu J, Szeto W, Kucharczuk JC, Tikunov BA, Rubinstein NA, Kaiser LR, Shrager JB: Parasternal intercostal muscle remodeling in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* (en prensa).
20. Campbell JA, Hughes RL, Shagal V, Frederiksen J, Shields TW: Alterations in intercostal muscle morphology and biochemistry in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:679-686.
21. Gea J. Myosin gene expression in the respiratory muscles. Eur Resp J 1997; 10:2404-2410.
22. Orozco-Levi M, Gea J, Sauleda J, Corominas JM, Minguella J, Arán X, Broquetas JM: Structure of the latissimus dorsi muscle and respiratory function. *J Apply Physiol* 1995; 78:1132-1139.
23. Rochester DF, Braun NMT: Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42-47.
24. Ramírez A, Orozco-Levi M, Barreiro E y cols.: Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:132-136.
25. Barreiro E, Ferrer A, Hernández-Frutos N, Palacio J, Broquetas J, Gea J: Expiratory function and cellular properties of the external oblique muscle in patients with extremely severe COPD. *Am J Crit Care Med* 1999; 159 (suppl): A588.
26. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F: Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
27. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM: Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935-940.
28. Schols A, Wousters E, Soeters P, Westertep K: Body composition by bioelectrical impedance analysis compared to deterium dilution and skinfold anthropometry in patients xith chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:421-424.
29. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A: Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir* J 1990; 3:192-196.
30. Jakobsson P, Jordfelt L, Henriksson: Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:374-377.
31. Simard C, Maltais F, Leblanc P, Simard PM, Jobin J: Mitochondrial and capillarity changes in vastus lateralis muscle of COPD patients: electron microscopy study. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:S95.
32. Satta A, Migliori GB, Spanevello A y cols.: Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir* J 1997; 10:2853-2860.
33. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F: Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:1467-1474.
34. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, González de Suso JM, Moreno A, Barberà JA, Nadal J, De Jover L, Rodríguez-Roisín R, Wagner PD: Effect of endurance training on skeletal muscle bioenergetic in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1726-1734.
35. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Lloreta J, Martínez-Llorens J, Gáldiz JB, Gea J: Injury of peripheral muscles in susceptible smokers with chronic obstructive pulmonary disease (en revisión).
36. Casadevall C, Suelves M, Coronell C, Gea J, Muñoz-Cànoves: Transcriptional changes of genes involved in muscle regeneration in the intercostals muscle of COPD (en revisión).
37. Hernandez N, Orozco-Levi M, Belalcázar V y cols.: Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 134:219-229.
38. Gea J, Pasto M, Carmona M, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J: Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir* J 2001; 17:939-945.
39. Sato Y, Asoh T, Honda Y, Fujimatso Y, Higuchi I, Oizumi K: Morphological and histochemical evaluations of biceps muscle in patients with chronic pulmonary emphysema manifesting generalized emaciation. *Eur Neurol* 1997; 37:116-121.
40. Casadevall C, Coronell C, Ramírez A, Barreiro E, Orozco-Levi M, Gea J: Local expression of the gene encoding TNF-alpha in the external intercostal and quadriceps muscles of severe COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (suppl):A29.
41. Flores EA, Bristain BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW: Infusion of tumor necrosis factor /cachectin promotes muscle metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1989; 83:1614-1622.
42. Hall-Angeras M, Angeras U, Zamir O, Hasselgren PO, Fischer JE: Interaction between corticosterone and tumor necrosis factor simulated protein breakdown in rat skeletal muscle similar to sepsis. *Surgery* 1990; 108: 460-466.
43. Jackson MJ, O'Farrel S: Free radicals and muscle damage. *Br Med Bull* 1993; 49:630-641.
44. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN: Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:771-778.
45. Gea J, Barreiro E, Hussain SNA: Different oxidative stress and nitrosative stress profiles in respiratory and peripheral muscles of COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* (en prensa).
46. Schols A, Creutzberg E, Buurman W, Campfield L, Saris W, Wouters E: Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1220-1226.
47. Schols A, Buurman W, Van den Brekel S y cols.: Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-824.
48. Diffee GM, Caiozzo VJ, Herrick RE, Baldwin KM: Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after

hindlimb suspension. *Am J Physiol* 1991; 260 (Cell Physiol 29):C528-C534.
49. Bloomfield SA: Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:197-206.
50. Maltais F, Leblanc P, Simard C, Jobin J, Berubé C, Bruneau J, Carrier L, Belleau R: Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447.
51. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J y cols.: Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1539-1544.
52. Deconinck N, Van Parijs V, Bleeckers-Bleukx G y cols.: Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:186-192.
53. Polkey MI, Moxham J: Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119:926-939.
54. Barreiro E, Comtois AS, Mohammed S, Lands L, Hussain SNA: Role of heme oxygenases in sepsis-induced diaphragmatic contractile dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L476-L484.
55. Spizer AR, Giancarlo T, Mahler L: Nueromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15:682-686.
56. Mehta S, Nelson DL, Klinger JR, Buczko GB, Levy MM: Prediction of post-extubation work of breathing. *Crit Care Med* 2000; 28:1341-1346.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 69-75
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Consecuencias clínicas de la disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J. Sauleda Roig

Servei Pneumologia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Resumen

La función de los músculos respiratorios, y principalmente los inspiratorios, está alterada en pacientes con EPOC. La mayoría de estas alteraciones se deben fundamentalmente a la hiperinsuflación pulmonar que deja en situación desventajosa a estos músculos. La principal consecuencia de esta disfunción es la fatiga muscular respiratoria que puede provocar disnea, intolerancia al ejercicio, hipoventilación con aparición de insuficiencia respiratoria hipercápnica. Dicha función puede medirse en el laboratorio de función pulmonar a través de pruebas inespecíficas (espirometría, volúmenes pulmonares) y específicas (presiones respiratorias máximas [PIM-PEM], presión transdiafragmática, índice tensión tiempo del diafragma, electromiografía o pruebas de resistencia). El tratamiento debe ir encaminado principalmente a mejorar la hiperinsuflación con tratamiento broncodilatador, mejorar la fuerza muscular con rehabilitación y en casos graves se requiere reposo muscular con ventilación mecánica.

La disfunción muscular periférica es una complicación frecuente en la EPOC moderada-severa y puede ser consecuencia de la inactividad crónica, hipoxemia, alteraciones electrolíticas, desnutrición, corticoides, estrés oxidativo e inflamación sistémica. Además, puede contribuir a que estos pacientes asocien empeoramiento en su calidad de vida, discapacidad e incluso a un aumento en la morbi-mortalidad. Se puede evaluar con impedanciometría, pruebas de fuerza muscular (dinamometría), pruebas de imagen e incluso con biopsia muscular en estudios de investigación. La disfunción muscular periférica es potencialmente tratable con rehabilitación, suplementos nutricionales y fármacos anabolizantes. No obstante, a menudo el éxito terapéutico es incompleto por lo que es necesario desarrollar nuevos estudios con nuevas estrategias terapéuticas.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:69-75)

Palabras clave: *Cuadríceps. Desnutrición. Diafragma. Ejercicio. EPOC. Fatiga muscular. Hiperinsuflación dinámica. Músculos respiratorios. Músculo periférico. Rehabilitación.*

Correspondencia: J. Sauleda Roig.
Servei Pneumologia.
Hospital Universitario Son Dureta.
07014 Palma de Mallorca.
E-mail: jsauleda@hsd.es

CLINICAL CONSEQUENCES OF MUSCLE DYSFUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract

The function of respiratory muscles, and mainly inspiratory muscles, is impaired in COPD patients. Most of these impairments are essentially due to pulmonary hyperinflation that puts these muscles in a disadvantageous situation. The main consequence of this dysfunction is respiratory muscle fatigue that may cause shortness of breath, exertion intolerance, and hypoventilation with onset of hypercapnic respiratory failure. This function may be measured at the pulmonary function laboratory by means of unspecific (spirometry, pulmonary volumes) or specific tests (maxim respiratory pressures [MIP - M], transdiaphragmatic pressure, tension-time index of the diaphragm, electromyography, or endura tests). Therapy should aim at improving hyperinflation with bronchodilator therapy, improving muscular strength with rehabilitation, and in severe cases muscle rest with mechanical ventilation.

Peripheral muscle dysfunction is a common complication in moderate-severe COPD, and it may be the result of chronic inactivity, hypoxemia, electrolytic impairments, under nutrition, steroids, oxidative stress, and systemic inflammation. Besides, it may contribute to patients' quality of life worsening, disability, and even an increase in morbimortality. It may tested by impedanciometry, muscle strength tests (dynamometry), imaging tests, and even muscle biopsy in research studies. Peripheral muscle dysfunction is potentially manageable with rehabilitation, nutritional supplementation, and anabolic drugs. However, therapeutic success is often incomplete, so that further studies with new therapeutic strategies are needed.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:69-75)

Key words: *Quadriceps. Under nutrition. Diaphragm. Exercise. COPD. Muscle fatigue. Dynamic hyperinflation. Respiratory muscles. Peripheral muscle. Rehabilitation.*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define por obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible y producida fundamentalmente por una reacción inflamatoria anómala al humo del tabaco[1]. Las últimas definiciones de la enfermedad incorporan un aspecto novedoso que son los efectos sistémicos[1]. Entre ellos destaca la afectación de los músculos esqueléticos respiratorios y periféricos[2]. La alteración de estos músculos puede ser debida a factores locales y sistémicos. Los locales con repercusión negativa en los músculos respiratorios son principalmente la hiperinsuflación pulmonar[3] y en los periféricos la atrofia por desuso[4]. Los sistémicos son la inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipoxia, alteraciones electrolíticas y malnutrición[5]. En este capítulo se abordarán las consecuencias clínicas negativas de las alteraciones de los dos compartimentos musculares (central o respiratorio, y periférico) en la EPOC y su evaluación en la práctica clínica diaria.

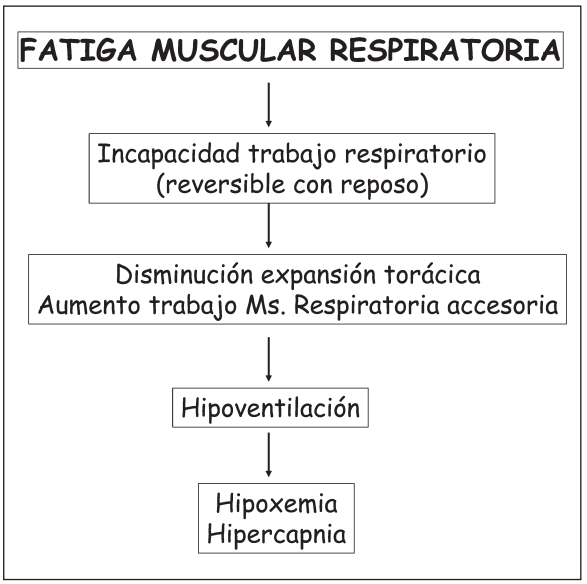

Fig. 1.—Consecuencias de la fatiga muscular respiratoria.

Músculos respiratorios

Los músculos respiratorios son básicos ya que su contracción produce la expansión de la caja torácica. Los más importantes son los inspiratorios (diafragma, intercostales externos, intercostales paraesternales y músculos inspiratorios accesorios del tronco (pectorales, esternocleido-mastoideo, serratos, etc.). El músculo inspiratorio más importante es el diafragma que desarrolla casi toda la fuerza necesaria para la expansión de la caja torácica[6]. El principal factor que repercute negativamente en la función de los músculos respiratorios en la EPOC es la hiperinsuflación dinámica que deja en situación desventajosa a las fibras musculares acortándolas disminuyendo su fuerza[7]. Además existe un aumento del trabajo respiratorio para vencer la obstrucción de la vía aérea. Todo ello puede producir fatiga muscular respiratoria que tiene como consecuencias negativas la disminución de los movimientos de la caja torácica con aparición de hipoventilación con hipoxemia e hipercapnia[8] (fig. 1). En la EPOC también se han descrito alteraciones en la función de los músculos espiratorios abdominales que deben ayudar a vencer la resistencia espiratoria de la vía aérea[9]. Las consecuencias negativas derivadas de la fatiga muscular respiratoria en la semiología así como en la función respiratoria y en la de los músculos respiratorios se exponen a continuación.

Síntomas y signos de disfunción muscular respiratoria

Los síntomas son inespecíficos siendo los principales la disnea e intolerancia al ejercicio[6]. Los signos también son inespecíficos con aparición de taquipnea, tiraje intercostal y de los músculos accesorios inspiratorios, cianosis (que traduce hipoxemia severa) y en casos graves obnubilación y coma[6]. También se puede producir descoordinación toracoabdominal que se caracteriza por desacoplamiento entre los movimientos de la caja torácica y el abdomen: mientras el tórax se expande el abdomen se retrae. Este fenómeno también es conocido como el signo de Hoover[6]. Ello es debido a que el diafragma débil o fatigado es succionado hacia la caja torácica por la presión negativa producida por la contracción de los músculos respiratorios accesorios durante la inspiración. En la RX tórax se observa un aplanamiento de los hemidiafragmas como consecuencia de la hiperinsuflación pulmonar que comporta una mecánica defectuosa del diafragma.

Métodos de evaluación de la disfunción muscular respiratoria

Las pruebas que se alteran en la EPOC como consecuencia de esta disfunción son las siguientes:

Espirometría. La capacidad vital disminuye, como consecuencia de la disminución en la expansión de la caja torácica, y se eleva el cociente FEV1/FVC[10]. Este descenso en la capacidad vital se hace más evidente en decúbito objetivándose caídas de más de un 20% de la misma[10].

Volúmenes pulmonares. La disminución de los movimientos de la caja torácica provoca un descenso en la capacidad de expansión del pulmón y, por tanto, disminuye la capacidad pulmonar total (TLC) (fig. 2)[10]. Sin embargo, este fenómeno puede no hacerse evidente debido a que los pacientes con EPOC pueden presentar de base aumento de la TLC por la obstrucción crónica al flujo aéreo. Además, como consecuencia del descenso de la capacidad vital el volumen residual (RV), que de base está elevado, se incrementa.

Gasometría arterial. Es característica la hipoxemia con hipercapnia y gradiente alveolo-arterial de oxígeno normal que traduce el origen extrapulmonar de la hipoxe-

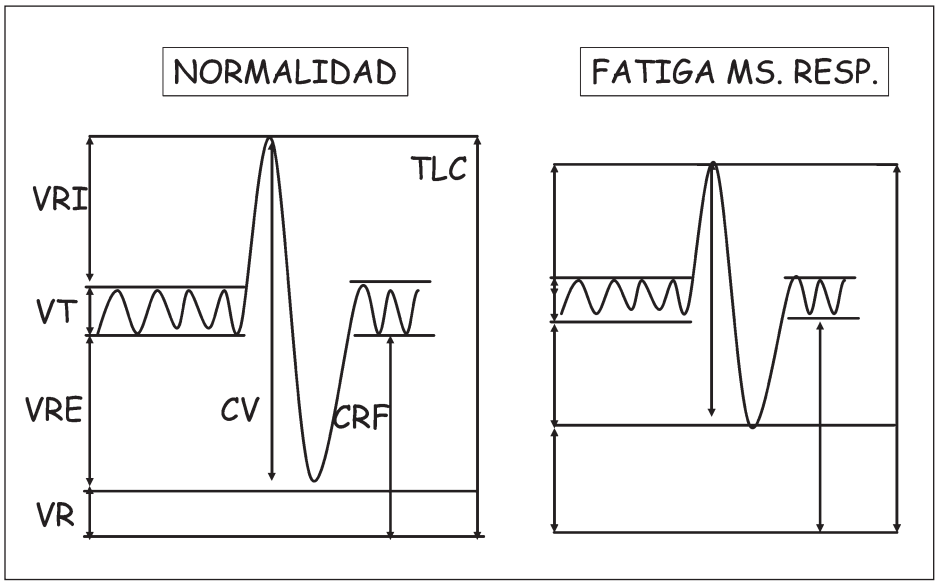

Fig. 2.—Volúmenes pulmonares en situación normal (izquierda) y en fatiga muscular respiratoria (derecha). Obsérvese la disminución de los volúmenes pulmonares excepto del volumen residual que puede aumentar. Abreviaciones: CRF, capacidad residual funcional; CV, capacidad vital; TLC, capacidad pulmonar total; VR, volumen residual; VRE, volumen de reserva espiratorio; VRI, volumen de reserva inspiratorio; VT, volumen corriente.

mia[10]. No obstante, debido a que los pacientes con EPOC tienen patología pulmonar puede observarse un gradiente ligeramente aumentado. En pacientes con exacerbación de la EPOC la normalización del gradiente es un signo de gravedad ya que traduce un fracaso de los músculos respiratorios con probable necesidad de ventilación[11].

Presiones máximas en boca. Son dos: la presión inspiratoria máxima (PIM) y la espiratoria máxima (PEM)[6]. Son una de las formas más sencillas de medir la función de los músculos inspiratorios (PIM) y espiratorios (PEM). Se miden solicitando una maniobra de inspiración o espiración forzada contra un circuito ocluido que está conectado a un manómetro (fig. 3). De esta manera se consigue que la presión en boca se iguale con la alveolar. Estas presiones son reflejo de la pleural y abdominal máxima. Los pacientes con EPOC suelen presentar valores por debajo del 75% que indican disfunción muscular respiratoria[10]. Ello es debido principalmente a la hiperinsuflación pulmonar que condiciona un acortamiento de las fibras musculares y por tanto según ley de Starling disminución de la fuerza contráctil[6].

Valoración de la fatiga muscular diafragmática. Una de las principales consecuencias negativas de la disfunción muscular respiratoria es la fatiga diafragmática. Se entiende por fatiga la incapacidad de realizar un trabajo reversible con reposo[12]. Este concepto debe diferenciarse de la debilidad en que la incapacidad es irreversible[12]. Los límites de la reserva muscular respiratoria los marcan fundamentalmente dos variables: la fuerza desarrollada durante la contracción (medida por el cociente presión durante la respiración respecto la presión máxima que puede generar) y el ciclo respiratorio representado por el cociente Tiempo inspiratorio/Tiempo total de la respiración. Uno de los mejores métodos para la valoración de la función diafragmática es el índice tensión tiempo del diafragma (TTdi) que es el producto entre la relación entre presión transdiafragmática basal (Pdi) y máxima (Pdimax) por la relación tiempo inspiratorio respecto al total[6]. Este concepto se plasma en la siguiente fórmula: TTdi = (Pdi/Pdimax) x Ti/Ttot. La Pdi se consigue al restar la presión pleural de la abdominal. Debido a que es muy complicado obtener la presión pleural y abdominal se puede realizar una estimación de ambas presiones con una sonda esofágica y gástrica respectivamente. La Pdimax se obtiene después de una maniobra de inspiración forzada como por ejemplo de esnifado brusco. El Ti es el tiempo inspiratorio y el Ttot el tiempo total de cada respiración.

El valor de TTdi debe ser inferior a 0,15 para que no haya fatiga[8]. Si este valor es inferior a 0,15 se puede sostener el trabajo muscular respiratorio indefinida-

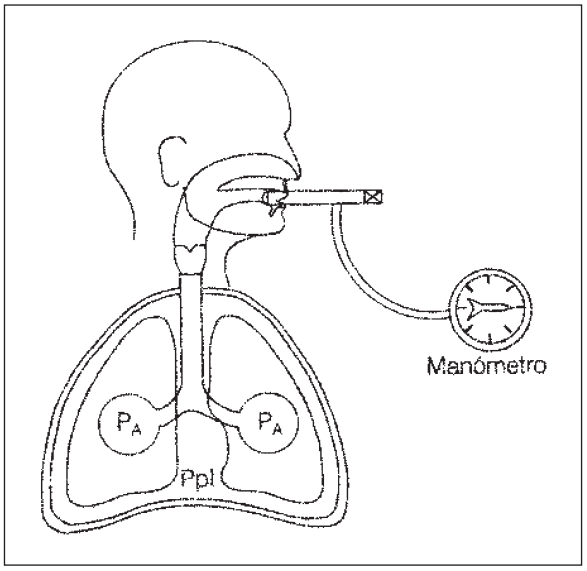

Fig. 3.—Esquema para la medición de la presión inspiratoria máxima (PIM). Para detalles ver texto.

mente[8]. Por tanto conviene que este factor esté sea lo menor posible. Ello se puede conseguir principalmente aumentando la Pdimax o disminuyendo el Ti. En la EPOC en fase de estabilidad clínica este valor es menor que 0,15. Sin embargo en pacientes con limitación severa al flujo aéreo pueden acercarse a cifras de 0,10 y en fase de agudización de la enfermedad pueden sobrepasar el límite de 0,15[8] con aparición de fatiga muscular, hipoventilación, insuficiencia respiratoria hipercápnica, acidosis respiratoria y necesidad de ventilación mecánica.

Resistencia o "endurance". La endurance es la capacidad de un músculo para mantener un esfuerzo. El atrapamiento aéreo aumenta durante el esfuerzo lo que se denomina hiperinsuflación dinámica. La hiperinsuflación dinámica es uno de los principales factores limitantes del esfuerzo en estos pacientes ya que a medida que avanza el esfuerzo, el atrapamiento aéreo y la capacidad residual funcional (FRC) aumentan alterando la mecánica muscular respiratoria con un diafragma cada vez más aplanado e incapaz de sostener el esfuerzo durante un periodo de tiempo determinado[13].

La endurance de los músculos respiratorios puede medirse haciendo respirar al paciente a través de unas resistencias que le obligan a generar una presión inspiratoria determinada[14]. Se puede cuantificar analizando el tiempo en que el paciente puede resistirlo o la resistencia máxima que puede tolerar el paciente. Un valor normal de PIM (fuerza muscular puntual conservada) no significa endurance normal (capacidad de resistencia). Clínicamente es más relevante mantener un determinado trabajo muscular (endurance) que la de generar un determinado nivel de presión inspiratoria (PIM).

Electromiografía. Consiste en evaluar la actividad eléctrica generada por el diafragma durante su contracción. Los electrodos pueden ser externos (superficie externa de caja torácia) o internos (tercio distal de esófago). En situación de fatiga la relación entre complejos de alta frecuencia y baja está alterada[15].

Función muscular respiratoria durante el ejercicio

Una de las principales consecuencias de la disfunción muscular respiratoria en los pacientes con EPOC es la limitación al ejercicio. Hasta hace pocos años se aceptaba que la principal causa de dicha limitación era la disminución de la capacidad ventilatoria secundaria a la enfermedad parenquimatosa[16]. Uno de los factores que repercute negativamente en dicha limitación es la disfunción de los músculos respiratorios debido principalmente a la presencia de hiperinsuflación dinámica que se produce durante el esfuerzo. La fuerza muscular respiratoria es un determinante importante de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC[17]. Durante el ejercicio se producen cambios significativos en la presión intratorácica durante la ventilación como resultado de incrementar el volumen pulmonar. La relación entre la presión necesaria para respirar y la reserva funcional a estos volúmenes altos es muy baja y es un factor limitante en estos pacientes. A medida que la EPOC evoluciona esta situación empeora y se produce un cambio en el reclutamiento de los músculos respiratorios predominando la acción de los músculos inspiratorios accesorios[18] que generan la mayor parte de la presión para una ventilación efectiva[19].

Además del papel limitante de la hiperinsuflación dinámica en la función de los músculos respiratorios durante el ejercicio hay otro factor que es la desnutrición. Muchos pacientes con EPOC asocian desnutrición. Las causas no están muy claras pero podrían incluir estado hipermetabólico, disminución de la ingesta calórica a medida que progresa la enfermedad e inflamación sistémica[5]. Parece que hay relación entre el tratamiento nutritivo con suplementos calóricos y la mejoría de la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en algunos pacientes con EPOC[20]. Otros estudios han demostrado que la desnutrición contribuía de forma independiente a la intolerancia al esfuerzo en pacientes con EPOC[21].

Implicaciones terapéuticas

El mejor conocimiento de la fisiopatología de las consecuencias negativas de la disfunción muscular respiratoria de los pacientes con EPOC ha ayudado a plantear estrategias terapéuticas de los músculos respiratorios: *(1)* Disminuir la carga de los músculos respiratorios reduciendo la resistencia de la vía aérea con broncodilatadores[22]; *(2)* Mejorar la mecánica y disminuir la hiperinsuflación dinámica también con broncodilatadores o en casos de enfisema severo y si procede con cirugía de reducción de volumen, o con rehabilitación (entreno de los músculos respiratorios)[23,24]; *(3)* Mejorar la contractibilidad con fármacos por ejemplo, teofilina[22]; y, *(4)* Reposo muscular con ventilación mecánica (invasiva o no) en casos graves[25].

Músculos periféricos

Entre los efectos sistémicos de la EPOC destaca la disfunción de los músculos de las extremidades. Diferentes estudios han objetivado atrofia de las fibras musculares[26], disminución de la proporción de fibras de tipo I[26], disminución del número de capilares[27], alteración del metabolismo oxidativo[28], y disminución de la fuerza y de la resistencia[4]. Se han postulado varias causas que la pueden provocar como la inactividad crónica, hipoxemia, alteraciones electrolíticas, desnutrición, corticoides, estrés oxidativo e inflamación sistémica[29]. Las consecuencias negativas derivadas de la afectación muscular sistémica en la clínica así como su evaluación se exponen a continuación.

Consecuencias clínicas

La disfunción muscular periférica se ha asociado principalmente con intolerancia al ejercicio[29]. Esta afirmación se basa en estudios que observaron que muchos pacientes con EPOC dejaron de realizar ejercicio por fatiga en las piernas[30] y que después de corregir la patología respiratoria con trasplante pulmonar tampoco se normalizó la capacidad de ejercicio[31,32]. Posteriormente diversos autores han confirmado los hallazgos de estos estudios objetivando alteraciones bioquímicas en biopsias musculares de quadríceps[31,32]. La debilidad muscular periférica de los pacientes con EPOC contribuye a la percepción de la fatiga en extremidades inferiores. En este sentido, para un determinado grado de obstrucción al flujo aéreo, los pacientes con músculos más fuertes toleran mayor grado de ejercicio[29].

También se ha podido objetivar un músculo menos eficiente. Se observa aumento en la acidosis láctica que acompaña al esfuerzo y que condiciona un aumento en las necesidades ventilatorias para eliminar el CO_2 que se produce en el metabolismo del ácido láctico[33]. Ello supone una carga adicional para los músculos respiratorios, que como ya se ha comentado anteriormente están alterados, dificultando el trabajo necesario para eliminar el CO_2. Por ello, estos pacientes presentan característicamente hipercapnia durante el esfuerzo[34]. También la acidosis producida puede estimular los cuerpos carotídeos actuando como estímulo adicional para la ventilación agravándose el cuadro clínico y la disnea[29].

La disfunción se localiza fundamentalmente en extremidades inferiores (cuadríceps) aunque también se ha objetivado disminución de la fuerza y alteraciones estructurales en los músculos de las extremidades superiores[35].

La disfunción muscular periférica también se ha asociado con empeoramiento en la calidad de vida que puede ser reversible con rehabilitación[36], mayor uso de recursos sanitarios[37] y baja supervivencia[38].

Métodos de evaluación

Las variables que se alteran como consecuencia de la disfunción muscular periférica son las siguientes:

Índice de masa corporal (BMI). Es el procedimiento más sencillo al abasto de cualquier profesional pero poco sensible para valorar la masa libre de grasa. Es un parámetro que indica más el estado nutricional. En pacientes con disfunción muscular y pérdida de masa puede estar disminuido (< 21 kg/m^2)[39].

Impendaciometría. Es un procedimiento poco disponible en la práctica clínica diaria. Se suele utilizar en protocolos de investigación. El procedimiento es realizado mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna de bajo voltaje al cuerpo del individuo que actúa como conductor, obteniéndose de esta forma el contenido de agua y masa libre de grasa. Es muy específica para calcular la pérdida de masa muscular que se produce en algunos pacientes con EPOC[40].

Dinamometría. Es una exploración que se utiliza para medir la fuerza y otros parámetros (Potencia, Trabajo, Resistencia,...) de los diferentes grupos musculares (Piernas, Brazos, Columna,...)[41].

Pruebas de imagen. A través de la TAC o resonancia nuclear magnética de las extremidades se puede observar el volumen de masa muscular (fig. 4)[4].

Biopsia muscular. Los músculos de las extremidades son fácilmente accesibles y pueden ser biopsiados con

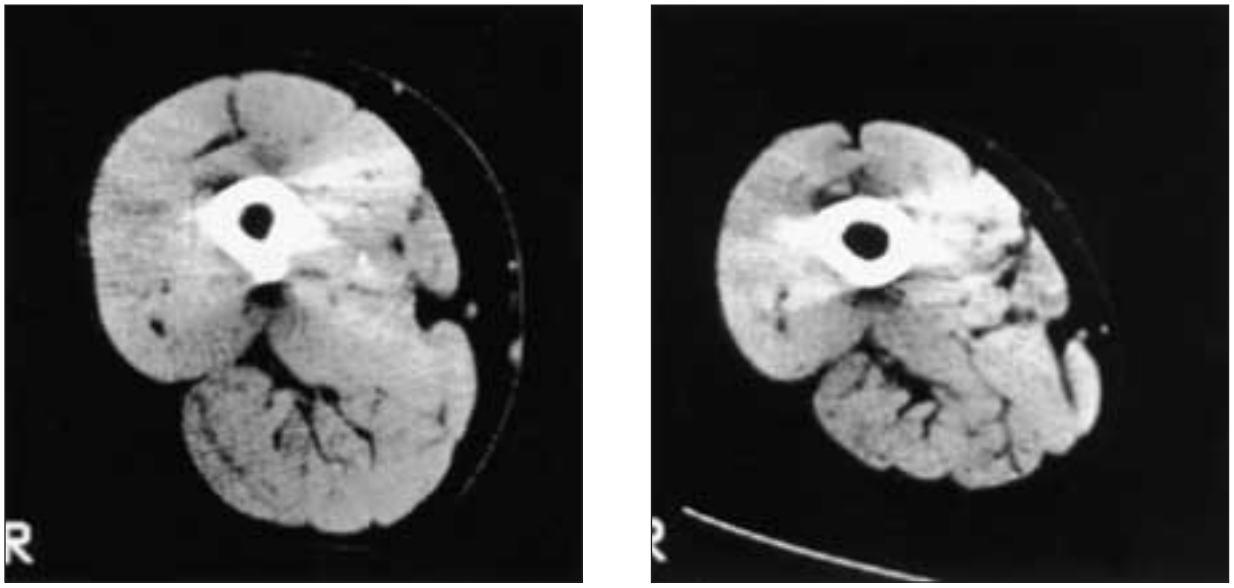

Fig. 4.—A la izquierda TAC del cuadríceps de un sujeto sano y a la derecha de un paciente con EPOC y disfunción muscular periférica. Obsérvese la disminución del área de masa muscular en el paciente con EPOC (Reproducido de Bernard y cols. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:629-634).

relativa facilidad. Sin embargo esta prueba sólo se utiliza a nivel asistencial para descartar miopatías primarias. En estudios de investigación puede dar mucha información sobre el estado metabólico y estructural muscular[42, 43].

Implicaciones terapéuticas

Es muy importante tratar las alteraciones de los músculos periféricos de pacientes con EPOC ya que como se ha comentado anteriormente son factores importantes en la limitación al ejercicio, calidad de vida y supervivencia. Se dispone de varios sistemas: *(1)* Entreno físico (rehabilitación). Es bien conocido el efecto positivo de la rehabilitación en el músculo periférico. Hay varios estudios que demuestran sus efectos beneficiosos en la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC[44, 45]. Además se ha demostrado que la rehabilitación mejora la calidad de vida[46] y aunque no se ha demostrado todavía un impacto en la mortalidad es probable que en un futuro se llegue a esta conclusión al igual que en otras enfermedades crónicas[47]. El efecto positivo se basa por un lado en aumentar la masa muscular y por otro mejorar la oxigenación periférica con lo que no hay que aportar más O_2 a los tejidos sin necesidad de aumentar la frecuencia respiratoria que es lo que produce hiperinsuflación dinámica en estos pacientes[29]. Aunque en la EPOC todavía no se ha demostrado, en sujetos sanos[48] y en otras enfermedades crónicas[47] sí se ha demostrado un efecto antiinflamatorio del ejercicio que eventualmente puede disminuir el estado inflamatorio basal sistémico que presentan estos pacientes siendo un mecanismo que también puede mejorar la función muscular[5]. *(2)* Suplementos nutricionales. Se ha demostrado que con suplementos nutricionales orales o enterales entre 2 y 12 semanas puede conseguirse un aumento en el peso corporal aunque los resultados son modestos[29]. Los pacientes con EPOC que mejoran de peso después de este tratamiento presentan mejor pronóstico que los pacientes que no presentan dicha mejoría[38]. Tiene que tenerse en cuenta que el incremento en el peso que resulta del tratamiento con suplementos nutricionales es típicamente atribuible al aumento en la masa grasa sin impacto en la masa muscular. Por tanto, no es de extrañar que haya una mejoría escasa en la fuerza muscular después del tratamiento con estos suplementos. Es recomendable utilizar esta estrategia terapéutica conjuntamente con la rehabilitación y con fármacos[29]. *(3)* Fármacos anabolizantes. Estos fármacos aumentan la masa muscular especialmente cuando se combinan con entreno en sujetos sanos. Sin embargo, este efecto en pacientes con EPOC combinando tratamiento farmacológico y entreno es escaso[49]. *(4)* Oxigenoterapia. Aumenta la tolerancia al ejercicio y el metabolismo aeróbico a corto plazo aunque se desconoce si estos efectos se mantienen a largo plazo[50].

En resumen, debido a que la etiología de la disfunción muscular periférica en la EPOC es multifactorial se recomienda una estrategia terapéutica global[29].

Referencias

1. Celli BR, MacNee W, Agusti AG y cols.: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir* J 2004; 23:932-946.
2. Marchand E, Decramer M: Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):679-692.
3. Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, Sliwinski P: Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1637-1641.
4. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F: Peripheral muscle weakness in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
5. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X: Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(2):347-360.
6. Sauleda J, Maimo A: Musculos respiratorios; in: Agusti AGN, (ed): 1994. pp. 25-30.
7. Polkey MI, Kyroussis D, Hamengard C-H, Mills GH, Green M, Moxham J: Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1310-1317.
8. Grassino A, Clanton T: Respiratory muscle fatigue. *Sem Respir Med* 1991; 12:305-321.
9. Ninane V: "Intrinsic" PEEP(PEEPi): role of expiratory muscles. *Eur Respir J* 1997; 10:516-518.
10. Polkey MI, Green M, Moxham J: Measurament of respiratory muscle stregnth. *Thorax* 1995; 50:1131-1135.
11. Gray BA, Blalock JM: Interpretation of the A-a O2 difference in patients with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:4-8.
12. NHLBI Workshop Summary: Respiratory muscle fatigue: report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:474-480.
13. Gea J, Sauleda J, Orozco-Levi M, Aguar MC, Barreiro E, Broquetas JM: Función diafragmática durante el ejercicio en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(6):280-286.
14. Martyn JB, Moreno RH, Paré PD, Pardy RL: Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:919-923.
15. Rochester DF: Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9:241-261.
16. Nici L: Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):693-704.
17. Bauerle O, Chrusch CA, Younes M: Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):57-68.
18. Marin JM, Hussain SN, Gibbons WJ, Polverino M, Levy RD, Cosio MG: Relationship of resting lung mechanics and exercise pattern of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1993; 104(3):705-711.
19. Montes de OM, Celli BR: Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):880-885.
20. Nava S, Fuccella LM, Viglianti B: Physiological effects of intravenous fructose 1.6-diphosphate on diaphragmatic function in malnourished patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(4):203-208.
21. Palange P, Forte S, Felli A, Carlone S: Nutritional status and exercise perfomance in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48:543-545.
22. Grazzini M, Stendardi L, Rosi E, Scano G: Pharmacological treatment of exercise dyspnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(1):43-47.
23. Martínez FJ, Montes de Oca M, Whte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR: Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation,and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1984-1990.

24. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P: The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest* 2005; 128(5):3177-3182.
25. Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, Confalonieri M, Rampulla C: Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(3):249-254.
26. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F: Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10):1467-1474.
27. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F: Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(10):1467-1474.
28. Sauleda J, García-Palmer FJ, Wiesner R, Tarraga S, Harting I, Tomás P, Gómez C, Saus C, Palou A, Agustí AGN: Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5):1413-1417.
29. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Casaburi R: Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21(4):665-677.
30. Killian KJ: Limitation to muscular activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24(1):6-7.
31. Wang XN, Williams TJ, McKennna MJ, Li JL, Fraser SF, Side EA, Snell GI, Walters EH, Carey MF: Skeletal muscle oxidative capacity, fiber type, and metabolites after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:57-63.
32. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, González de Suso JM, Vilaro J, Barberá JA, Polo MF, Argilés JM, Fernández-Checa JC, Roca J: Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7):1114-1118.
33. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, Leblanc P, Janvier R: Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:288-293.
34. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K: Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9-18.
35. Hernández N, Orozco-Levi M, Belalcázar V, Pasto M, Minguella J, Broquetas JM, Gea J: Dual morphometrical changes of the deltoid muscle in patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 134(3):219-229.
36. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL: Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47(2):70-75.
37. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G: Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10(2):417-423.
38. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF: Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1791-1797.
39. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de OM, Méndez RA, Pinto P, V, Cabral HJ: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012.
40. Baarends EM, Marken Lichtenbelt WD, Wouters EF, Schols AM: Body-water compartments measured by bio-electrical impedance spectroscopy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1998; 17(1):15-22.
41. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF: Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3):733-738.
42. Dubowitz V, Brooke MH: The procedure of muscle biopsy; in: Dubowitz V, Brooke MH, (eds): Muscle biopsy: a modern approach. London, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973, pp 5-19.
43. Maltais F, Leblanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Belanger M, Breton MJ, Jobin J: Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55(10):848-853.
44. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D: Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1248-1253.
45. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348(9035):1115-1119.
46. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M: Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
47. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Brit Med J* 2004; 328(7433):189.
48. Das UN: Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition* 2004; 20(3):323-326.
49. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, Jardim JR: The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114(1):19-28.
50. Mannix ET, Boska MD, Galassetti P, Burton G, Manfredi F, Farber MO: Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by 31P-MRS. *J Appl Physiol* 1995; 78(6):2218-2227.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 76-83
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Enfoque terapéutico global de la disfunción muscular en la EPOC

J. Álvarez Hernández

Servicio de Endocrinologia y Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso progresivo que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y no totalmente reversible del flujo aéreo. Se trata de una enfermedad con una prevalencia creciente y un elevado coste socio-sanitario.

La desnutrición y la disfunción muscular son dos factores determinantes de la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad. Desde hace años se conoce la relación estrecha entre pérdida de peso o desnutrición y mortalidad. Hoy sabemos que la masa muscular es mejor predictor de supervivencia que el peso en pacientes con EPOC moderado o severo. Diversos factores están implicados en el desarrollo de la desnutrición y el deterioro de la estructura y la función muscular. Frenar el "wasting muscular" del paciente EPOC hace necesario diseñar estrategias terapéuticas integradas.

Los programas de cuidado y atención al paciente EPOC incluyen la asistencia multidisciplinar de las distintas áreas fundamentales en la evolución de la enfermedad. Las líneas generales abordan: Cese del tabaquismo; Tratamiento farmacológico; Oxigenoterapia; *Rehabilitación; Soporte Nutricional;* Cirugía; Sueño; Viajes; Periodos intercurrentes y los Cuidados paliativos.

La Rehabilitación Pulmonar (RP) debe ser entendida como parte de un programa multidisciplinar en el cuidado individualizado de cada paciente con EPOC que pretende optimizar su autonomía física y social.

El entrenamiento físico, la intervención psicosocial, la educación al paciente y grupos de apoyo de familiares y amigos, el cese del hábito tabáquico, la oxigenoterapia, la alimentación oral adecuada y el soporte nutricional forman parte de esta estrategia terapéutica que permite un abordaje integral de la disfunción muscular del paciente con EPOC.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:76-83)

Palabras clave: *Desnutrición. EPOC. Rehabilitación pulmonar. Soporte nutricional.*

Correspondencia: J. Álvarez Hernández
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid).
E-mail: julia.alvarez@telefonica.net

GLOBAL THERAPEUTIC APPROACH OF MUSCLE DYSFUNCTION IN COPD

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive condition characterized by the presence of chronic obstruction and incomplete airflow reversibility. It is a disease with increasing prevalence and high socio-sanitary cost.

Hyponutrition and muscle dysfunction are two determinant factors of clinical severity and disease prognosis. The close relationship between weight loss or hyponutrition and mortality has been known for several years. Today we know that muscle mass is better predictor than weight of survival in patients with moderate to severe COPD. Several factors are implicated in the development of hyponutrition and deterioration of muscle structure and function. Slowing "muscle wasting" in COPD patients requires designing new integrated therapeutic strategies.

Health care programs for COPD patients include multidisciplinary care of the main areas involved in the course of the disease. The main lines address: cigarette smoking cessation, pharmacotherapy, oxygen therapy, rehabilitation, nutritional support, surgery, travels, intercurrent periods, and palliative care.

Pulmonary rehabilitation (PR) should be seen as part of a multidisciplinary program in individualized care of each COPD patient, aiming at optimizing his/her physical and social autonomy.

Physical training, psychosocial intervention, patient education, and support groups for patients and relatives and friends, smoking cessation, oxygen therapy, appropriate oral feeding, and nutritional support are part of that therapeutic strategy allowing for an integral approach of muscle dysfunction in COPD patients.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:76-83)

Key words: *Hyponutrition. COPD. Pulmonary rehabilitation. Nutritional support.*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso progresivo que se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y no totalmente reversible del flujo aéreo. Se define por criterios clínicos y la confirmación diagnóstica se realiza mediante espirometría (tabla I). Aunque se trata de una patología que afecta a los pulmones se deben destacar la importancia de las consecuencias sistémicas significativas.

El término EPOC engloba dos procesos, la bronquitis crónica y el enfisema, que en ocasiones pueden estar presentes en un mismo paciente siendo difícil identificar la contribución de cada una de las dos entidades en la evolución del paciente[1-3].

Para establecer el grado de severidad de la EPOC además hay que tener en cuenta los valores obtenidos en la espirometría, el grado de disnea, *la capacidad física para el ejercicio, el índice de masa corporal (IMC)*, la presión arterial de oxígeno (PaO2), y la presencia de cor pulmonale.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para su desarrollo en todo el mundo. Otros factores importantes son una determinada predisposición genética, un estatus socieconómico bajo y estar expuestos a agentes irritantes y nocivos por motivos ocupacionales o laborales.

La prevalencia de EPOC es creciente en USA, el estudio NHANES III, estimó que la presentaban un 14,2% de los varones blancos fumadores, un 6,9% de los ex fumadores y un 3,3% de los nunca habían fumado. En las mujeres blancas la limitación del flujo aéreo se cifró en un 13,6%, 6,8% y 3,1% en fumadoras, exfumadoras, en las que nunca habían fumado respectivamente. En USA y Europa constituye la cuarta causa de muerte, habiendo doblado las cifras de mortalidad en los últimos 20 años en el grupo de mujeres afectadas[4]. En España un 9,1% de la población entre 40-69 años presenta EPOC, llegando al 40% entre los fumadores de > 30 cigarrillos / día y sólo el 22% de los identificados como tales, habían sido diagnosticados previamente[5].

En definitiva se trata de una enfermedad con prevalencia creciente y un elevado coste socio-sanitario, que durante las exacerbaciones eleva su coste consumiendo 50-75% más de los recursos habituales[6].

El abordaje terapéutico de esta patología exige una integración multidisciplar que se ocupe del cuidado integral del pacientes con EPOC en situación estable y ante eventos intercurrentes. Las líneas generales de actuación abordan:

- Cese del tabaquismo.
- Tratamiento farmacológico
- Oxigenoterapia
- *Rehabilitación*
- *Soporte Nutricional*
- Cirugía
- Sueño
- Viajes
- Periodos intercurrentes
- Cuidados paliativos.

Tabla I
Criterios diagnósticos de EPOC

Criterios de sospecha diagnóstica

1. Tos crónica (en general productiva y de predominio matutino)
2. Expectoración ó
3. Diseña (progresiva a lo largo de la evolución) ó
4. Historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad (cigarrillos, polución atmosférica o laboral).

Criterios de confirmación diagnóstica mediante la realización de espirometría

1. Pacientes en Riesgo: pacientes con exposición a polución o fumadores, con tos esputo o diseña y con historia familiar de enfermedad respiratoria. FEV1 / FVC > 0,7 postbroncodilatador ; FEV1 > 80%
2. EPOC Leve : FEV1 / FVC ≥0,7 postbroncodilatador ; FEV 1 ≥80%
3. EPOC Moderada: FEV1 / FVC ≤0,7 postbroncodilatador; FEV 1 entre 50-80% del valor de referencia
4. EPOC Grave: FEV1 / FVC ≤0,7 postbroncodilatador; FEV 1 entre 30-50% del valor de referencia
5. EPOC muy Grave: FEV1 / FVC ≤ 0,7 postbroncodilatador, FEV1 < 30% del valor de referencia

La depleción nutricional ha sido asociada con el desarrollo de alteraciones del sistema inmune y disminución funcional de algunos órganos y sistemas. El sistema pulmonar y el sistema musculoesquelético son también buenos ejemplos de la misma, sin embargo hasta ahora no se ha prestado demasiada atención al binomio nutrición-disfunción muscular en la enfermedad pulmonar principal objetivo de esta revisión.

Nutrición y disfunción muscular

La desnutrición es común entre los pacientes con EPOC. Se han comunicado pérdidas crónicas de peso, valores bajos de IMC, y alteraciones en los parámetros bioquímicos tanto en pacientes estables como en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda[7]. La prevalencia de desnutrición comunicada varía entre un 19% y un 74% dependiendo de si el paciente está hospitalizado y del grado de severidad de la enfermedad[8].

Una disminución en la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios está asociada con una disminución en el índice de masa corporal[9]. Sin embargo, no está clara la relación entre las medidas del estado nutricional y la limitación del flujo aéreo. La pérdida de peso progresiva que conduce a desnutrición esta asociada con la disminución en la capacidad de difusión y se ha observado más frecuentemente entre los pacientes enfisematosos que en los pacientes con bronquitis crónica.

En la desnutrición se produce una atrofia de las fibras de los músculos respiratorios tanto inspiratorios como espiratorios, con afectación especial del diafragma, cuyo peso y espesor disminuye, lo cual quiere decir que afecta más la musculatura inspiratoria. Durante la inspiración el diafragma triplica la oxidación de aminoácidos de cadena ramificada, aumentando los niveles de glutamina y alanina para la gluconeogénesis, lo que se acompaña de alteración en los niveles de lactato/ / piruvato y ATP / ADP a nivel de fibra muscular, que contribuyen a la presencia de fatiga muscular precoz. La desnutrición determina un aumento de la fatiga de la musculatura respiratoria por un triple mecanismo: menor disponibilidad de reservas energéticas a nivel del propio músculo, descenso de la fuerza generable y dificultades para la adaptación a la relación fuerza-longitud en relación con los volúmenes pulmonares[10].

Se sabe que la fuerza muscular disminuye en un 30%-40% entre los 30 y los 80 años. La disminución de la resistencia muscular se correlaciona con la disminución de la masa muscular. La masa muscular disminuye un 25%-30% entre los 60 y 70 años. Esto puede deberse a una reducción en las áreas musculares con atrofia de las fibras tipo II o pérdida de fibras musculares remodelando las unidades motoras. Estos cambios descritos con la edad hacen difícil interpretar la participación de la propia enfermedad o de la edad en la disfunción muscular de los pacientes con EPOC.

Se han descrito diferencias sustanciales en la pérdida de peso y en la composición corporal entre pacientes con enfisema y con bronquitis crónica. En el 20% pacientes con EPOC moderado-severo clínicamente estables, no hospitalizados, se ha encontrado depleción de la Masa Libre de Grasa (MLG), siendo un 35% de estos elegidos para rehabilitación[11, 12].

Pérdidas de MLG significativas se han relacionado con deterioro del músculo esquelético y la capacidad de ejercicio. La pérdida de peso también afecta a músculos como el diafragma deprimiendo su capacidad contráctil. Las consecuencias funcionales del deterioro nutricional y especialmente de la depleción de la MLG se reflejan en un deterioro del estado de salud del paciente[13].

Desde hace años se conoce la relación estrecha entre pérdida de peso o desnutrición y mortalidad. Recientemente se ha sugerido que la masa muscular es mejor predictor de supervivencia que el peso en pacientes con EPOC moderado o severo[14].

La pérdida de peso y especialmente la pérdida de masa grasa (MG), ocurre cuando el gasto energético excede a la ingesta del individuo. En contraste con la disminución de gasto energético, que ocurre como mecanismo de adaptación al ayuno, algunos pacientes con EPOC presentan un claro aumento de requerimientos asociado a una moderada respuesta inflamatoria con aumento del recambio proteico, que como consecuencia ven afectados su apetito, la ingesta diaria y sufren pérdida de peso[15, 16]. Por otro lado, no podemos olvidar que el aumento de la ruptura muscular es la clave para el desarrollo de la consunción muscular. Este proceso de "caquexia muscular"puede ser considerado como el resultado de una interacción de factores sistémicos incluyendo la inflamación, el estrés oxidativo, los factores de crecimiento, que podrían actuar sinérgicamente contribuyendo al disbalance muscular[17].

Tabla II
Factores implicados en la desnutrición de los pacientes EPOC

1. Aumento del Gasto Energético en Reposo.
2. Respuesta Sistémica Inflamatoria.
3. Exacerbaciones agudas.
4. Efecto térmico de algunos fármacos (corticoides) y de comidas abundantes.

Por todo esto debemos considerar que la desnutrición en los pacientes con EPOC es multifactorial (tabla II). Las alteraciones del gasto energético en reposo (GER) han sido descritas en pacientes con EPOC y pérdida de peso, existiendo diferencias significativas cuando se comparaba los hallazgos con los pacientes estables adecuadamente nutridos. Las diferencias se relacionan con un aumento del consumo de O2 como mayor coste respiratorio en los pacientes con EPOC desnutridos (4,28 ± 0,08 mLO2/L *vs* 2,62 ± 1,07 mLO2/L en los EPOC normo nutridos y 1,23 ± 0,51 en sujetos control bien nutridos) lo que en definitiva es una alteración de la respuesta adaptativa habitual de disminución del GER ante la pérdida de peso[18]. Se ha sugerido que la desnutrición está relacionada con un deterioro del intercambio gaseoso y la incapacidad para aumentar la respuesta cardíaca durante el estrés, no permitiendo un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos. Además, se sabe que las citoquinas, especialmente el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) en los pacientes con EPOC y pérdida de peso contribuye a producir alteraciones del gasto energético, que se agravan en las exacerbaciones de la enfermedad por la falta de control de la respuesta inflamatoria sistémica[8].

Además la termogénesis inducida por la dieta (TID) podrían aumentar el gasto energético de estos pacientes por reducir la eficiencia de la utilización de nutrientes por la energía requerida para la respiración. Aunque esta es una apreciación controvertida a la luz de los estudios publicados con cifras de TID de un 14% - 20% superior en los pacientes desnutridos con EPOC frente a estudios similares que no encuentran diferencias significativas[19, 20, 8].

Por último, considero interesante recordar que los corticoides, fármaco de uso habitual en esta población de pacientes, puede alterar la composición corporal, la capacidad funcional y la resistencia del músculo esquelético, así como promover el catabolismo proteico. Ha sido claramente demostrado como los esteroides inducen miopatía asociada a debilidad severa de los músculos esqueléticos periféricos. Biopsias del cuadríceps de

un paciente con EPOC comparadas con la de un individuo control sano así lo evidencian. Los corticoides pueden afectar la producción de proteinas contráctiles y el recambio de sustratos bioquímicos en el músculo esquelético. Parece que su efecto sobre el músculo es dosis dependiente[21].

Se recomienda por tanto hacer una evaluación nutricional en todos los pacientes diagnosticados de EPOC que no difiere de la que realizamos a otras poblaciones de pacientes.

Probablemente es la pérdida de peso involuntaria el signo clínico que nos alerta del posible deterioro nutricional. Las consecuencias funcionales de esta pérdida de peso en los pacientes con EPOC, como ya hemos comentado, se traducen en pérdida de masa muscular que podemos medir indirectamente valorando la MLG. Esta aproximación la podemos realizar midiendo parámetros antropométricos (perímetros y pliegues cutáneos) por bioimpedancia o por DEXA (Absorciometría Dual de Rayos X). La Bioimpedancia ha demostrado ser una técnica fácil, asequible y barata para realizar en el momento de la valoración de esta población. Los índices de MLG relativa como el IMLG (MLG en Kg • tabla II), pueden ser utilizados para establecer el punto de corte en la selección de candidatos a intervención en función del grado de depleción[22, 23].

Se consideran candidatos a intervención nutricional aquellos pacientes que presenten:

- IMC < 21 kg /m^2
- Pérdida involuntaria de peso : > 10% durante los últimos 6 meses o > 5% en el último mes.
- Depleción de MLG. Este punto en los pacientes con EPOC se establece en IMLG en mujeres < 15 y en varones > 16.

Rehabilitación pulmonar

La Rehabilitación Pulmonar (RP) debe ser entendida como parte de un programa multidisciplinar en el cuidado individualizado de cada paciente con EPOC que pretende optimizar su autonomía física y social. Esta terapia actúa sobre variables de la patología en cuestión modificando aspecto como la disnea, su capacidad de ejercicio físico, estado general de salud y la utilización de los servicios sanitarios. Se trata de un intervención comprensiva que incluye entrenamiento en el ejercicio, educación psicosocial con intervención de hábitos, terapia nutricional, evaluación de variables y promoción de periodos largos de adherencia al tratamiento.

Tabla III
Objetivos de la intervención nutricional en los pacientes con EPOC estables

1. Prevenir y corregir la desnutrición.
2. Optimizar la función pulmonar.
   - Mejorando función pulmonar.
   - Modulando el intercambio gaseoso.
   - Modulando los mediadores inflamatorios.
3. Mejorar la calidad de vida.

La RP debe indicarse en aquellos pacientes que presenten disnea y otros síntomas respiratorios, reducción de la tolerancia al ejercicio, restricción de actividades por su enfermedad o deterioro de su estado de salud.

La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) en su documento "Standards for the diagnosis and treatment of patientes with chronic obstructive pulmonary disease" revisan los estudios prospectivos, randomizados y controlados de rehabilitación pulmonar concluyendo que existe suficiente evidencia científica para asegurar que[24]:

- La RP mejora la disnea de esfuerzo y la que acompaña a las actividades cotidianas de la vida diaria.
- La RP mejora la habilidad para el ejercicio, favoreciendo una mejor respuesta con captaciones mejores de oxígeno, aumentando la distancia de paseo y mejorando la fuerza y la resistencia de los músculos periféricos y respiratorios.
- Los pacientes que realizan RP muestran una mejora en su apreciación de estado de salud general y específica respiratoria como muestran las respuestas del cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas (St. George's Respiratory Questionnaire).
- La RP ha demostrado ser coste-efectiva reportando beneficios adicionales al servicio de salud.
- Existen pocos datos para poder afirmar que la PR reduce la mortalidad, aunque un reciente estudio, con especial interés en la intervención nutricional, si ha permitido mejorar los ratios de mortalidad de estudios anteriores.
- A pesar de que la RP no altera la evolución natural de la EPOC (limitación del flujo aéreo y FEV1), sin embargo es capaz de mejorar los síntomas definitorios y que afectan directamente en su evolución a la calidad de los pacientes con EPOC.

Terapia antitabaco

En el proceso de RP uno de los primeros aspectos a controlar es el cese del hábito de fumar. Se considera que los fumadores obtiene similares beneficios que los no fumadores, cuando abandonan el hábito con los programas de RP.

El tabaquismo es una adicción y una enfermedad crónica considerada como una enfermedad primaria de gran interés para la Organización Mundial de la Salud (OMS). De todos es conocido como mantener el hábito tabáquico deteriora de forma progresiva y rápida la función pulmonar.

El tratamiento de la dependencia al tabaco requiere intervenciones específicas. Su abandono no sólo favorece la mejoría de los pacientes con EPOC, sino que interfiere en la evolución de enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis, la úlcera péptica y la osteopo-

rosis. Las estrategias propuestas para ayudar a los pacientes en el abandono del tabaco abarcan desde medidas institucionales (encareciendo el precio de los cigarrillos, estableciendo normativas que prohiban fumar, habilitando zonas prohibidas para fumadores etcétera), pasando por los programas formativos y educativos a enfermos y familiares con apoyo institucional médico y de terapeutas, recaptando pacientes que han abandonado y vuelto a fumar, hasta terapia farmacológica.

La terapia farmacológica esta limitada en gestantes y adolescentes. Existen dos niveles de fármacos de primera y segunda línea. Los primeros incluyen las distintas formas de reemplazar la nicotina (pastillas, parches, chicles, inhaladores, spray nasal) y el bupropion (antidepresivo), entre los segundos se manejan la clonidina, la nortriptilina.

Oxigenoterapia

Varios estudios han demostrado que la oxigenoterapia aumenta la capacidad de realizar ejercicio en los pacientes con EPOC porque mejoran la fracción de O2 inspirado.

Los mecanismos por los cuales la administración de Oxígeno mejora la respuesta muscular al ejercicio no es del todo conocida. La capacidad oxidativa muscular está claramente disminuida en los pacientes con EPOC, probablemente en relación a la incapacidad de hacer llegar suficiente oxígeno a nivel tisular. Los niveles de ATP de la fosforilación oxidativa están descendidos en estos pacientes durante el ejercicio. La suplementación de oxígeno revierte esta alteración y permite mejorar la oxidación en el tejido muscular durante el ejercicio. Tratamientos con oxigeno en periodos prolongados consiguen adaptaciones en la tolerancia al ejercicio, en los pacientes con EPOC sometidos a programas de entrenamiento continuado. La mejor oxigenación del tejido muscular facilita la progresión en el esfuerzo del esqueleto muscular entrenado[25].

Además la oxigenoterapia ha demostrado otros beneficios adicionales mejorando el apetito de los pacientes y los síntomas relacionados con la intolerancia digestiva facilitando también una respuesta nutricional positiva.

Entrenamiento

El entrenamiento es un componente esencial de la rehabilitación pulmonar. En general se debe realizar dos tipos de ejercicio: entrenamiento de resistencia (o aeróbico) y entrenamiento de fuerza.

Las estrategias más utilizadas son: pasear rutinariamente, caminar ligero, montar en bicicleta.

El entrenamiento de resistencia trabaja la actividad dinámica de los músculos largos, habitualmente 3 ó 4 veces por semana durante 20-30 minutos por sesión y con una intensidad de ≥50% del consumo máximo de oxígeno. Este tipo de ejercicio induce cambios estructurales y adaptaciones fisiológicas que mejoran la capacidad para una actividad más intensa. Existen pruebas indirectas que apoyan que la adaptación muscular con el entrenamiento reduce la producción de acidosis láctica y el CO2 durante el ejercicio en pacientes con EPOC, modifica la cinética de oxígeno tisular y mejora la resistencia del cuadríceps.

Al entrenamiento se incorporan además ejercicios para las extremidades superiores y parte del tronco para rentabilizar el esfuerzo respiratorio. No se ha establecido el tiempo ideal de entrenamiento, pero se ha propuesto en la mayoría de los programas sesiones de 30 minutos, entre 2 y 5 días a la semana durante 6-12 semanas. El efecto del entrenamiento sobre los síntomas (capacidad de ejercicio, disnea de esfuerzo) es dosis dependiente[26]. Muchos pacientes tienen dificultades para conseguir mantener ejercicios de alta intensidad de forma prolongada, por lo que algunos programas proponen periodos más cortos de este tipo de ejercicio, acompañados de periodos de descanso, lo que ha permitido también mejorar la disnea y la calidad de vida[27].

Diversos estudios que trabajan áreas musculares en brazos y piernas durante 8 semanas, han demostrado que pacientes con EPOC severo, aumentan la fuerza y la resistencia muscular de un 16% a un 40%, dependiendo del grupo muscular analizado.

El entrenamiento de fuerza se considera complementario al de resistencia en el programa de RP. Mientras se trabaja la resistencia en áreas musculares periféricas también se obtienen beneficios en los pacientes con EPOC con el entrenamiento de los músculos ventilatorios. Ha quedado firmemente confirmado que la mejora en la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios ofrece claras ventajas en los síntomas[28].

Educación

En todos los programas de RP la educación se considera un elemento clave. Se entiende que un enfermo educado en esta materia participa mejor del programa y se compromete, teniendo mayor adhesión al mismo, porque comprende mejor los cambios físicos y psicológicos que padece como paciente crónico.

En las sesiones educativas individuales y colectivas algunos programas incorporan estrategias para la respiración (respiración diafragmática, conservación de la energía, simplificación del trabajo etc.) y revisan aspectos éticos planteando las directivas anticipadas.

Aunque los beneficios de la RP en diferentes variables han sido claramente establecidos en varios estudios en periodos cortos, no se han confirmado en periodos largos mayores de dos años. La causa de esta falta de adherencia en periodos prolongados es posiblemente multifactorial. Sin embargo, creemos que a largo plazo juegan un papel importante los procesos de exa-

cerbaciones de la enfermedad post-rehabilitación. Se deberían incluir en los programas de RP estrategias para prolongar los periodos de adherencia.

Intervención psicosocial y de hábitos de comportamiento

Muchos de los pacientes con EPOC presentan depresión y ansiedad que contribuyen a su morbilidad. Los programas educacionales deben ayudar a identificar los problemas psicológicos y entrenar a los pacientes en herramientas para su control, como por ejemplo técnicas de relajación, control del pánico, reducción del estrés[29].

Parece recomendable la discusión en grupo de los problemas relacionados con la EPOC, limitaciones, síntomas etc. En los grupos podrían participar junto a los pacientes, sus familiares y amigos comprometidos.

Los pacientes sobre los que se sospeche patología psiquiátrica severa deberán ser remitidos a los profesiones apropiados.

Nutrición

Ya hemos comentado la importancia, que desde hace poco tiempo se le reconoce, al papel del deterioro nutricional en la mala evolución de la EPOC. Es por ello que mantener un adecuado estado nutricional es un objetivo fundamental en estos pacientes (tabla III).

Alimentación oral

La hipoxia comporta no sólo afectación muscular sino también afectación del tracto digestivo con la presencia de saciedad precoz, inflazón abdominal, contribuyendo al desarrollo de hiporexia. Recientemente se ha descrito alteración en la regulación de la leptina en estos pacientes, probablemente relacionada con la respuesta sistémica inflamatoria, lo que también podría contribuir a la pérdida de apetito[30]. El aumento del trabajo respiratorio y la desaturación que acompaña a la ingesta en ocasiones compromete el equilibrio nutricional, alterando la alimentación de estos pacientes deteriorados en su función respiratoria, haciéndola insuficiente. Por esto se recomienda como primera medida ofrecer a los pacientes alimentos cocinados sencillamente (a la plancha, cocidos, asados en su jugo etc.), de fácil masticación y digestibilidad, evitando las grasas para no prolongar el vaciamiento gástrico. Se ofrecerán en pequeñas cantidades a intervalos frecuentes (5-7 veces / día). Algunos autores sugieren a los pacientes preparar alimentos en pequeñas porciones y congelarlos ("cocina rápida") para los días en los que la disnea y la astenia les limita la fuerza y el interés para poder cocinar[31].

Nutrición artificial

Durante las últimas dos décadas han sido publicados estudios con resultados controvertidos de la respuesta, en la modificación de los parámetros antropométricos o la función respiratoria, de pacientes con EPOC sometidos a soporte nutricional. En ocasiones se ha llegado a describir que, cuando la nutrición comporta una restauración de la función muscular, otros aspectos de la composición corporal permanecen alterados.

Uno de los objetivos de la repleción nutricional pretende conseguir un aumento de la masa magra más que de la masa grasa. Un meta-análisis publicado en el año 2000, revisaba los resultados de 9 estudios de suplementación nutricional en pacientes con EPOC durante un periodo variable de al menos 2 semanas. Seis estudios fueron analizados por ser de calidad, reuniendo 277 pacientes. La evaluación de las medidas antropométricas, función pulmonar, fuerza muscular y capacidad funcional de ejercicio, mostró un efecto positivo, pequeño y homogéneo, en los grupos de pacientes pero sin significación estadística[32].

Se han barajado diferentes factores como responsables de esta falta de respuesta clínica a las medidas para la renutrición. Deben ser consideradas las alteraciones del metabolismo intermediario (elevación de proteínas reactante de fase aguda, receptores solubles de TNF) que pudieran presentar puntualmente los pacientes no respondedores que condicionarían un levado gasto energético. Aunque mayoritariamente algunos autores piensan que estos resultados, algo decepcionantes, puedan deberse a la falta de integración de los programas de renutrición en los programas simultáneos de rehabilitación muscular, y a la variedad en los criterios utilizados para establecer los requerimientos energéticos y la selección de macronutrientes[33, 34].

Por esto probablemente las dos preguntas más importantes en la actualidad al definir la pauta nutricional de un paciente con EPOC es ¿cuánta energía necesita? ¿es necesario definir una determinada distribución de macronutrientes? ¿cuánto tiempo se debe mantener?

La calorimetría indirecta es el método más adecuado para medir los requerimientos calóricos de los pacientes con EPOC. Sin embargo, no es ésta una técnica al alcance de todos los clínicos, por esto en la práctica diaria se recurre a estimar los requerimientos energéticos mediante la aplicación de índices de estrés a ecuaciones predictivas como Harris-Benedict; Fick, Ireto-Jones etc. La mayoría de los autores establecen que lo más apropiado sería utilizar la ecuación de Harris –Benedict aplicando un índice de estrés de 1,25 – 1,5 (20–30 kcal/Kg/d). Los estudios de los últimos 10 años han demostrado que es esencial evitar la "hipernutrición", siendo este el concepto esencial a la hora de manejar el soporte nutricional de estos pacientes.

A pesar de la influencia de las distintas cargas de macronutrientes en el cociente respiratorio, y de los primeros intentos de justificar el uso de fórmulas ricas

en grasas *versus* hidratos de carbono para mejorar el cociente respiratorio, los estudios clínicos han demostrado que lo importante es evitar la sobrecarga calórica, o lo que podría entenderse como, la sobrecarga de uno u otro macronutriente. Esta circunstancia desmitifica la premisa establecida desde hace años en este sentido haciéndose siempre aconsejable el abordaje individual de cada paciente en cada situación clínica.

En los pacientes que precisan ventilación mecánica se recomienda que el aporte de hidratos de carbono sea de un 50%-70% y el de grasas entre un 50%-30% de los requerimientos energéticos. La infusión de glucosa no debe superar los 4 g/kg/d, aportes mayores a 5 mg/kg /min aumentan claramente la VCO2 dificultando la desconexión del respirador. El aporte de grasa no debe superar 1-1,5 g/kg/d (30-50 mg/kg/h), la rápida administración intravenosa (3 mg/kg/min) puede originar un aumento significativo de la resistencia vascular pulmonar, sobre todo en situación de fallo respiratorio agudo. Los lípidos juegan un papel importante en la estructura de la membrana celular, oxidación y transporte de colesterol y generación de eicosanoides. Las fórmulas convencionales contienen alto contenido en n-6, que es el precursor de la PGE2 y otros eicosanoides del ácido araquidónico. Recientes estudios han demostrado que los n-3 pueden reducir la severidad de la inflamación, alterando la disponibilidad del ácido araquidónico en los fosfolípidos de los tejidos[10].

A pesar de que se han descrito modificaciones en el patrón de aminoácidos en los pacientes con EPOC severo desnutridos no hay evidencia científica de que un aporte específico de Aas tenga benéficos significativos.

Los primeros estudios clínicos realizados sobre intervención nutricional se realizaron en periodos muy cortos de tiempo lo que limita su interpretación. El uso de nutrición parenteral total (NPT) durante 2 semanas, en pacientes con EPOC inestables, durante un ingreso hospitalario, demostró ganancia de peso, balance nitrogenado positivo y mejoría en la función muscular[31, 32]. Los tiempos de suplementación oral establecidos en los estudios han sido muy variables.

Parece que las últimas evidencias publicadas obtienen resultados razonablemente mejores al plantear la suplementación oral en pacientes EPOC con desnutrición considerando que los aportes de energía totales deben calcularse como un 1,3 x GER (Gasto Energético en Reposo), la fórmula utilizada debe ser hiperproteica (1,5 g /kg/d), el reparto de macronutrientes equilibrado no realizando en ningún caso una sobrecarga de hidratos de carbono, enriquecido en antioxidantes. El suplemento se debe administrar al menos 8 semanas, integrado en un programa de RP, recordando así mismo que el efecto farmacológico de los corticoides puede atenuar la respuesta de la repleción nutricional[34, 35].

En definitiva, es fundamental que a todo paciente con EPOC se le realice sistemáticamente una valoración de su estado nutricional y se decida optimizar sus cuidados nutricionales de forma individualizada atendiendo las necesidades de cada paciente y la situación clínica concreta en la que se encuentra. En ocasiones bastarán con los consejos y la educación alimentaria o la suplementación, pero probablemente en situaciones de desnutrición más graves o de incapacidad de alimentarse con alimentos naturales será necesario utilizar diferentes procedimientos de nutrición artificial (nutrición enteral o parenteral). Ya hemos comentado algunos aspectos sobre la definición de las fórmulas enterales o mezclas parenterales a utilizar en párrafos anteriores. En cuanto a las indicaciones, cuidados y complicaciones de estos dos procedimientos decir que atienden a las mismas consideraciones que para la población general.

Referencias

1. American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: a statement by Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768.
2. Snider GL, Kleinnerman J, Thurbeck WN, Bengali ZK: The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182-185.
3. Celli BR, MacNee W and committee members: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir* J 2004; 23:932-946.
4. Mannino DM, Homa Dm, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC: Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR* 2002; 51:1-16.
5. Grupo MBE Galicia. Núñez M, Penin S, M S: EPOC, Guías Clínicas 2004. www.fisterra.com
6. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA: The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117:5S-9S.
7. Schols A, Mostert R, Soeters ???? y cols.: Inventory of nutritional status in patients with COPD. Chest 1989; 96:247-249.
8. Hogg J, Klapolz A, Reid-Hector J: Pulmonary disease. En: The Science and Practice of Nutrition Support. A Case – Based Core Curriculum. ASPEN ed. USA 2002. pp: 491-516
9. Aroa NS, Rochester DF: Effect of body weight and musculariry on human diaphragm muscle mass, thickness and area. *J Appl Physiol* 982; 52 (1):64-70.
10. García de Lorenzo A, Pérez de la Cruz A, Jiménez FJ: Nutrición en las patologías del aparato respiratorio. En: Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica tomo IV. Gil A ed. Madrid, 2005; 1067-1091.
11. Engelen MPKJ, Schold AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wounters EF: Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur Respir* J 1994; 7:1793-1797.
12. Schols ANWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wounters EF: Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-1156.
13. Mostert RM, Goris A, Weling-Scheepers C, Wounters EF, Schols AM: Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94:859-867.
14. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y y cols.: Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortlity than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813.
15. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer-Quaendvlieg FCM, Wounters EF. Prevalence of elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:396-401.

16. Engelen MPKJ, Deutz NEP, Wounters EFM, Schols AMEJ: Enhancs levels of whole body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Car Med* 2000; 162:1488-1492.
17. Debigaré R, Maltais F: Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 164:1712-1717.
18. Donahoe M, Rogers R, Wilson D y cols.: Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:385-391.
19. Hugli O, Frascarolo P, Schutz Y y cols.: Diet - induced termogénesis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1479-1483.
20. Goldstein S, Askanazi J Weissman C y cols.: Energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 91:222-224.
21. Weiner P, Azgad Y, Weiner M: The effect of corticosteroids on inspiratory muscle performance in humans. *Chest* 1993; 104:1788-1791.
22. Steineer MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MDL: Bedside methods *versus* dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in EPOC. *Eur Respi* J 2002; 19:626-631.
23. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Heidendal GAK, Wounters EFM: Dual-energy X-ray absortiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1298-1303.
24. American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS):"Standards fro the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease". www.ersnet.org/lrPresentations/copd/files/main/contenu/pages/full_text.pdf
25. A Statement of American Thoracic Society and European Respiratory Society: Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:S1-S40.
26. Casaburi R, Patessio A, Iolo F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K: Reductions in exercice lactic acidosis and ventilation as a result of exercice training in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:9-18.
27. Coppoolse R, Schols AMWJ, Baarends EM y cols.: Interval *versus* continuous training in patients with severe COPD: a randomised clinical trial. *Eur Respir J* 1999; 14:258-263.
28. Lotters F, Van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R: Effects controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002: 20:570-576.
29. Renfroe KL: Effect of progressive relaxation on dyspnea and state anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 1988; 17:408-413.
30. Schols AM: Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:110-115.
31. Scullion JE: NICEguidelines: the management, treatment and care of COPD. *Br J Nurs* 2004; 13(18):1100-1103.
32. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y y cols.: Nutritional support for individuals with COPD: a meta-anaylisis. *Chest* 2000; 117:672-678.
33. Planas M, Burgos R: Nutrición e insuficiencia respiratoria. *Nutr Hosp* 2000; 15:93-100.
34. Creutzberg EC, Wounters EFM, Mostert R, Weling-Scheepers CAPM, Schols AMWJ: Efficacy of Nutritional Supplementation Therapy in Depleted Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrition* 2003; 19:120-17.
35. Planas M, Álvarez J, García Peris P y cols.: Nutritional support and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Clin Nutr* 2005; 24:433-441.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 84-93
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

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 años[1]. 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 agresivos[2], 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 2,6[6]. 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 caquécticos 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 O_2[6]. 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 caquécticos 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 habitual[8-11]. 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 tejido[14]. Lo anterior puede aclarar las limitaciones para el ejercicio que presentan los pacientes con ICC funcionalmente deteriorados con limitación del aflujo 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 aislada[15]. 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 asi 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 gasto[19]. 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 derecha[18].

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 O_2 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 ICC[20]. 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 pacientes[21]. Sin embargo, pese a todo ello y como no cabía esperar, el incremento de la ingesta de nutrientes no revierte la CQ en estos pacientes[10]; 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 secundariamente 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 ventricular[10].

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 ICC[22] y se asocian entre sí[23]. 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 CQ[21].

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 observado[21]. El incremento de los niveles de renina y aldosterona[21] y secundariamente de angiotensina II pueden justificar también la fibrosis de células musculares lisas y la reducción de IGF-1 circulante, datos observados en roedores[27], aunque cambios hormonales similares también se han descrito en adultos con enfermedad cardíaca congénita[28]. 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 secundaria[29]. 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 diurético[30].

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 previa[21]. 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 ICC[31]. 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 ICC[18]. 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 pacientes[32].

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 reperfusión, 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 plasma[33]. 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 vida[34]. De interés en el estudio citado[33], los pacientes tuvieron valores elevados para receptores solubles TNF-R_1 y TNF-R_2 que aumentaban según el mayor grado de clase funcional, siendo conocido que estos receptores modulan el efecto inotropo 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 reposo[36]. 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 traslocación bacteriana, endotoxinemia y activación de citoquinas. Ya se comentó la reducción la endotoxinas en pacientes tras tratamiento diurético[30]; junto a ello se han observado incremento de la sensibilidad a lipopolisacáridos (LPS) en monocitos sanguíneos de pacientes con ICC sin edemas[37]; 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 GI[38], 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 ICC[41]. 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 mejoría de la perfusión intestinal con agentes del tipo de los IECA, que reducirían la lesión de la mucosa intestinal[36].

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 congénita[36]. 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 heces[44]. 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 O_2 y de CO_2. 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 glucolisis 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.er 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 hereditarios[14].

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:

$$PCr + ADP + H^+ \rightarrow ATP + Cr;$$

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:

$$ADP + P_i \rightarrow ATP;$$

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 intrínsecas[9]. Se ha descrito en ellos una miopatía con reducción en las fibras musculares esqueléticas resistentes al cansancio, fibras lentas oxidativas tipo I, cambiando hacia la 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 interaccionan 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 apoptosis[19]. 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 muscular[47]. 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 citoquinas[48], conociéndose como la NOS elevada puede causar sarcopenia en estos pacientes[49].

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-2002[50] 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 citadas[8-11]. 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 CQ[11]. 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 conseguir[18]. 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 son[18]:

- 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 nasoentérica 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 hemodinámico[51].

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 ejercicio[52]. 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 neurohormonales[53], 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-III[54]; 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 CQ[8], presentando los pacientes con CQ mayor ganancia de peso, respecto de ICC sin CQ, tras tratamiento con carvedilol o metoprolol[55]. 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 máximas[56]. 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 músculo[57]. Por otro lado se ha descrito que los IECA disminuyen la pérdida progresiva de fuerza en el músculo en ancianas hipertensas sin ICC[58].

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 3º, previniera el daño mitocondrial[59]. 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 inmune 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 AMª: 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 potencial 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 pahogenesis, 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 falilure. *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 idiophatic 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 atrogin-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 pacientes 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, Leverve X: Metabolic and nutritional disorders in cardiac caquexia. *Nutrition* 2001; 17:756-760.
52. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A y cols.: Skeketal 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 perfomance, 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 strenght 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 strenght 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 (supp I): 181-186.

NUTRICION HOSPITALARIA

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL.
ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION.
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACION LATINO AMERICANA DE NUTRICION PARENTERAL Y ENTERAL.
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACION ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICION, ALIMENTACION Y DIETÉTICA

Director: J. M. Culebras Fernández.
Redactor Jefe: A. García de Lorenzo.

Esta publicación recoge revisiones y trabajos originales, experimentales o clínicos, relacionados con el vasto campo de la nutrición. Su número extraordinario, dedicado a la reunión o Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, presenta en sus páginas los avances más importantes en este campo.

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpa Medica), MEDLINE, (Index Medicus), Chemical Abstracts, Indice Médico Español, preIBECS, IBECS, ScIELO, SENIOR, Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration

PUBLICACIONES PERIODICAS

BOLETIN DE SUSCRIPCION 2006

Si desea suscribirse a la revista NUTRICION HOSPITALARIA, llame a este teléfono

☎ 915 420 955

Nombre y apellidos .....

Dirección ..... n.º ..... piso ..... Teléf. .....

Población ..... D. P. ..... Provincia .....

CIF/DNI ..... Fax .....

Deseo suscribirme a la revista NUTRICION HOSPITALARIA (año 2006) al precio de:

☐ **Profesional 86,20** € ☐ **Instituciones 128,35** €

Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío.

Forma de pago: Cheque nominal adjunto ☐

Con cargo a mi tarjeta de crédito: VISA ☐ AMERICAN EXPRESS ☐

Número ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ Fecha de caducidad __/__

..... de ..... de 2006

Atentamente, (firma del titular)

Envíe este cupón a GRUPO AULA MEDICA®, S.L., Paseo del Pintor Rosales, 26. 28008 MADRID. Tel.: 915 420 955. Para mayor comodidad, mándelo por **Fax 915 595 172.**

AULA MEDICA EDICIONES

suscripciones@grupoaulamedica.com

Para mayor comodidad, envíe el boletín de suscripción por FAX: 915 595 172

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 96-103
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Fisiopatología de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

A. García de Lorenzo*, E. Vilas** y J. A. Rodríguez Montes***

**Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. **Servicio de Anestesia-Reanimación. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Complexo-Xeral-Cíes. ***Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid.*

Resumen

Objetivo: **Analizar las causas y manifestaciones de la debilidad muscular que desarrollan los pacientes críticos durante su estancia en la UCI y revisar la bibliografía.** ***Desarrollo:*** **A principios de los años 80 se describió en pacientes críticos sépticos una polineuropatía axonal mixta que clínicamente se caracterizaba por una debilidad muscular de intensidad variable que en su vertiente más grave producía tetraplejia y/o dependencia del ventilador. Casi paralelamente se describió la miopatía aguda de los cuidados intensivos en pacientes asmáticos que eran ingresados en la UCI por exacerbación de su enfermedad. Con posterioridad se observó que esta miopatía se presentaba también en pacientes trasplantados, sépticos o quemados. Hay autores que consideran a la miopatía aguda de los cuidados intensivos como la primera causa de debilidad muscular en la UCI.**

Conclusiones: **En este artículo se describen la clínica, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía del paciente crítico y de la miopatía aguda de los cuidados intensivos. Los dos cuadros clínicos son diferenciables en muchas ocasiones, siendo de gran ayuda los estudios neurofisiológicos y eventualmente la biopsia muscular. Aunque algunos autores prefieren englobar estas entidades bajo el nombre de polineuromiopatía, proponemos la denominación general de Síndrome Neuromuscular Agudo en el paciente crítico término más descriptivo, que no presupone un mecanismo ni una etiología única.**

(*Nutr Hosp* 2006, 21:96-103)

Palabras clave: *Bloqueo neuromuscular prolongado. Cuidados intensivos. Debilidad muscular. Miopatía. Paciente crítico. Polineuropatía.*

PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS IN THE CRITICALLY ILL PATIENT

Abstract

Objective: to analyze the causes and manifestations of muscle weakness that critically ill patients develop during their staying at the ICU, and literature review. Development: in the early 1980s, a mixed axonal polyneuropathy was described in septic critically ill patients, which clinically manifested by muscle weakness of variable severity, leading to quadriplegia and/or ventilator dependency in its most severe presentation. Almost at the same time, an acute intensive care myopathy was described in asthmatic patients admitted to the ICU for asthma exacerbation. Later on, this myopathy was also observed in transplanted, septic, or burnt patients. Several authors consider acute intensive care myopathy as the main cause of muscle weakness in the ICU. Conclusions: in this article, we describe the clinical presentation, etiopathogenesis, diagnosis, and treatment of polyneuropathy of the critically ill patient and of acute intensive care myopathy. Both clinical pictures may be differentiated, with neurophysiological studies and eventually muscle biopsy being of great help. Although some authors rather include these conditions under the name of polyneuromyopathy, we propose the general denomination of Acute Neuromuscular Syndrome of the Critically Ill Patient, a more descriptive term no presupposing a single mechanism or etiology.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:96-103)

Key words: *Prolonged neuromuscular blockade. Intensive care. Muscle weakness. Myopathy. Critically ill patient. Polyneuropathy.*

Correspondencia: A. García-de-Lorenzo
Nuria, 80-A 3º-4ª
28034 Madrid
E-mail: agdl@telefonica.net

Introducción

Entre las causas de debilidad muscular de los pacientes ingresados en la UCI, se distinguen dos grandes grupos (tabla I)[1]. En el primero, la debilidad muscular aparece antes del ingreso en UCI y es posible identificar una causa conocida (miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré (SGB) o Síndrome de Lambert-Eaton). En el segundo grupo, la debilidad muscular se adquiere en la UCI, en pacientes sin enfermedad neuromuscular previa, siendo secundaria a la gravedad de la enfermedad que originó su ingreso en esta unidad y/o al tratamiento empleado.

El objetivo de este artículo es revisar este segundo grupo, que denominamos "Síndrome neuromuscular adquirido del paciente crítico" (SNAPC).

Dentro del SNAPC se distinguen varios subtipos:

1. Polineuropatía del paciente crítico (PPC).
   1.1. Variante motora de la PPC.
2. Miopatía cuadripléjica aguda o Miopatía aguda de los cuidados intensivos[2]:
   2.1. Miopatía del paciente crítico.
   2.2. Miopatía con pérdida de filamentos de miosina.
   2.3. Necrosis muscular aguda.
3. Bloqueo neuromuscular prolongado.
4. Una combinación de los cuadros clínicos anteriores.

La incidencia del SNAPC no es bien conocida. Se estima que aparece en un 50 a un 70% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados críticos que desarrollan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)[3,4]. Esta variabilidad puede explicarse según el tipo de paciente que se estudie y/o el momento en que se realiza el estudio.

No está claro si la presencia del SNAPC aumenta la mortalidad en el paciente crítico. Sin embargo, conlleva una gran morbilidad; retrasa el alta en las unidades de cuidados críticos, el alta hospitalaria y, una vez en su domicilio, la calidad de vida de estos pacientes es inferior a la de los enfermos que no desarrollan este síndrome[5,6]. La mayoría se recuperan totalmente, en un tiempo que oscila entre unos meses y un año, en rela-

Tabla I

Diagnóstco diferencial de debilidad muscular en el paciente crítico. Modificada de: Bolton CF, Young GB[1]

Debilidad antes del ingreso en cuidados críticos	*Debilidad después del ingreso en cuidados críticos*
Enfermedades de la médula espinal	
Mielopatía traumática.	
Compresión medular aguda (infecciosa, neoplásica).	
Mielitis transversa aguda.	
Isquemia aguda.	
Enfermedad de la motoneurona	
Polineuropatía aguda	
Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	Polineuropatía del paciente crítico (PPC)
Forma axonal de SGB	Variante motora de la PPC
Neuropatía aguda motora y sensitiva	
Neuropatía aguda axonal motora	
Síndrome de Miller-Fisher	
Polineuropatía crónica	
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica	Polineuropatía crónica más sepsis
Polineuropatía diabética (y otras etiologías)	
Defectos de la transmisión neuromuscular	
Miastenia gravis	Bloqueo neuromuscular prolongado
Síndrome de Lambert-Eaton	
Hipocalcemia	
Hipermagnesemia	
Intoxicación por órganofosforados	
Botulismo	
Parálisis por picadura de garrapata	
Miopatía	
Distrofia muscular (Duchenne, miotónica, etc.)	Miopatía del paciente crítico
Miopatía necrotizante aguda (con mioglobinuria)	Miopatía necrotizante de cuidados intensivos
	Miopatía con pérdida de filamentos de miosina

ción con la gravedad de la debilidad muscular. En los casos más graves el pronóstico funcional no es bueno.

Polineuropatía del paciente crítico (PPC)

Fue descrita por primera vez en 1984, por Bolton y cols.[7] en cinco pacientes que presentaron debilidad muscular durante su estancia en UCI, debido a sepsis y síndrome de disfunción multiorgánica. Los estudios neurofisiológicos mostraban una polineuropatía distal axonal sensitiva y motora. En publicaciones posteriores[3,8-10] se definieron sus síntomas y signos clínicos, sus hallazgos electrofisiológicos y anatomopatológicos.

La PPC se desarrolla en pacientes críticos, adultos y pediátricos[11,12], que presentan SRIS. En los pacientes ingresados en UCI la incidencia del SRIS puede llegar a ser de un 50%.

Clínica

En la exploración física se constata la presencia de debilidad muscular en las extremidades, de intensidad variable, con mayor afectación distal, atrofia muscular y disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos[13-15]. En los casos más graves se afectan los músculos respiratorios. El déficit sensitivo se puede objetivar si los pacientes están capacitados para cooperar durante el examen clínico. Los pares craneales no se afectan aunque, en ocasiones, se aprecia paresia facial[7,9,14]. Con frecuencia, el primer hallazgo clínico es la dificultad para la desconexión de la ventilación mecánica, a pesar de que el paciente tenga las condiciones adecuadas para ello[16]. Otras veces el diagnóstico se realiza al suspender la sedación, descubriéndose entonces la incapacidad del paciente para movilizar las extremidades. El dolor neuropático no es un acompañante habitual[7].

Exploración neurofisiológica

Los estudios de conducción nerviosa muestran disminución de la amplitud en la respuesta de los nervios motores y sensitivos. La velocidad de conducción es normal o está ligeramente disminuida, dependiendo del grado de daño axonal. No hay evidencia de desmielinización, dato importante en el diagnóstico diferencial con el SGB[8,9]. Los estudios de estimulación repetitiva son normales. El estudio de conducción del nervio frénico puede mostrar una notable disminución del tamaño de la respuesta y estar ausente cuando la debilidad muscular es muy importante[8,9].

Con la electromiografía (EMG) de aguja se observan potenciales de fibrilación y ondas positivas muy a menudo. En las escasas ocasiones que el paciente puede cooperar, durante el reclutamiento voluntario se aprecia un exceso de potenciales de unidad motora (PUMs) polifásicos y el reclutamiento de unidades motoras está habitualmente disminuido. Estos hallazgos son compatibles con denervación aguda, pero pueden darse en las miopatías. Algunos estudios encuentran hallazgos similares en el diafragma y en los músculos de la pared torácica[7,17].

Hallazgos anatomopatológicos

Las biopsias de nervio periférico y los escasos estudios *post mortem* presentan alteraciones de degeneración axonal, tanto de los nervios motores como sensitivos, sin signos de inflamación ni desmielinización[7,9]. Aunque esta patología es periférica y más intensa en zonas distales, se ha visto que también afecta al nervio frénico y a los nervios intercostales[9]. La biopsia muscular tiene diferentes grados de atrofia por denervación y ocasionalmente necrosis de las fibras musculares, lo que sugiere la existencia de una miopatía asociada.

Variante motora de la PPC

Ha sido descrita en pacientes que han estado en la UCI durante varios días o semanas y se les ha administrado relajantes musculares no despolarizantes (RMND) para facilitar la ventilación mecánica[18-20]. Los signos motores son indistinguibles de la PPC. En la neurografía, los estudios de los nervios sentitivos son normales y la amplitud en la respuesta de los nervios motores está muy disminuida, sin signos de desmielinización[21,22]. La EMG de aguja muestra actividad espontánea patológica. En la biopsia muscular se aprecian grados variables de atrofia neurógena, pero también necrosis muscular. Esta variante de la PPC no se ha demostrado en estudios anatomopatológicos de nervio y algunos autores dudan de su existencia, concluyendo que se trata de la "miopatía del paciente crítico"[23,24].

Etiopatogenia

Existen varias teorías que intentan explicar la etiopatogenia de la PPC. Una de ellas apunta que los trastornos de la microcirculación de los pacientes críticos producen edema endoneural causando hipoxia en el axón y, al mismo tiempo, hacen más vulnerable al Sistema Nervioso Periférico (SNP)[9]. Bolton y cols[25] sugieren que las citoquinas liberadas durante la sepsis tendrían un efecto neurotóxico directo; sin embargo, Verheul y cols.[26] no encontraron relación entre la PPC, y los niveles séricos de factor de necrosis tumoral (TNF) e interlukina-6. Se han investigado múltiples factores como causa de la PPC, medicamentos como los aminoglucósidos, RMND, déficitis nutricionales o un déficit vitamínico específico propios de los pacientes críticos, sin que se haya demostrado su causalidad[3,9]. Sí se ha relacionado la gravedad de la PPC, cuantificada con neuro-

grafía, con la hiperglucemia y la hipoalbuminemia[3]. Garnacho y cols.[27] encuentran que la hiperosmolaridad, la nutrición parenteral, los RMND y el fallo neurológico (Glasgow < 10), son factores que predisponen a la aparición de la PPC, mientras que el empleo de la depuración extrarrenal es un factor protector. Druschky y cols.[28] hallaron una sustancia neurotóxica no identificada que favorecería la aparición de la PPC. Más recientemente, Van den Berghe y cols.[29] demostraron, en un estudio realizado en pacientes críticos quirúrgicos, que los pacientes en los que se realizaba un control estricto de la glucemia (80-120 mg/l) tenían una menor incidencia de PPC que aquellos en los que no se la controlaba tan cuidadosamente. Esto sugiere la existencia de un factor metabólico (hiperglucemia y/o déficit de insulina) en la etiopatogenia de esta entidad. En un estudio prospectivo y multicéntrico, De Jonghe et al[30], encontraron que el sexo femenino, el número de días de disfunción de 2 o más órganos, la duración previa de la ventilación mecánica y la administración previa de corticoides eran factores independientes para desarrollar debilidad muscular en la UCI; sin embargo, ni la infección, ni el shock séptico fueron factores de riesgo.

Miopatía cuadripléjica aguda o miopatía aguda de los cuidados intensivos (MACI)

La MACI fue descrita por primera vez en 1977 en una mujer con asma tratada con corticoides y RMND[31]. En éste y en otros artículos posteriores se sugiere la existencia de una miopatía, no descrita previamente, que se desarrolla en el paciente crítico[32-35]. Lacomis y cols. en 1998[36] y posteriormente otros autores[24,37] concluyen que la MACI es la causa más frecuente de debilidad muscular adquirida en la UCI o al menos tan frecuente como la PPC.

Clínica

Clásicamente la MACI ha sido diagnosticada en los pacientes asmáticos sometidos a ventilación mecánica, debido a exacerbaciones de su enfermedad y tratados con corticoides y RMND[33-35]. Al resolverse la crisis asmática se descubría que los pacientes estaban cuadripléjicos, con un grado de debilidad muscular variable, desde una cuadriparesia hasta casos extremos que precisaban ventilación mecánica. Con posterioridad, se describió esta miopatía en otros pacientes: los sometidos a trasplante, los enfermos pulmonares graves, los sépticos y los quemados[38-44].

En la exploración física destaca la cuadriplejía, que afecta tanto a la musculatura proximal como distal, se acompaña con frecuencia de debilidad de los músculos flexores del cuello e incluso de paresia facial, siendo rara la oftalmoplejía[39]. La sensibilidad, cuando se puede explorar, es normal y a menudo los reflejos osteotendinosos están disminuidos[39].

Cuando el paciente se recupera de la enfermedad aguda, la fuerza muscular mejora paulatinamente y puede caminar después de un período que oscila entre 1 y 6 meses[39,45]. En los casos más graves puede no producirse una recuperación *ad integrum*.

Exploración neurofisiológica

En los estudios de conducción nerviosa se encuentra un disminución de la amplitud del potencial de acción muscular tras la estimulación del nervio (PACM), con una respuesta de los nervios sensitivos conservada[37,46,47]. Este hallazgo descarta la PPC. No es infrecuente encontrar leves alteraciones en los potenciales de acción de los nervios sensitivos (PANS)[38,39], lo que sugiere la existencia de una polineuropatía asociada. Pero no debemos olvidar que los estudios de conducción de los nervios sensitivos son a menudo poco fiables a causa del edema frecuente en estos pacientes.

En la EMG de aguja se observa actividad espontánea aislada o en toda la extensión muscular, incluso en fases tempranas. Esto indica que hay necrosis muscular, irritabilidad de la membrana[20] o denervación funcional de las fibras musculares, como consecuencia de la separación de la placa motora por una zona de necrosis segmentaria[44].

Durante la actividad voluntaria se registran PUMs pequeños, de corta duración a menudo polifásicos, configurando un patrón miopático[39,42].

Otra característica de la MACI es que la membrana del músculo es eléctricamente inexcitable[46,48], es decir, con la estimulación directa del músculo no se pueden producir potenciales de acción y la recuperación clínica de los pacientes es paralela a la recuperación de la excitabilidad de la membrana. Esto explica que las amplitudes del PACM pueden estar muy disminuidas, a pesar de que el músculo conserve una morfología relativamente normal; algo semejante ocurre en la parálisis periódica[46].

Biopsia muscular

Es el método diagnóstico de elección. Desde el punto de vista anatomopatológico, la MACI se puede clasificar según Hund y colaboradores en[2]:

2.1. Miopatía del paciente crítico.
2.2. Miopatía con pérdida de filamentos gruesos.
2.3. Miopatía necrotizante.

Miopatía del paciente crítico

Los hallazgos histopatológicos incluyen cambios en el tamaño de las fibras musculares con atrofia, fibras anguladas, núcleos centralizados, vacuolas ribeteadas (*rimmed-vacuoles*), degeneración grasa, fibrosis y necrosis aislada sin cambios inflamatorios[49]. Desde el punto de vista etiopatogénico, el músculo

estaría afectado por los mediadores del SRIS, como ocurre en otros órganos[50]. El TNF podría ser uno de los factores que produce inexcitabilidad muscular. *In vitro,* se ha comprobado que el TNF produce cambios en el potencial de membrana de reposo, inactivando los canales de sodio del músculo esquelético[51]. Las citoquinas influyen directa o indirectamente sobre el metabolismo del músculo esquelético, afectando a la modulación de la síntesis, a la degradación enzimática y a la inhibición de la acción reguladora de las hormonas anabólicas en el recambio proteico[52,53]. Di Giovanni y cols.[54]demuestran que la miopatía del paciente crítico es aguda y grave por la activación de múltiples vías degenerativas en el músculo. Dentro de este grupo se incluiría la miopatía hipercatabólica del paciente crítico[2].

Miopatía con pérdida de filamentos gruesos

Otros pacientes desarrollan una forma peculiar de miopatía, que consiste en la pérdida selectiva de filamentos de miosina o filamentos gruesos[43,55]. Suele aparecer en aquellos enfermos que han recibido corticoides, con o sin RMND. Algunos no recibieron ninguno de estos fármacos[40], lo que apunta que otros factores como la sepsis o la gravedad de la enfermedad de base pueden ser su causa. La miopatía con pérdida de filamentos gruesos no es exclusiva de los pacientes críticos. Se ha descrito en enfermos con Miastenia Gravis que han recibido corticoides durante mucho tiempo[56], en casos de dermatomiositis, púrpura trombótica trombocitopénica, infección por VIH y miopatía congénita[39,45]. En la biopsia muscular se demuestra la ausencia de actividad de la adenosín-trifosfatasa-miofibrilar en áreas centrales de algunas fibras. El estudio con microscopia electrónica revela la pérdida focal o difusa de los filamentos de miosina[42], mientras que los filamentos de actina, finos, están preservados.

La etiopatogenia no es bien conocida. Experimentalmente, la pérdida selectiva de filamentos gruesos ha sido reproducida en músculos denervados quirúrgicamente y expuestos a altas dosis de corticoides[57,58]. También se ha observado en el músculo soleo de la rata, después de la tenotomía del Tendón de Aquiles[59]. La pérdida de miosina tiene una distribución central, como ocurre en los pacientes críticos y se recupera después de la reinervación del músculo[60]. Otro hallazgo que ocurre después de la denervación del músculo es el aumento del número de receptores para los corticoides[61]. También se ha observado que la activación de la vía del sistema proteolítico dependiente de la ubiquitina puede conducir a este tipo de lesiones[62].

Miopatía necrotizante

En la biopsia muscular de algunos enfermos se aprecia mionecrosis[19,44], junto a vacuolización y miofagia. En estos pacientes la creatinquinasa sérica (CK) suele estar elevada.

Al igual que en la miopatía con pérdida de filamentos gruesos, se cree que los factores primarios como la sepsis y los corticoides hacen al músculo más sensible a los miotóxicos (factores coadyuvantes, como RMND)[44]. Se han descrito, en pacientes críticos mionecrosis después de la administración de altas dosis de RMND, sin otros miotóxicos conocidos[19]. Un pequeño porcentaje de casos puede evolucionar a rabdomiolisis, complicación infrecuente de la sepsis.

Bloqueo neuromuscular prolongado

Los pacientes de UCI tratados con RMND, especialmente vecuronio, pueden presentar una parálisis muscular de mayor duración que la deseada, por un efecto prolongado del fármaco o de sus metabolitos[63,64]. Clínicamente se objetiva parálisis muscular generalizada y arreflexia. La sospecha diagnóstica se debe establecer cuando aparecen parálisis facial y/o parálisis de la musculatura extraocular. Las alteraciones sensitivas son mínimas o no existen. La insuficiencia renal y hepática son factores de riesgo, pues disminuyen el metabolismo de algunos de estos fármacos[65]. Esta parálisis no suele durar más de dos semanas después de la interrupción del RMND y la recuperación es total.

Exploración neurofisiológica

En los estudios de conducción nerviosa la respuesta sensitiva es normal; sin embargo, hay una disminución o ausencia del PACM. En los estudios de estimulación repetitiva a 3-Hz (cinco estímulos) se constata un decremento de la amplitud del potencial de acción del componente muscular[65].

Diagnóstico diferencial de la debilidad muscular en el paciente crítico

Cuando un paciente crítico presenta una debilidad muscular inexplicable, es necesario averiguar si estos síntomas empezaron antes de su ingreso en la UCI. Una infección aguda, la compresión medular, el SGB, la Miastenia Gravis o las distintas distrofias musculares, son generalmente obvias antes de la intubación endotraqueal y la conexión al ventilador. Por ello se debe realizar una anamnesis exhaustiva, interrogando a un familiar directo. Si la debilidad muscular ha surgido después de su ingreso en la unidad de cuidados críticos, probablemente nos hallemos ante el SNAPC. ¿Pero qué entidad? La mayoría de los pacientes que requieren un ingreso prolongado en estas unidades tienen sepsis y/o SRIS. Aunque la PPC se ha asociado con el SRIS[25], en los años noventa se publicaron varios artículos en los que se relacionaba SRIS y MACI en pacientes que no habían recibido corticoides ni RMND[41]. Más aún, muchos pacientes diagnosticados de PPC han recibido

Tabla II
Causas de debilidad muscular generalizada frecuentes en las unidades de cuidados críticos

Causas de debilidad muscular	*Debilidad de miembros*	*Afectación de los n. craneales*	*Reflejos*	*Déficits sensitivos*
Lesión del tronco cerebral	Cuadriparesia asimétrica	Común, motilidad ocular	Aumentados	Sí
Lesión de la médula espinal	Paraparesia	No	Disminuidos al principio, aumentados después	Por debajo de la lesión
Sd. de Guillain-Barré	Distal	Paresia facial	Ausentes	Sí
Miastenia Gravis	Proximal	Ptosis, diplopía	Normal	No
PPC	Distal	Muy raramente	Disminuidos o ausentes	Sí
MACI	Difusa	Raramente	Disminuidos o ausentes	No
Bloqueo neuromuscular prolongado	Difusa	Sí	Disminuidos o ausentes	No

PPC: polineuropatía del paciente crítico. MACI: miopatía aguda de los cuidados intensivos.

RMND y corticoides. Con esta combinación de factores de riesgo no es posible hacer un diagnóstico preciso basándonos sólo en los datos clínicos. La exploración física (tabla II) tampoco es suficiente; la PPC y la miopatía presentan signos clínicos similares y con frecuencia, no se puede realizar una exploración física rigurosa porque los pacientes no pueden cooperar. Según el contexto clínico es necesario realizar una resonancia magnética de médula cervical, estudios de conducción nerviosa, estimulación repetitiva y EMG de aguja. La exploración neurofisiológica, si es necesario, se extenderá al sistema respiratorio, con el estudio de conducción del nervio frénico y EMG de aguja en el diafragma. La neurografía sensitiva con electrodo de superficie es de valor limitado por el edema maleolar frecuente. Con el estímulo directo del músculo se podría llegar a un diagnóstico de miopatía o de neuropatía incluso en pacientes inconscientes[46], pero es técnicamente difícil realizarlo en los músculos de las manos y se necesitan más estudios para validar los resultados. La biopsia muscular nos puede dar un diagnóstico definitivo de miopatía e incluso observar cambios de denervación secundarios a neuropatía. Además, ambas entidades pueden coexistir[24,30,49]. Algunos autores[49] sugieren que la PPC y la miopatía son dos entidades que se suceden y superponen en el tiempo; primero aparecería la miopatía (≥ siete días) y la neuropatía sólo aparecería en los pacientes con estancias más prolongadas en la UCI (≥ 28 días). Fletcher y cols.[66] estudiaron 22 pacientes con estancias prolongadas en la UCI de más 28 días, después de su alta, encontrando frecuentemente debilidad muscular, déficits motores y sensitivos. El estudio neurofisiológico reveló en el 90% de esos pacientes denervación parcial crónica compatible con PPC o neuropatía puramente motora.

La estimulación repetitiva de un nervio motor es la técnica más adecuada para realizar el diagnóstico de bloqueo neuromuscular prolongado.

Tratamiento

Actualmente no hay ningún tratamiento específico para el SNAPC. En un trabajo retrospectivo, Morh y cols.[67] encuentran que la administración precoz de inmunoglobulinas intravenosas ante los primeros signos de sepsis, previene la aparición de SNAPC. En general, el tratamiento debe ser preventivo, evitando o corrigiendo aquellos factores que favorecen el desarrollo de SNAPC con las siguientes medidas:

a. Tratar precozmente la enfermedad de base.
b. Controlar estrictamente la glucemia (80/120 mg/dl)[30].
c. Utilizar los RMND como último recurso, el menor tiempo posible y si se administran, monitorizar su acción con un estimulador de nervio periférico.
d. Administrar corticoides sólo en casos estrictamente necesarios y a las menores dosis posibles.
e. Corregir y evitar la hiperosmolaridad[27].
f. Utilizar el menor tiempo posible la nutrición parenteral[27].

La inhibición de las vías metabólicas degenerativas que se activan en el músculo de estos pacientes, podría ser el tratamiento del futuro. La fisioterapia, como en otros pacientes de cuidados críticos, es fundamental.

Conclusiones

El SNAPC es frecuente en los pacientes ingresados en la UCI, aunque su diagnóstico sólo se establece en los casos más graves; cuando el paciente está tetrapléjico y/o no puede ser desconectado del ventilador por su debilidad muscular. El cuadro clínico está bien definido en la literatura y el método diagnóstico de elección es el estudio neurofisiológico, sin embargo éste no siempre es suficiente para diferenciar entre PPC y MACI, si se realiza en la UCI. La etiopatogenia continúa siendo desconocida y no hay consenso sobre los factores favorecedores y protectores. El interés por el SNAPC es creciente entre los clínicos, debido al deterioro de la calidad de vida de estos pacientes, a la mayor morbilidad que lo acompaña y a su asociación con estancias más prolongadas en la UCI y en el hospital. No existe en la actualidad ningún tratamiento específico. Aunque sí se deben utilizar una serie de medidas para disminuir su incidencia, como el control estricto de la glucemia, evitar la hipersomolaridad, entre otros, sin olvidar la rehabilitación. El período de recuperación del SNAPC es variable y está en función de la gravedad de la debilidad muscular. Raramente, los pacientes más afectados se recuperan totalmente.

Referencias

1. Bolton CF, Young GB: The neurological consultation and syndromes in the UCI. Clinical Neurology: *Critical Care* 1996; 5:447-75.
2. Hund E: Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2544-7.
3. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-84.
4. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berk A, Schmutzhard E, Mutz NJ: Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 1996; 22:849-55.
5. Zifko U: Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; Supl. 9: S49-S52.
6. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DCJ, De Weerd AW: The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-5.
7. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neursurg Psychiatry* 1984; 47:1223-31.
8. Bolton CF: Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10:129-35.
9. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA y cols.: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110:819-41.
10. Gurtubay IG, Morales G, Navajas D, Carrera B, Izaqui M: Alteraciones neuromusculares del paciente crítico. *Rev Neurol* 1998; 26:53-7.
11. Sheth RD, Pryse-Phillips WE, Riggs JE, Bodensteiner JB: Critical illness neuromuscular disease in children manifested as ventilatory dependence. *J Pediatr* 1995; 126:259-61.
12. Miranda M, Arroyo HA, Ledesma D, Sasbon J, Medina C, Fejerman N: Polineuropatía del paciente crítico pediátrico: una causa poco reconocida de dependencia del respirador. *Rev Neurol* 2001; 32:838-43.
13. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF: Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159:186-93.
14. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33:94-100.
15. Leijten FSS, De Weerd AW: Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:10-9.
16. Bolton CF: Weaning failure due to acute neuromuscular disease. *Crit Care Med* 1987; 15:180-1.
17. Bolton CF: AAEM. Minimonograph # 40: Clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 1993; 16:809-18.
18. Op de Coul AA, Lambregts PC, Koeman J, Van PuyenbroeK MJ, Ter LaaK HJ, GabreëLs-Festen AA: Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87:17-22.
19. Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL: Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 1994; 17:647-54.
20. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, Cox J, Chevrolet JC: Neuromuscular disorder in intensive care unit patiens treated with pancuronium bromide. *Chest* 1994; 106:210-20.
21. Hund E, Genzwürker H, Böhrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W: Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 1997; 78:274-8.
22. Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A: Single-fiber electromyography, nerve conduction studies and conventional electromyography in patients with critical illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. *Muscle Nerve* 1997; 20:696-701.
23. Teener JW, Rich MM, Bird J: Other causes of acute weakness in the intensive care unit. En: Miller DH, Raps EC (Eds). Critical Care Neurology. Boston: Butterworth Heinemann; 1999. p. 69-89.
24. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P: Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003; 29:1505-14.
25. Bolton CF: Sepsis and systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24:1408-16.
26. Verheul GA, De Jongh- Leuvenink J, Op de Coul AA, Van Landeghem AA, Van Puyenbroek MJ: Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuromyopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:300-4.
27. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1288-96.
28. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M y cols.: Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001; 27:686-93.
29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F y cols.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
30. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP y cols.: Paresis acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288:2859-67.
31. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2:615.
32. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS: Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979; 29:100-6.
33. Knox AJ, Mascie-Taylor BH, Muers MF: Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Thorax* 1986; 41:411-2.
34. Kupfer Y, Okrent DG, Twersky R, Tessler S: Disuse atrophy in a ventilated patient with status asthmaticus receiving neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1987; 15:795-6.

35. Williams TJ, O´Hehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G: Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:460-3.
36. Lacomis D, Petrella JT, Guiliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610-7.
37. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP: Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy- a reappraisal. *Clinical Neurophysiol* 2001; 112:1586-93.
38. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ: Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50:46-53.
39. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ: Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol* 1996; 40:645-54.
40. Wijdicks EF, Litchy WJ, Wiesner RH, Krom RA: Neuromuscular complications associated with liver transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19: 696-700.
41. Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, Van den Bergh P: Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:186-92.
42. Faragher MW, Day BJ, Dennett X: Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve* 1996; 19:516-8.
43. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL et al.: Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005; 31:157-61.
44. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, Nag S, Ludwin SK: A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:387-98.
45. Danon MJ, Carpenter S: Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14:1331-9.
46. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW: Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997; 20:665-73.
47. Showalter CJ, Engel AG: Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997; 20:316-22.
48. Rich MM, Teener JW; Raps EC, Scothland DL, Bird SJ: Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996; 46:731-6.
49. Latronico N, Fenzi F, Recupero D y cols.: Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347:1579-82.
50. Chad DA, Lacomis D: Critically ill patients with newly acquired weakness: the clinicopathological spectrum. *Ann Neurol* 1994; 35:257-9.
51. Tracey KJ, Lowry SF, Beutler B, Cerami A, Albert JD, Shires GT: Cachectin /tumor necrosis factor mediates changes of skeletal muscle plasma membrane potential. *J Exp Med* 1986; 164:1368-73.
52. Biolo G, Toigo G, Giocchi B y cols.: Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997; 13(9 Supl.): 52S-57S.
53. Cooney RN, Kimball SR, Vary TC: Regulation of skeletal muscle protein turnover during sepsis: mechanisms and mediators. *Shock* 1997; 7:1-16.
54. Di Giovanni S, Molon A, Broccolini A y cols.: Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 2004; 55:195-206.
55. Waclawik AJ, Sufit RL, Beinlinch BR, Schutta HS: Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. *Neuromuscul Disord* 1992; 2:19-26.
56. Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J: Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:702-4.
57. Massa R, Carpenter S, Holland P, Karpati G: Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve* 1992; 15:1290-8.
58. Rouleau G, Karpati G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, Holland P: Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987; 10:428-38.
59. Karpati G, Carpenter S, Eisen AA: Experimental core-like lesions and nemaline rods. A correlative morphological and physiological study. *Arch Neurol* 1972; 27:237-51.
60. Carpenter S, Massa R, Karpati G: Depletion and reconstitution of thick myofilaments in steroid treated rat solei after denervation and reinervation. *J Neurol Sci* 1990; 98 (Supl.):377.
61. DuBois DC, Almon RR: A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 1981; 4:370-3.
62. Minetti C, Hirano M, Morreale G y cols.: Ubiquitin expression in acute esteroid myopathy with loss of myosin thick filaments. *Muscle Nerve* 1996; 19: 94-6.
63. Gooch JL: Prolonged paralysis after neuromuscular blockade. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:419-26.
64. Segredo V, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Caldwell JF, Millar RD: Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically-ill patients. *Anestesiology* 1990; 72:566-70.
65. Gooch JL, Moore MH, Ryser DK: Prolonged paralysis after neuromuscular junction blockade. Case reports and electrodiagnostic findings. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 1007-11.
66. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR y cols.: Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012-6.
67. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S: Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23:1144-9.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 104-13
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Consecuencias clínicas de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

A. Mesejo, E. Pérez-Sancho y E. Moreno

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Resumen

La patología neuromuscular en el paciente crítico se desarrolla en dos contextos: enfermedades neurológicas primarias que requieren su ingreso en Medicina Intensiva por necesitar vigilancia estricta o ventilación mecánica y manifestaciones del sistema nervioso periférico secundarias a enfermedades sistémicas críticas. En el primer grupo son las más frecuentes el Síndrome de Guillain-Barré y la Miastenia Gravis y en el segundo la Polineuropatía y la Miopatía del paciente crítico.

El patrón clínico común más frecuente consiste en el desarrollo de un cuadro de acusada debilidad y cuadriparesia cuya manifestación más típica es la necesidad de respiración asistida o la dificultad/imposibilidad para su retirada. Se consideran factores desencadenantes el fracaso multiorgánico y la sepsis en la polineuropatía y los esteroides y bloqueantes neuromusculares en la miopatía, actuando como coadyuvantes en ambos casos la malnutrición, particularmente la hipoalbimunemia, y la hiperglucemia. Considerando que la afectación neuropática y miopática coexisten con frecuencia, se ha acuñado el término polineuromiopatía del paciente crítico.

Tanto el Síndrome de Guillain-Barré como la polineuropatía del paciente crítico se localizan a nivel del nervio periférico, por lo que debe efectuarse un diagnóstico diferencial entre ambos. La forma de presentación es diferente ya que el primero es una patología aguda que motiva su ingreso en UCI, mientras que la polineuropatía se adquiere durante la hospitalización. En el primero es frecuente la afectación del sistema nervioso autónomo y la disociación albúmino-citológica en el LCR, lo que no se da en la polineuropatía. Los estudios electrofisiológicos muestran signos de desmelinización con disminución de la velocidad de conducción y normalidad en la amplitud de potenciales motores en el Síndrome de Guillain-Barré frente a velocidad de conducción normal y ampli-

Correspondencia: Alfonso Mesejo
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010-Valencia
E-mail: mesejo_alf@gva.es

CLINICAL CONSEQUENCES OF NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Abstract

Neuromuscular pathology in the critically ill patient develops within two settings: primary neurological diseases that require admission in the Intensive Care Medicine Unit for close monitoring or mechanical ventilation, and peripheral nervous system manifestations secondary to critical systemic diseases. The most frequent conditions in the first group are Guillain-Barré syndrome and Myasthenia Gravis, and in the second group, polyneuropathy and myopathy of the critically ill patient.

The most commonly shared clinical pattern is the development of severe weakness and quadriplegia which most typical manifestation is the need for assisted ventilation and/or weaning difficulty/impossibility. Triggering factors considered are multiorgan failure and sepsis in polyneuropathy, and steroids and neuromuscular blockers in myopathy, with malnutrition, particularly hypoalbuminemia, and hyperglycemia being co-adjuvant in both conditions. Considering that neuropathic and myopathic conditions may frequently coexist, the term polyneuromyopathy of the critically ill patient has been coined.

Both Guillain-Barré syndrome and polyneuropathy of the critically ill patient involve peripheral nerves, so that the differential diagnosis has to be made between both. The presenting picture is different, since the former is an acute pathology that motivates ICU admission, whereas the latter is a polyneuropathy acquired during hospitalization. In the former, involvement of the autonomous nervous system and CSF albumin-cytology dissociation are common, which do not occur in polyneuropathy. Electrophysiological studies show demyelinating signs with decreased conduction velocity and normal amplitude of motor potentials in Guillain-Barré syndrome versus normal conduction velocity and reduced amplitude of motor potentials in axonal polyneuropathy.

Myasthenic crisis affects the neuromuscular junction and its diagnosis tends to be easier since in most of the cases a previous diagnosis of myasthenia gravis exists. Muscle weakness increases during repeated activity (muscle fatigue) and improves on resting. Diagnostic con-

tud reducida de potenciales motores en la polineuropatía axonal.

La crisis miasténica afecta a la unión neuromuscular y su diagnóstico suele ser más fácil al tener en la mayoría de los casos un diagnóstico previo de miastenia gravis. La debilidad muscular aumenta durante la actividad repetida (fatiga muscular) y mejora con el reposo. Su confirmación diagnóstica se realiza con el test del edofronio y con la estimulación nerviosa repetitiva, que provoca una rápida disminución del 10-15% en la amplitud de las respuestas provocadas.

La miopatía del paciente crítico se localiza en el músculo y provoca una debilidad generalizada con cuadriparesia, muy similar a la de la polineuropatía, que impide o retrasa la desconexión de la ventilación mecánica y que en sus grados avanzados puede provocar un aumento de CPK y mioglobina, junto con alteraciones en la exploración neurofisiológica. Esta última es difícil de discernir de la encontrada en la polineuropatía, aunque la normalidad en los potenciales de acción sensitiva y la redución en el potencial de ación motora con estimulación muscular directa, puede ayudar a diferenciarlos.

El pronóstico funcional de las alteraciones musculares primarias suele ser bastante bueno, pero tanto la polineuropatía como la miopatía evolucionan lentamente a lo largo de semanas o meses, pudiendo quedar un importante déficit residual a los dos años en los casos más graves.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:104-13)

Palabras clave: *Polineuropatía. Miopatía. Nutrición. Patología neuromuscular.*

firmation is done by means of edrophonium test and by repeated nerve stimulation, which leads to a rapid decrease by 10-15% of the amplitude of evoked responses.

Myopathy of the critically ill patient involves the muscle and provokes a generalized weakness with quadriplegia, very similar to that from polyneuropathy, which prevents or delays weaning from mechanical ventilation, and which may lead to CPK and myoglobin increase in more advanced stages, together with changes in neurophysiological examination. The findings of neurophysiological examination are difficult to differentiate from those encountered in polyneuropathy, although normal sensitive action potentials and reduction of motor action potentials with direct muscle stimulation may help in the differentiation.

The functional prognosis of primary muscle impairments tends to be quite good, but both polyneuropathy and myopathy resolve very slowly along weeks or months, with the possibility of an important residual deficit within two years in the most severe cases.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:104-13)

Key words: *Polyneuropathy. Myopathy. Nutrition. Neuromuscular Pathology.*

Introducción

La patología neuromuscular puede ser causa de ingreso de un paciente en Medicina Intensiva o puede desarrollarse como consecuencia de la evolución y tratamiento de otra enfermedad crítica. De esta forma nos encontramos con dos contextos: enfermedades neurológicas primarias que requieren ingreso en Cuidados Intensivos por necesidad de vigilancia estricta y/o ventilación mecánica y manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) secundarias a enfermedades sistémicas críticas que con frecuencia suelen asociarse a un fracaso multiorgánico (FMO).

De esta forma las subdividimos en:

- Enfermedades neuromusculares, agudas o crónicas, que precipitan la enfermedad crítica.
- Enfermedades neuromusculares que se desarrollan de forma secundaria a la enfermedad crítica y a su tratamiento.

En la tabla I se presenta un listado con todas ellas, algunas absolutamente anecdóticas. Nos centraremos en las que tienen más trascendencia, tanto por su frecuencia como desde el punto de vista clínico y/o de diagnóstico diferencial. En el primer grupo, el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la Miastenia Gravis (MG) y en el segundo grupo la Polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la Miopatía del paciente crítico (MPC).

La patología del primer grupo es conocida desde tiempo atrás. No sucede igual, sin embargo, con la del segundo grupo ya que con los nuevos tratamientos aplicados a los pacientes críticos y las posibilidades de recuperación que antes no existían, con cierta frecuencia se encuentran disfunciones de órganos o sistemas no relacionados con el inicialmente afecto. Este es el caso de las alteraciones neuromusculares adquiridas que pueden afectar, de forma aislada o conjunta, al nervio, unión neuromuscular o músculo.

Antiguamente se pensaba que la debilidad muscular secundaria era consecuencia exclusiva de la inmovilidad prolongada y el catabolismo asociado con una enfermedad postrante. Hoy sabemos que el paciente grave puede padecer fenómenos como la polineuropatía o la miopatía asociada con el paciente crítico, que exacerba la debilidad muscular en este grupo de riesgo. Su frecuencia subraya la importancia de las medidas para preservar la función muscular en estos pacientes.

El patrón clínico más frecuente consiste en el desarrollo de un cuadro de acusada debilidad cuya manifestación más típica es la necesidad de respiración

Tabla I
Patología neuromuscular potencialmente crítica

Localización	*Trastorno*	*Disautonomismo asociado*
Médula espinal	Tétanos	Frecuente
Asta anterior	Esclerosis Lateral Amiotrófica	No
	Poliomielitis	No
	Rabia	Frecuente
Nervio periférico	Síndrome de Guillain-Barré	Frecuente
	Polineuropatía del paciente crítico	No
	Difteria	No
	Porfiria	Ocasionalmente
	Ciguatoxina	Ocasionalmente
	Saxitoxina	No
	Tetrodotoxina	No
	Intoxicación por talio	No
	Intoxicación por arsénico	No
	Intoxicación por plomo	No
	Neuropatía por espino cerval	No
Unión neuromuscular	Miastenia Gravis	No
	Botulismo	Frecuente
	S. de Eaton-Lambert	Sí
	Hipermagnesemia	No
	Intoxicación por órganofosforados	No
	Parálisis por garrapatas	No
	Mordedura de víboras	No
Músculo	Miopatía del paciente crítico	No
	Polimiositis/dermatomiositis	No
	S. de eosinofilia-mialgias	No
	Distrofias musculares	No
	Deficiencia de carnitina-transferasa	No
	Miopatía nemalínica	No
	Deficiencia de maltasa ácida	No
	Miopatía mitocondrial	No
	Parálisis hipopotasémica aguda	No
	Intoxicación miotoxina pez piedra	No
	Rabdomiolisis	No
	Hipofosfatemia	No

asistida o la dificultad/imposibilidad para la desconexión del respirador[1]. Teniendo en cuenta el estado clínico general del paciente y su presumible poca colaboración, existen dificultades para la valoración mediante tests que miden la fuerza muscular. En ausencia de enfermedad pulmonar o esquelética, una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) por debajo del 50% (valor normal 65-75 ml/kg) sugiere marcada debilidad de la musculatura respiratoria y, por tanto, posibilidad de fracaso ante la desventilación.

Entre los factores desencadenantes más comunes se encuentran el fracaso multiorgánico (FMO) y la sepsis en la polineuropatía[2-4] y los esteroides y bloqueantes neuromusculares en la miopatía[5,6]. Los agentes bloqueadores de la unión neuromuscular, que se utilizan para controlar la insuficiencia respiratoria grave y el Síndrome del Distress Respiratorio Agudo (SDRA), se asocian con la inducción de debilidad muscular y parálisis prolongada, bien por una prolongación de sus efectos o como factor desencadenante de una miopatía[7,8]. Actúan como coadyuvantes en ambos la malnutrición en general y la hipoalbuminemia en particular, así como la hiperglucemia[9,10]. Aunque se considera que la malnutrición puede ayudar en su desarrollo, es evidente que también es una consecuencia directa de estas alteraciones y de la patología acompañante (fig. 1), por lo que deberá ser uno de los pilares importantes en el tratamiento. Hay que recordar que la respuesta al estrés en el paciente crítico se caracteriza, entre otros hallazgos, por un exacerbado hipercatabolismo proteico con aumento en la eliminación de nitrógeno. Mediante biopsias musculares en pacientes críticos, se ha constatado un marcado descenso de la concentración total de aminoácidos y particularmente de glutamina, que puede llegar a ser hasta de un 72%[11], con un aumento paralelo de los aminoácidos de cadena ramificada, por lo que la concentración muscular de gluta-

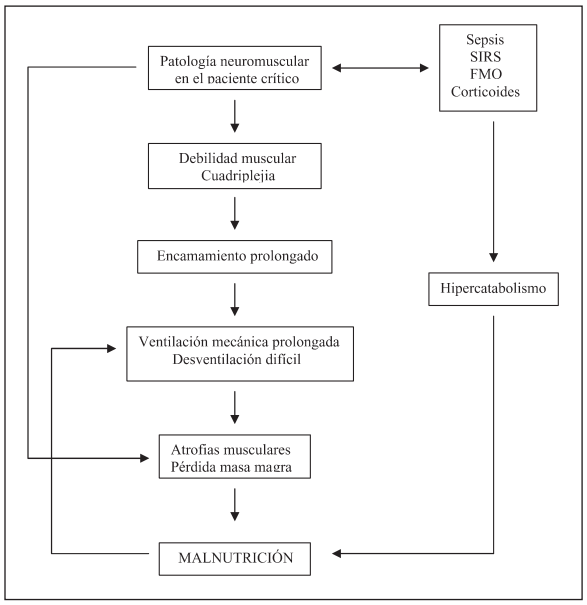

Fig. 1.—Algoritmo del desarrollo de malnutrición en el paciente crítico con patología neuromuscular aguda. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: Fracaso múltiple de órganos.

mina parece un excelente marcador del catabolismo proteico en el músculo y puede ser aplicado a los pacientes con patología neuromuscular, no solo desde el punto de vista diagnóstico sino también evolutivo.

La incidencia de PPC y MPC es superior al 70% en los casos de pacientes críticos graves, aunque la afectación es con frecuencia subclínica o poco relevante. Sin embargo, en los últimos años está ganando adeptos, dentro del confuso marco de la terminología, el término polineuromiopatía del paciente crítico (PNMPC) como concepto de enfermedad neuromuscular adquirida en Medicina Intensiva, debido a que ambas entidades con frecuencia se dan de forma simultánea, las manifestaciones clínicas son casi superponibles y la exploración neurofisiológica denota cambios similares en muchos aspectos en ambas.

Vamos a analizar las consecuencias clínicas en las cuatro entidades responsables, en mayor grado, de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

Síndrome de Guillain-Barré

Es una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda de carácter periférico, predominantemente motor, con un comienzo subagudo-agudo, una evolución monofásica y un máximo dentro de las 4 semanas, aunque en ocasiones adquiere un carácter grave e incluso fulminante. Su frecuencia es de 1.3 casos/100.00 habitantes/año[12]. Más del 90% sufren una neuropatía desmielinizante y un 5% una axonopatía primaria. El 75% de los casos está precedido en 1-3 semanas de un proceso infeccioso agudo, respiratorio o gastrointestinal (Campylobacter jejuni, herpes, citomegalovirus, mycoplasma pneumoniae). Esta frecuente asociación de infecciones precedentes sugiere que se puede producir una respuesta inmunológica con anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con los gangliósidos de los nervios periféricos.

Los primeros hallazgos consisten en debilidad aguda rápidamente progresiva, generalmente de inicio en las piernas, con o sin alteraciones sensitivas asociadas[13]. El patrón más habitual es una parálisis ascendente que el paciente nota inicialmente como un acorchamiento de las piernas. La debilidad evoluciona en horas o días, acompañada de disestesias, con mayor afectación de miembros inferiores que superiores y en un 50% con parálisis facial. Cuando hay afectación de los pares craneales a nivel bulbar, manifestado por disfonía, dificultad en la deglución o protusión lingual, se produce un mal manejo de secreciones e insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica en un 30% de los casos[14]. Al inicio, en las formas puras, no existe fiebre ni otra sintomatología general. Los reflejos osteotendinosos a menudo están marcadamente reducidos o ausentes en el momento de la presentación, pero con frecuencia este hallazgo puede tardar varios días en producirse. La sensibilidad superficial suele estar solo ligeramente afectada. Una vez estabilizado el proceso, sin nuevos signos de progresión, la recuperación suele ser relativamente rápida.

Se ha intentado establecer parámetros de evaluación prospectivos que nos orienten respecto de aquellos pacientes que necesitarán ventilación mecánica (VM). En ese sentido, se ha comprobado[15] que los pacientes que precisaron ventilación mecánica fueron los que presentaron una disminución de la capacidad vital (CV) en las 48 horas precedentes, mientras que ésta permaneció estable en aquellos que no la precisaron. Los que necesitaron VM tenían una CV media de 15,2 ml/kg mientras que en los que no fue necesaria era superior a 40 ml/kg. La medida de la frecuencia respiratoria, sin embargo, no es un buen parámetro predictivo ya que las fluctuaciones que presenta, en ambos grupos, reduce su valor pronóstico. La aparición de clínica de afectación bulbar, sin embargo, si que es indicativa de probable necesidad de ventilación mecánica.

En los casos graves se afecta con frecuencia el sistema nervioso autónomo[16], con una disfunción que se manifiesta como un estado hipersimpático que provoca una taquicardia sinusal mantenida y poco explicable por otras causas. En raras ocasiones pueden aparecer episodios de bradicardia, incluso con necesidad de marcapasos transitorio y síndrome bradicardia-taquicardia que obliga a un estrecho control. La tensión arterial puede fluctuar ampliamente. Es característica la presencia de dolor, bien en la musculatura afecta con disestesias en extremidades o en la columna vertebral. Todo ello mejora paralelamente al cuadro general.

Una complicación frecuente es la trombosis venosa profunda, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento. Precisamente, con independencia de las complicaciones inherentes a la posible ventilación mecánica prolongada, actualmente se considera que la disfunción autonómica, junto con el tromboembolismo pulmonar son las causas principales de mortalidad en este Síndrome.

El encamamiento prolongado, además, puede desencadenar importantes atrofias musculares, por lo que debe planificarse desde el principio un soporte nutricional adecuado y un tratamiento rehabilitador precoz.

Dado que no existe afectación de la conciencia, en ocasiones es precisa una sedación suave, sobre todo en los casos más graves con necesidad de ventilación mecánica prolongada. Debe tenerse en cuenta este hecho a la hora de evaluar evolutivamente la exploración neurológica, que puede encontrarse total o parcialmente enmascarada.

En los casos típicos, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una disociación albúmino-citológica con hiperproteinorraquia (100-1.000 mg/dl) sin pleocitosis, aunque en las primeras 48-72 h puede ser normal o incluso no evolucionar hasta la segunda semana de la enfermedad[16]. El examen del LCR puede excluir o confirmar otros diagnósticos y la pleocitosis linfocítica (20-50 cel/mm^3) puede indicar una infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no conocida.

Los estudios electrodiagnósticos (conducción nerviosa motora y sensitiva y electromiografía con aguja) (tabla II), ponen de manifiesto unas alteraciones que son leves o inexistentes en las fases iniciales y que van por detrás de la evolución clínica. A menudo reflejan desmielinización nerviosa segmentaria con latencias distales prolongadas y bloqueos multifocales de la conducción, amplitudes dispersas del potencial de acción muscular compuesto (PAMC), disminución de la velocidad de conducción y prolongación o ausencia de las ondas F. En un 5% de los casos se observa una afectación axonal primaria, apreciándose una disminución de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de la conducción ni prolongación de las latencias distales[17,18], lo que puede confundirlo con una PPC, debiendo hacerse hincapié en las manifestaciones clínicas y forma de presentación para su diagnóstico diferencial.

El diagnóstico global se establece por un patrón de parálisis de rápida evolución con arreflexia, ausencia de fiebre y otros síntoma generales (tabla III). El diagnóstico diferencial debe realizarse con las patologías enumeradas en el apartado "nervio periférico" de la tabla I. Considerando que en la primera semana las pruebas complementarias pueden ser anodinas (analítica, EMG, LCR), en el caso de sospecharse un SGB debe iniciarse el tratamiento de inmediato ya que la evolución clínica a corto plazo puede depender de ello.

Tabla II
Neurofisiología de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

Estudios	*N*	*MG*	*SGB*	*PPC*	*MPC*
Denervación (fibrilaciones y ondas positivas)	NO	NO	SÍ	SÍ	NO/SÍ
Potenciales unidad motora (PUM)	Normal	Normal	Unidades grandes Lento reclutamiento	Unidades grandes Lento reclutamiento	Unidades pequeñas Rápido reclutamiento
Conducción motora (PAMC)					
Latencia distal			Prolongada	Normal	Normal
Amplitud	Normal	Normal	Normal	Reducida	Reducida
Velocidad de conducción			Reducida	Normal	Normal
Patrón sensitivo (PANS)					
Latencia distal			Prolongada	Normal	Normal
Amplitud	Normal	Normal	Normal	Reducida	Normal
Velocidad de conducción			Reducida	Normal	Normal
Ondas F	Normal	Normal	Alargadas/ausentes	Alargadas/ausentes	Normal
Estimulación repetitiva	Normal	Descenso amplitud 10-15%	Normal	Normal	Normal Decremental con miorrelajantes

N: Normal; MG: Miastenia Gravis; SGB: Síndrome Guillain-Barré; PPC: Polineuropatía paciente crítico; MPC: Miopatía paciente crítico; PAMC: Potencial acción motora compuesto; PANS: Potencial acción nervios sensitivos.

Tabla III
Criterios diagnósticos en el Síndrome de Guillain-Barré

Necesarios
1. Debilidad progresiva en dos o más miembros por neuropatía
2. Arreflexia
3. Evolución en menos de 4 semanas
4. Exclusión de otras causas

De acompañamiento
5. Debilidad relativamente asimétrica
6. Afectación sensitiva leve
7. Afectación del nervio facial o de otros pares craneales
8. Ausencia de fiebre
9. Perfil típico en el LCR
10. Signos electrofisiológicos de desmielinización

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis es consecuencia de un reacción autoinmne sobre el complejo del receptor de acetilcolina en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. No es una patología infrecuente y su prevalencia es de 14,2 casos/100.000 habitantes, mas en mujeres en tercera y cuarta década de la vida y varones en sexta y séptima[19], constatándose en un 10% de los casos la existencia de un tumor tímico (timoma), e hiperplasia tímica en la mayoría de los demás. Hasta el 20% de los pacientes afectados tienen crisis miasténicas con insuficiencia respiratoria que exige ventilación mecánica[20]. El precipitante más común de la crisis miasténica es la infección broncopulmonar.

La clínica característica de la MG es debilidad muscular con fatigabilidad progresiva. La debilidad presenta un patrón fluctuante, aumentando durante la actividad repetida (fatiga) y mejorando tras el reposo o el sueño. En los casos típicos, los músculos craneales, faciales y extraoculares, se afectan precozmente con diplopia, ptosis, facies inexpresiva, dificultad masticatoria y voz pastosa o disártrica. Puede conducir a dificultades en la deglución con fenómenos de regurgitación o aspiración. En el 85% de los pacientes la debilidad se generaliza y afecta a los miembros, con frecuencia de forma proximal y asimétrica, con reflejos tendinosos y sensibilidad conservados.

Cuando se afecta la musculatura respiratoria y la deglución se habla de crisis miasténica severa que puede precisar soporte ventilatorio. A diferencia de lo que acontece en el SGB, se ha comprobado que en la miastenia la CV no tiene valor predictivo para una probable necesidad de ventilación mecánica, incluso en pacientes con valores inferiores a 10-15 ml/kg, dada la posible reversibilidad farmacológica del episodio agudo[21]. A este respecto, hay que considerar que en la crisis miasténica la dosificación excesiva con inhibidores de la colinesterasa puede superponer al cuadro clínico una crisis colinérgica, lo que produce de forma paradójica un aumento de la debilidad muscular. Una vez estabilizado el proceso se ha comprobado que la CV, al igual que en el SGB[15], es útil para valorar el inicio del progresivo despegue del respirador, pudiendo comenzarse cuando se encuentra entre 7-15 ml/kg.

La evolución es variable con remisiones, raramente completas, y exacerbaciones, a menudo por procesos intercurrentes, que pueden conducir a una crisis miasténica severa.

El diagnóstico clínico de sospecha debe confirmarse para establecer un diagnóstico definitivo, normalmente con el test del edofronio (prueba de la anticolinesterasa) o con la presencia de anticuerpos anti-AChR en el suero (80% de los casos)[22]. Ante la aparición de insuficiencia respiratoria, debe establecerse el diagnóstico diferencial con el botulismo[19], aunque la mayoría de los pacientes con miastenia ya tienen un diagnóstico previo establecido.

Asimismo, el estudio electrofisiológico mediante la estimulación nerviosa repetitiva suele confirmar el diagnóstico[20] (tabla II): la aplicación de descargas con una frecuencia de 2-3/seg en grupos musculares proximales de personas sanas no modifican la amplitud de los potenciales de acción de los músculos, mientras que en los pacientes miasténicos se produce una disminución rápida del 10-15% en la amplitud de las respuestas provocadas.

Polineuropatía del paciente crítico

Es una neuropatía periférica axonal difusa que fue reconocida y descrita en gran parte por Bolton y cols.[23,24]. Se desarrolla, sobre todo, en el contexto de enfermedades críticas de estancia prolongada con fracaso multiorgánico y sepsis. El daño axonal está relacionado con el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), FMO y sepsis, al parecer a través de la liberación de citokinas, radicales libres y factores neurotóxicos que actúan directamente sobre la microcirculación[25]. No parece existir correlación entre la intensidad de la PPC medida por la intensidad de los cambios neurofisiológicos y la gravedad del FMO, la estancia o el tiempo de ventilación mecánica[26,27]. Se ha constatado en un grupo de pacientes con dificultades para la desconexión del respirador que la presencia de PPC afectaba a un 62% de ellos[28]. En un estudio que analizaba 43 pacientes con sepsis grave y fallo multiorgánico de forma prospectiva[29], se ha llegado a documentar en un 70% de ellos algún grado de PPC con indicios electrofisiológicos de neuropatía axonal sensitivo-motora y en un 35% hubo dificultades para la desventilación, aunque sin duda son muchos menos los que tienen un síndrome lo suficientemente intenso como para necesitar ventilación mecánica y/o prolongar la desconexión del respirador. Asimismo, el tiempo total de ventilación mecánica es superior en pa-

cientes con PPC[30,31]. Probablemente sea la causa neuromuscular más frecuente de dependencia prolongada del respirador en los pacientes sin enfermedad neuromuscular conocida previa[32] y debe sospecharse en todo paciente que tras 2-3 semanas de estancia en Medicina Intensiva se recupera de un FMO previo, sepsis y patología de base y sin embargo presenta dificultades para la desconexión del respirador.

Dadas las limitaciones del examen neurológico motor y sensitivo en el contexto de la enfermedad crítica, con pacientes frecuentemente sedados, analgesiados y con frecuencia miorrelajados, es posible que no se valoren adecuadamente las características clínicas de esta polineuropatía, que cursa fundamentalmente con pérdida de fuerza generalizada, debilidad y atrofias musculares de las extremidades, hipoestesia distal y parestesias, con preservación de pares craneales. En general, los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes, aunque en el frecuente contexto de una patología superpuesta del sistema nervioso central (SNC) con disfunción del tracto piramidal, pueden ser normales o incluso exaltados[33].

Ante la dificultad para calibrar la naturaleza de los hallazgos clínicos de esta entidad patológica, los estudios neurofisiológicos son importantes para su diagnóstico[34] (tabla II). En ellos se demuestra la presencia de una neuropatía axonal sensitivo-motora difusa y simétrica. Los hallazgos de la conducción nerviosa incluyen valores de velocidad y de latencia de conducción normales o casi normales y amplitudes del PAMC y del potencial de acción de los nervios sensitivos (PANS) muy reducidos que traducen una lesión primaria axonal. El examen con electrodos de aguja pone en evidencia cambios denervatorios, que son más pronunciados en los músculos distales, y que se manifiestan por potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y una reducción del reclutamiento de potenciales de unidad motora[35] (fig. 2-b). En conjunto, la PPC más frecuente es de predominio motor y ocasionalmente tiene un componente sensitivo[27,36]. Con la recuperación, la actividad espontánea cede y los potenciales de unidad motora se tornan polifásicos y grandes.

La histopatología de los nervios periféricos ha puesto en evidencia una degeneración axonal primaria difusa en las fibras motoras y sensitivas distales con poca o ninguna desmielinización, observándose así mismo un agrupamiento por tipo de fibras en el músculo esquelético[24], ya que con frecuencia se asocia a una afectación muscular dando lugar a un cuadro mixto de polineuromiopatía.

En ocasiones, el diagnóstico diferencial clínico en un paciente con debilidad de las extremidades e incapacidad para ser separado de la ventilación mecánica entre dos trastornos neuropáticos periféricos como son el SGB y la PPC es complicado, si no está claramente diferenciada la forma de inicio. Si bien en algunos casos graves de PPC se ha asociado con debilidad facial[37], es sobre todo en el SGB donde es frecuente la debilidad facial y orofaríngea, así como disautonomía

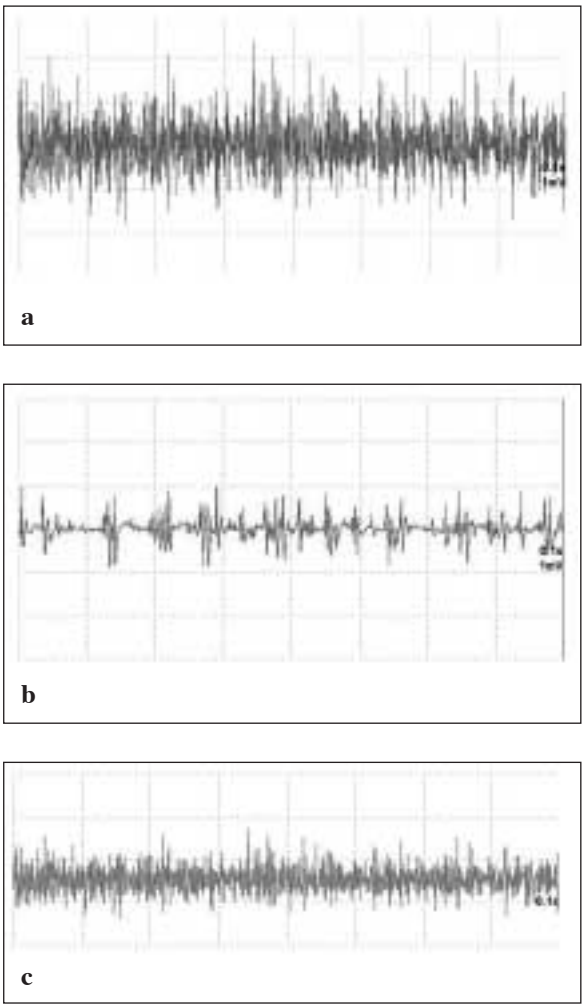

Fig. 2.—Registros electromiográficos recogidos con electrodo de aguja. Potenciales de unidad motora (PUM): patrón normal (a), patrón neuropático con unidades grandes y lento reclutamiento (b) y patrón miopático con unidades pequeñas y rápido reclutamiento (c).

y ocasionalmente oftalmoplejía externa. Los hallazgos electrofisiológicos son también útiles para su diagnóstico diferencial. En el SGB, el número total de fibras está normal pero la mayoría tienen una disminución de su vaina de mielina. Sin embargo, en la PPC el número de fibras está reducido pero preserva su mielina (fig. 3). El estudio de la conducción nerviosa en el SGB tiene pues características de desmielinización (reducción de la velocidad de conducción, latencias distales y de onda F prolongadas, bloqueo de la conducción y dispersión temporal de los PAMC) con amplitud normal, lo que no aparece en la PPC y mediante electromiografía (EMG) de aguja, en el SGB se observa menos actividad espontánea que en la PPC, en los músculos clínicamente débiles, los primeros días.

La proteinorraquia media en los pacientes con PPC es significativamente más baja que en aquellos con SGB[35]. En la histopatología del nervio periférico, la PPC no

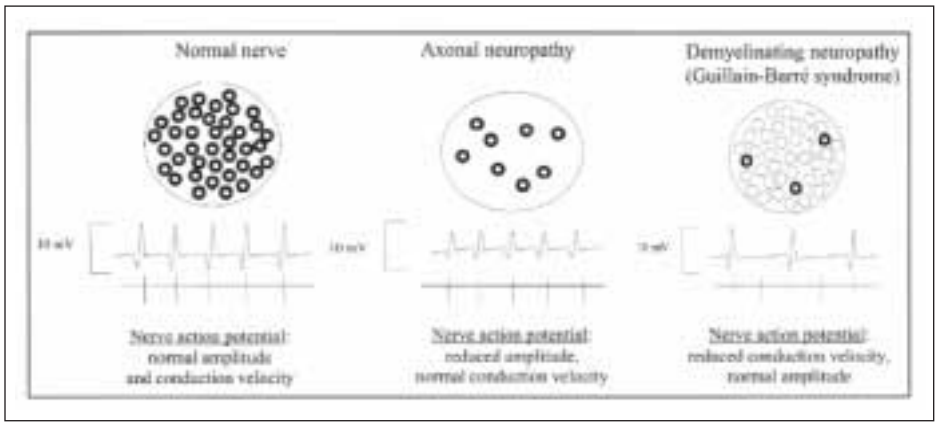

Fig. 3.—Principales hallazgos electroneurográficos en las neuropatías axonal y desmielinizante (Ref. 45).

presenta la desmielinización y cambios inflamatorios segmentarios que se observan en el SGB[24].

Aunque el pronóstico global de la PPC depende de la patología subyacente, la mayoría de los pacientes que sobreviven experimentan una recuperación funcional en varios meses[24], aunque los pacientes que han presentado una PPC grave permanecen a los dos años con graves secuelas y deterioro de la calidad de vida, siendo la mayor duración de la sepsis, la estancia prolongada en UCI y la disminución de masa magra los parámetros que se asocian con peor recuperación funcional[38,39]. La PPC prolonga la dependencia del respirador pero no empeora *per se* el pronóstico a largo plazo. Se ha constatado un aumento de la estancia hospitalaria en estos pacientes[30] pero no está claro que exista un aumento de mortalidad en los pacientes con PPC respecto de los que no la tienen[31].

Miopatía del paciente crítico

Este síndrome fue descrito en 1977 en una mujer joven que experimentó una miopatía grave tras el tratamiento de un estatus asmático con corticosteroides a dosis elevadas y pancuronio[40]. Tras ella se ha descrito en muchos pacientes con patología crítica sin enfermedad neuromuscular preexistente. Se ha desarrollado con mayor frecuencia en los casos de insuficiencia respiratoria aguda grave y/o SDRA en donde se ha utilizado miorelajantes para facilitar la ventilación mecánica y administrado simultáneamente corticosteroides a altas dosis.

Sin embargo, la terminología sigue estando confusa encontrándose distintos tipos y/o grados de dicha miopatía[41,42]. Así, se sabe que un elevado porcentaje de pacientes críticos experimentan con frecuencia una marcada atrofia muscular, incluso con un aporte nutricional adecuado. Se ha supuesto que esta atrofia y la consiguiente pérdida de fuerza representa una miopatía catabólica, consecuencia de múltiples factores, como el aumento de la liberación de cortisol, catecolaminas y otros mediadores inducidos por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Se le denomina miopatía caquéctica y en ella la CPK y el EMG son normales.

En el contexto de un agravamiento del paciente o por el mantenimiento del estado hipercatabólico, puede combinarse con un grado más avanzado, la denominada miopatía de filamentos gruesos, con un selectivo descenso de los filamentos de miosina y que se caracteriza por una pérdida de fuerza que progresa hasta un grado muy intenso en varios días. Puede asociarse un aumento de CPK y mioglobina, aunque tanto el EMG como la biopsia muscular pueden ser normales al principio.

El grado más avanzado es la llamada miopatía aguda necrotizante, considerada por algunos como la miopatía del paciente crítico propiamente dicha, que describe un síndrome clínico de intensa pérdida de fuerza que aparece en el contexto de tratamiento con corticoides y miorrelajantes. No se trata de una acción prolongada de los bloqueantes en la unión neuromuscular sino de una auténtica miopatía con lesión muscular. También se ha descrito en los pacientes que reciben, además de corticoides a altas dosis, propofol y benzodiacepinas en dosis hipnóticas[43], remarcándose la importancia de la administración de corticoides en el desarrollo de esta entidad, como se ha visto también en el desarrollo de esta miopatía tras el trasplante de órganos en los que se administran altas dosis para evitar el rechazo[44]. Aunque la mayoría de los casos se dan con la asociación de enfermedad crítica, corticoides y miorrelajantes, ocasionalmente puede aparecer con solo alguno de esos factores aislado.

Se ha propuesto[45] que el término miopatía del paciente crítico sea un término amplio que describa tanto aquellas miopatías con afectación funcional pura e histología normal como aquellas con atrofia y necrosis, con unos criterios que abarquen la clínica, electrofisiología, histopatología y bioquímica[46].

Puede aparecer aislada o asociada a PPC, habiendo estado durante mucho tiempo infradiagnosticada por su similitud clínica con la neuropatía. En realidad, con frecuencia resulta imposible la diferenciación entre ambas entidades, tanto por la clínica como por las exploraciones neurofisiológicas.

Clínicamente suele reconocerse cuando un paciente no puede abandonar la ventilación mecánica aún habiendo superado la causa subyacente. La presentación clínica más frecuente consiste en debilidad y flacidez que tiende a ser difusa, afectando a músculos de extremidades, flexores del cuello, musculatura facial y diafragmática, muy similar a la clínica de la PPC. En los casos típicos se desarrolla una cuadriparesia difusa y flácida con compromiso de los músculos respiratorios y atrofia muscular tras varios días. En raras ocasiones se ha observado una oftalmoparesia externa. La sensibilidad permanece intacta pero los reflejos osteotendinosos están reducidos o ausentes. Habitualmente la CPK está elevada pero fundamentalmente en la fase inicial, siendo sus niveles normales en el 50% por lo que no es útil para diferenciarlos.

Estos pacientes suelen ser incapaces de realizar movimientos voluntarios, por lo que es complicado registrar potenciales de unidad motora en el EMG lo que hace que en el estudio neurofisiológico con frecuencia solo se evidencien las alteraciones de la conducción nerviosa, siendo diagnosticados de PPC, cuando con frecuencia se trata de una entidad mixta. Los hallazgos electrofisiológicos incluyen PAMC reducidos con velocidades de conducción nerviosa normales, al igual que en la PPC (tabla II). Sin embargo, los PANS pueden ser normales, lo que puede ayudar a diferenciarlos. La recuperación clínica se acompaña de una mejoría en la amplitud de la onda M[47]. Los estudios de estimulación nerviosa repetitiva pueden dar respuestas decrementales mientras persistan los efectos de los miorrelajantes. Los potenciales de denervación igual pueden estar ausentes como ser muy evidentes[48] aunque en general la EMG con aguja a menudo muestra potenciales de unidad motora polifásicos de baja amplitud que exhiben reclutamiento rápido, junto con ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación (fig. 2-c).

Se ha propuesto la combinación de la estimulación muscular directa con el registro estándar para un mejor diagnóstico. Un paciente con neuropatía presenta un potencial de acción reducido o ausente con la estimulación convencional, pero normal cuando se usa la estimulación muscular directa. Un paciente con miopatía presenta un potencial de acción motora reducido o ausente por ambos sistemas (fig. 4).

El hallazgo histológico biópsico característico, que puede verse mediante técnica inmunohistoquímica o microscopia electrónica, es una pérdida extensa de filamentos gruesos que corresponde a la pérdida de miosina y que revela atrofia de fibras musculares con cambios vacuolares, grados variables de necrosis y regeneración, ausencia de inflamación linfocítica, reducción parcheada o completa de la reactividad de la miosín-ATPasa en las fibras no necróticas y ausencia de mRNA de miosina[49]. La pérdida de miosina y la necrosis de fibras contribuyen sustancialmente al mantenimiento de la debilidad.

La cuantificación del cociente miosina/actina mediante electroforesis[50] muestra que el valor medio en pacientes control es de 1,37 ± 0,21 y en pacientes con miopatía de 0,37 ± 0,17, lo que puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

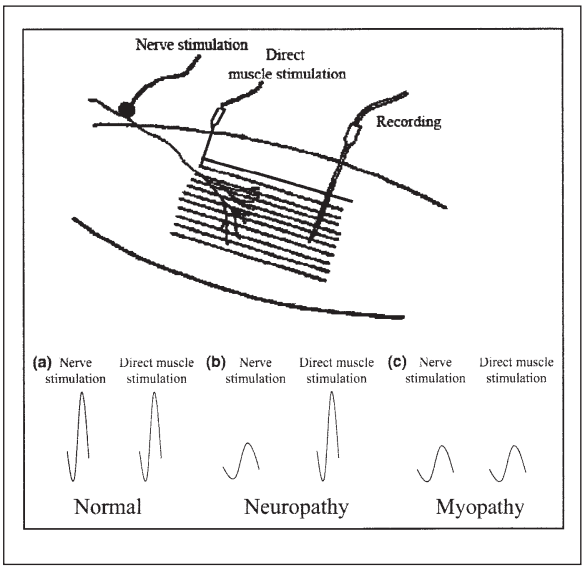

Fig. 4.—Estimulación mixta, nerviosa y muscular directa (Ref. 45).

Tiene un buen pronóstico funcional *per se,* pero prolongado a lo largo de semanas o meses aunque, al igual que en la PPC, las formas graves pueden dejar secuelas irreversibles e invalidantes tras 2-3 años del proceso, con marcada disminución de la calida de vida[51].

Referencias

1. Green DM. Weakness in the ICU: Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis and critical illness polyneuropathy/myopathy. *Neurologist* 2005; 11:338-47.
2. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand F, Wells G, Young B: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
3. Leijten FS, De Weerd AW: Critical illness polyneuropathy. A review of literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:10-19.
4. Bolton CF, Young B, Zochodne DW: The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33:94-100.
5. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffat S: Acute necrotizing myopathy of intensive care electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17:285-292.
6. Segredo V, Caldwell J, Matthay M, Sharma M, Grunke L, Miller R: Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327:524-528.
7. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM: Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991; 19:1125-31.
8. Bercker S, Weber S, Deja M y cols.: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:711-15.
9. Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19:S58-63.
10. Hirano M, Ott BR, Raps EC y cols.: Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, non depolarizing blocking agents, or both? *Neurology* 1992; 42:2082-2087.

11. Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essen P, Wemerman J: Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism* 1997; 46:756-762.
12. Kuwabara S: Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophisiology and management. *Drugs* 2004 ; 64 :597-610.
13. Hughes RA: The spectrum of aquired demyelinating polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol Belg* 1994; 94:128-132.
14. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphael JC: Early predictors of mechanical ventilation in Guillen-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:278-283.
15. Chevrolet JC, Deléamont P: Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:814-818.
16. Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366:1653-1666.
17. Albers JW, Kelly JJ: Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989; 12:435-451.
18. Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG: Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; 45:133-139.
19. Phillips LH: The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:17-20.
20. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y y cols.: Myastenic crisis. Clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48:1253-60.
21. Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC: The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med* 1995; 21:663-68.
22. Lacomis D: Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005; 3:189-94.
23. Bolton CF, Gilber JJ, Hahn AF, Sibbald WJ: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1223-1231.
24. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA y cols.: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110:819-841.
25. Hund E: Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001; 248:929-34.
26. Latronico N, Fenzi F, Recupero D y cols.: Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347:1579-1582.
27. Zifko UA, Zifko HT, Bolton CF: Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159:186-93.
28. Maher J, Rutleedge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF: Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995; 21:737-43.
29. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
30. Garnacho J, Madrazo J, García JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:1288-96.
31. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP y cols.: Paresis acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288:2859-67.
32. Leijten FSS, Harink JE, Poortvliet DCJ, De Weerd AW: The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274:1221-25.
33. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W: Critical illness polineuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24:1328-33.
34. Albers JW: Clinical neurophysiology of generalized polineuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:149-166.
35. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ: Critically ill polineuropathy. Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:563-73.
36. Gurtubay IG, Morales G, Navajas D, Carrera B, Iragui M: Alteraciones neuromusculares del paciente crítico. *Rev Neurol* 1998; 26:53-57.
37. Leijten FS, De Weerd AW: Critical illness polineuropathy:a review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:10-19.
38. Zifko UA: Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 9:S49-52.
39. De Seze M, Petit H, Wiart L y cols.: Critical illness polyneuropathy. A 2-year folow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol* 2000; 43:61-9.
40. MacFarlane IA, Rosenthal FD: Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2:615.
41. Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32:140-63.
42. Hund E: Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:2544-47.
43. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T: Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997; 20:1371-80.
44. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ: Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998; 50:46-53.
45. Latronico N, Peli E, Botteri M: Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:126-132.
46. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ: Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1785-88.
47. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S: Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17:285-92.
48. Gutmann L: Critical illness neuropathy and myopathy. *Arch Neurol* 1999; 56:527-28.
49. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott AC, Kramer DJ: Acute myopathy of intensive care. clinical EMG and pathologic aspects. *Ann Neurol* 1996; 40:645-54.
50. Stibler H, Edstrom L, Ahlbeck K: Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med* 2003; 29:1515-27.
51. Gooch JL: Prolonged paralysis after neuromuscular blockade. *Muscle Nerve* 1995; 18:937-42.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 114-7
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Tratamiento farmacológico de las alteraciones neuromusculares en el paciente crítico

C. Ortiz Leyba

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

El empleo de fármacos para tratamiento de las alteraciones neuromusculares que se presentan en el enfermo ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos es prácticamente inexistente. El empleo de inmunoglobulinas por vía venosa para el tratamiento de la polineuropatía del paciente crítico (PPC) no aporta ninguna evidencia para su uso. Más importancia tiene el tratamiento profiláctico, como es el caso de la administración de una perfusión de insulina para prevenir la hiperglucemias que se asocian a un mayor desarrollo de la PPC. Nuevos datos inducen a pensar que el mecanismo protector de esta perfusión, normalizando los niveles de glucosa se hacen modulando una disfunción endotelial y a unos menores niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA). Con respecto a la miopatía del paciente crítico o a los cuadros de bloqueo neuromuscular prolongado, el tratamiento consiste en evitar el empleo de diversos fármacos que se sabe se asocian al desarrollo de estas entidades como son los corticoides, los relajantes musculares y los aminoglucósidos. Por lo que respecta a la parálisis aguda flácida -infección por el virus del oeste del nilo se han comunicado casos anecdóticos de mejoría con el empleo de corticoides o de interferón, pero su tratamiento rutinario queda aún por establecer.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:114-7)

Palabras clave: *Polineuropatía. Miopatía. Crítico. Parálisis aguda flácida. Insulina. Inmunoglobulinas.*

PHARMACOLOGICAL TREATMENT NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Abstract

The use of drugs for treating neuromuscular impairments that present in the patient admitted to the Intensive Care Unit is virtually inexistent. The use of intravenous immunoglobulins for managing polyneuropathy of the critically ill patient (PCIP) is supported by no evidence. More important is prophylactic therapy, as is the administration of insulin perfusion to prevent hyperglycemia that is associated to increased development of PCIP. New data suggest that the protective mechanism of this perfusion, which normalizes glucose levels, is achieved through the modulation of endothelial dysfunction and lowering levels of asymmetrical di-methyl arginine (ADMA). As for myopathy of the critically ill patient or conditions with prolonged neuromuscular blockade, treatment consists in avoiding the use of several drugs known to be associated with development of these conditions, such as muscle relaxants and aminoglycosides. In relation to acute flaccid paralysis -an infection caused by the Western Nile Virus, anecdotic cases have been reported of improvement with the use steroids or interferon, although routine management remains to be established.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:114-7)

Key words: *Polyneuropathy. Myopathy. Critical. Acute flaccid paralysis. Insulin. Immunoglobulins.*

El tratamiento farmacológico de todas las entidades que se presentan en el paciente crítico es, a grandes rasgos, decepcionante. Solamente en algunos cuadros clínicos como la miastenia gravis o el Síndrome de Guillain-Barré (GB) se obtienen algunos resultados. En la mayor parte de los procesos el tratamiento consiste exactamente, en evitar fármacos que se asocian a la presencia de varias de estas entidades; mientras que en otros casos no existe una evidencia suficiente para recomendar opciones terapéuticas farmacológicas. No obstante, en esta revisión vamos a tratar aquellos procesos que se presentan de forma aguda tras el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, para ello y siguiendo a Gorson[1] vamos a considerar el tratamiento farmacológico de la polineuropatía del paciente crítico, la miopatía del paciente crítico con sus distintas variedades (pérdida de filamento grueso de miosina;

Correspondencia: Carlos Ortiz Leyba
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla
E-mail: carlos.ortiz.sspa@juntadeandalucia.es

rabdomiolisis, miopatía necrotizante aguda y miopatía caquéctica), el bloqueo neuromuscular prolongado y la parálisis aguda flácida/infección por el virus del oeste del Nilo.

Polineuropatía del paciente crítico (PPC)

El tratamiento de la PPC, dado que se produce en el contexto de una sepsis grave o de un shock séptico, comprende el tratamiento de la sepsis en cuestión y del soporte de órganos que se encuentren afectos. Asimismo, y de forma especial, a los cuidados para conseguir un destete siempre dificultoso del respirados, con la subsiguiente rehabilitación, y por último el intento de tratamiento farmacológico de la propia PPC.

Con respecto al primer punto, el tratamiento farmacológico debe comprender todos aquellos puntos establecidos en la Surviving Sepsis Campaign (SSC)[2]. De forma especial hay que prestar mucha atención a la anticoagulación (que ya viene avalada por una recomendación A) con heparina de bajo peso molecular o con heparina sódica; y a la profilaxis de úlceras de stress (recomendación A) con inhibidores de los receptores H_2, dado que los inhibidores de la bomba de protones, aunque son equivalentes a los anti-H_2 aumentando el pH gástrico, no se han comparado aún a estos últimos, por lo que su eficacia relativa es todavía desconocida. Dentro de las recomendaciones de la SSC hay que prestar atención al empleo de sedantes, analgésicos y bloqueantes nueromusculares, con respecto a estos últimos existe una recomendación E para evitar su empleo limitándolo a fases iniciales de la ventilación mecánica (que no es el momento de aparición de una PPC). La participación los bloqueantes neuromusculares como factor de riesgo para desarrollar una PPC ha sido demostrada por Garnacho y cols.[3] en un estudio prospectivo sobre 73 enfermos sépticos, encontrando una marcada significación estadística, por ello, existe una actitud generalizada para disminuir el empleo de estos fármacos y el caso de considerar imprescindible su uso, éste debiera hacerse en forma de bolos o en infusión continua con monitorización con tren de 4 (aunque tampoco se ha confirmado que este tipo de monitorización prevenga la aparición de PPC)[4]. Si existe disgunción hepática o renal son preferibles el atracurio o el cisatracurio. El uso de succinilcolina en enfermos con PPC puede, según un estudio[5], asociarse a una hiperkaliemia con riesgo vital por parada cardiorrespiratoria, la causa estaría en la sobreregulación inducida por la lesión axonal de la PPC sobre los receptores postsinápticos de acetilcolina[6].

Otra faceta a considerar es el empleo conjunto de otros fármacos que puedan potenciar el presunto efecto negativo de los bloqueantes neuromusculares como son los aminoglucósidos, clindamicina, vancomicina, procainamida, corticoesteroides, e incluso las catecolaminas, pero es evidente que los dos últimos pertenecen al arsenal habitual de tratamiento de una sepsis grave, por lo que su empleo parece que es la norma (las recomendaciones respectivas son C y E).

Empleo de Inmunoglobulinas

El uso de inmunoglobulinas (Ig) no es en absoluto concluyente. Tras una comunicación inicial donde no se encontró efecto alguno sobre la mejoría clínica de la PPC, probablemente debido al corto número de pacientes[7], un posterior estudio sobre 33 enfermos sobrevivientes de fallo multiorgánico (FMO) con desarrollo de sepsis por Gram negativos en dieciséis y con diagnóstico de PPC en siete de ellos, observó que 8 supervivientes del FMO con sepsis y sin desarrollar PPC habían sido tratados con Ig a dosis de 0,3 g/kg/d durante 3 días, en las primeras 24 horas tras el diagnóstico de sepsis, mientras que 4 de 7 enfermos con FMO y sepsis que desarrollaron PPC no habían sido tratados con Ig. Los autores concluían que estos datos eran sugestivos de que el empleo precoz de Ig puede prevenir o mitigar la presentación de PPC[8].

Insulina

El empleo de insulina para controlar niveles de hiperglucemia superiores a 110 mg/dL se ha asociado a la disminución en la aparición de PPC. Van den Berghe y cols.[9] sobre una población de pacientes adultos de una UCI quirúrgica (la gran mayoría eran enfermos sometidos a cirugía cardíaca) en los que con empleo de insulina comparaba un grupo estudio con glucemias no > 110 mg/dL, frente a un grupo control donde la permisividad de la hiperglucemia llegaba hasta 215 mg/dL; obteniendo no solo una disminución de la morbilidad y de la mortalidad en el grupo estudio, sino que además apreciaron una disminución de la incidencia de PPC en un 44%. El efecto podría provocarse a través de una estimulación de la captación periférica de la insulina. En una publicación posterior[10], los autores sostenían que los efectos se deberían más al control metabólico reflejado por la normoglucemia que a las dosis de insulina inyectadas. Esto confirmaría el estudio de Witt y cols.[11] sobre pacientes sépticos, en el que los autores mostraban una relación entre el deterioro de una afectación nerviosa periférica con niveles crecientes de glucemia plasmática, especulando sobre un presunto efecto tóxico directo de la glucosa. Asimismo, en un estudio de nuestro grupo sobre factores de riesgo para el desarrollo de la PPC, observamos que tras el estudio multivariante, uno de los factores independientes asociados a la aparición de la PPC era la hiperosmolaridad [odds ratio (OR) 4,8; confidence intervalos de confianza 95% 1,05-24,38; p = 0,046], además de la nutrición parenteral y los ya citados bloqueantes neuromusculares.

Un reciente estudio[12] planeado prospectivamente sobre la población inicial del trabajo de Van den Berghe, englobando a 63 enfermos con lesión cerebral única,

los autores comunicaron un descenso no solo de la dependencia de la ventilación mecánica, sino también del riesgo de desarrollar PPC ($p < 0,0001$). En aquellos pacientes que tenían una estancia en UCI $\geq$ 7 días, el riesgo de PPC bajó un 49% ($p < 0,0001$). En el estudio estadístico comprobaron que el control del nivel de la glucemia explicaba de forma independiente estos efectos beneficiosos sobre la aparición de PPC (OR [1,09 to 1,46] por mmol glucosa en sangre, $p = 0,002$).

Nueva luz se ha arrojado sobre este tema con la aparición de un nuevo estudio del mismo grupo[13], realizado prospectivamente sobre la base de datos original. Basándose en que en el síndrome de resistencia a la insulina está presente una disfunción endotelial que se manifiesta por una disponibilidad disminuida del óxido nítrico (NO), y dado que el NO está producido por la NO sintetasa que a su vez es inhibida por la dimetilarginina asimétrica (ADMA), se intenta encontrar una conexión entre esta última, la disfunción endotelial y la morbi-mortalidad de pacientes críticos. De hecho se ha publicado que elevados niveles plasmáticos de ADMA se asocian a mayor afectación orgánica y mayor mortalidad[14]. Siroen y cols. han encontrado una disminución de los niveles plasmáticos de ADMA en los pacientes tratados con pauta intensiva de insulina y lo que es más importante, la reducción de esos niveles se relacionan de forma significativa por una menor presencia de PPC, entre otras disfunciones orgánicas.

Miopatía del paciente crítico (MPC)

El diagnóstico establecido firmemente de una MPC obliga a evitar el empleo de corticoides o relajantes musculares. Aunque no se ha establecido la dosis mínima y la duración del tratamiento que se asocian a la producción de MPC ya que en las series publicadas existen numerosos factores de confusión tales como diferentes vías de administración, corticoides distintos, dosis diferentes y pautas diversas.

Por ello es difícil establecer cuales serían los límites de seguridad de estos fármacos, ya que se ha notificado presencia de MPC con solamente 5 días de tratamiento con 60 mg/día de prednisona. Si parece más ajustado el valor, en tratamientos prolongados de 1 a 4 semanas, de 2 a 4 g de hidrocortisona o metilprednisolona.

Otro factor a evitar son los relajantes musculares, que además no es infrecuente que se asocien a los corticoides, y aunque no queda establecido si la culpa se potencia con el empleo de ambos o si es suficiente la administración de uno de ellos para que se produzca la MPC. Los relajantes más comúnmente asociados a su desarrollo son el pancuroniu y el vecuronio, pero otros relajantes como el atracurio también se han asociado a la presencia de MPC[15]. No se conoce la dosis que pueda ser lesiva ya que en un caso documentado con biopsia, bastaron 164 mg de pancuronio en menos de 48 h. La mayoría de los enfermos que han desarrollado MPC habían recibido entre 500 y 4.000 mg de pancuronio o vecuronio, aunque los límites de la bibliografía están entre 10 mg y 8 g. De forma inversa, algunos pacientes que han recibido dosis altas de relajantes nunca han desarrollado MPC.

Excepto para la rabdomiolisis donde está establecido un tratamiento farmacológico que implica rehidratación y alcalinización de la orina, si es que existe miohemoglobinuria acompañante, y analgesia, el resto de subtipos de la MPC no tienen tratamiento específico y solo hay que retirar el agente que se supone causal (corticoides, relajantes, aminoglucósidos). Si fuera preciso sedación para adaptarlo al respirador se recurrirá a benzodiacepinas de acción corta, como el midazolam, al propofol y/o a opiáceos.

De cualquier forma, dentro de las subvariedades de la miopatía, solamente la necrotizante aguda presenta mal pronóstico, teniendo el resto usualmente buena recuperación. Con respecto a esta última hay que recordar que se presenta en los enfermos trasplantados asociada al empleo de ciclosporina A, por lo que en este caso habría que retirar el citado inmunosupresor.

Bloqueo neuromuscular prolongado

Prácticamente todos los pacientes que presentan debilidad muscular tras la suspensión de los relajantes musculares, de forma sostenida durante días o semanas, se recuperan completamente una vez que el agente causal fue retirado o desaparece (fracaso hepático, sepsis, aminoglycosides, cyclosporine, clindamycin, lidocaine, alteraciones electrolíticas, combinación de diferentes clases de relajantes (aminosteroides y bencillisoquinolinio), pero hay que tener en cuenta que cuanto más prolongada sea la parálisis, más riesgo existe de desarrollar una PPC o un MPC por parte del enfermo.

Parálisis aguda flácida. Infección por el virus del Nilo (WNV)

Aun cuando la presentación en UCI más frecuente es el de una encefalitis, puede manifestarse como un parálisis flácida de presentación aguda.

No existe tratamiento específico para esta entidad y la aproximación terapéutica es de soporte. En un estudio *in vitro* se apreció que altas dosis de ribavirina e interferón (IFN) α-2b eran efectivas frente al WNV, aunque no existen aún estudios controlados en humanos[16] Existen comunicaciones de casos aislados, entre ellos uno con parálisis flácida aguda, que mejoraron con tratamiento con IFN[17].

Por lo que respecta a las Ig, existe un estudio que está en marcha[18] patrocinado por el Nacional Institutes of Health sobre pacientes con WNV, aunque los resultados previos aislados no mostraron ningún beneficio. Pero en un modelo de ratón el empleo de Ig con anticuerpos anti WNV puede prevenir o mejorar la infección por el virus[19]. Como anécdota, el empleo de altas

dosis de corticoides han mostrado mejoría en un solo caso de infección WNV.

Referencias

1. Gorson KC: Approach to Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care* 2005; 03:195-212.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H y cols.: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines. *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 3 858-873.
3. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients.*Intensive Care Med* 2001 Aug; 27(8):1288-96.
4. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Outin H: Critical Illness Neuromyopathy. *Clin Pulm Med* 2005; 12:90-96.
5. Van Mook WNKA, Hulsewe´–Evers RPMG. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:302-310.
6. Hughes M, Grant IS, Biccard B y cols.: Suxamethonium and critical illness polyneuropathy. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:636-638.
7. Wijdicks EF, Fulgham JR: Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17:1494-1495.
8. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S: Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23:1144-1149.
9. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F y cols.: Intensive insulin therapy in thecritically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R y cols.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003 Feb;31(2):359-66.
11. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
12. Van den Berge G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous systemof intensive care patients. *Neurology* 2005; 64:1348-1353.
13. Siroen M; Van Leeuwen P; Nijveldt R et al.: Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Critical Care Medicine* 2005; 33:504-510.
14. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B y cols: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003; 22:23-30.
15. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772-774.
16. Peterson LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002; 137:173-179.
17. Sayao AL, Suchowersky O, Al-Khathaami A y cols. Calgary experience with West Nile virus neurological syndrome during late summer of 2003. *Can J Neurol Sci* 2004; 31:194-203.
18. Roos K: Fever and asymmetrical weakness in the Summer: evidence of a West Nile virus-associated poliomyelitis-like illness. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1205-1206.
19. Ben-Nathan D, Lustig S, Tam G, Robinson S, Segal S, Rager-Zisman B: Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating West Nile virus infection in mice. *J Inf Dis* 2003; 188:5-12.

Nutrición Hospitalaria

Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 118-22
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Artículo

Contribución del soporte nutricional al tratamiento de las alteraciones neuro-musculares del paciente crítico

J. C. Montejo González

Medicina Intensiva. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

Las alteraciones neuromusculares que tienen lugar en el paciente crítico han sido atribuidas a factores como la situación séptica, la liberación de mediadores inflamatorios o el empleo de fármacos que afectan desfavorablemente a la función neuro-muscular. El papel de factores metabólicos y nutricionales en el desarrollo de esta patología ha recibido poca atención. En la actualidad, el empleo de protocolos de control intensivo de la glucemia podría tener gran interés en la prevención de las alteraciones neuro-musculares de los pacientes críticos. Los mecanismos exactos de la implicación de la hiperglucemia en esta patología son, todavía, desconocidos, aunque la evidencia de los datos procedentes de la investigación es importante. La miopatía caquectizante (atrofia muscular) tiene lugar de manera habitual como consecuencia de los cambios obligados por la respuesta metabólica al estrés. El efecto del aporte de nutrientes sobre la ganancia de masa muscular es muy limitado, por lo que deben estudiarse otras acciones dirigidas a recuperar, de manera más rápida, la masa muscular perdida. Deben evitarse pautas agresivas de renutrición con objeto de prevenir el síndrome de realimentación y el consiguiente mayor deterioro de la función muscular. El aporte de substratos específicos, como la glutamina, podría tener un efecto beneficioso en la recuperación de las alteraciones neuro-musculares del paciente crítico. No obstante, no existen aún datos para justificar su empleo si el único objetivo es la recuperación de la función neuro-muscular.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:118-22)

Palabras clave: *Soporte nutricional. Alteraciones neuromusculares. Paciente crítico.*

CONTRIBUTION OF NUTRITIONAL SUPPORT TO TREATMENT NEUROMUSCULAR IMPAIRMETS OF CRITICALLY ILL PATIENTS

Abstract

Neuromuscular impairments occurring in the critically ill patient have been attributed to factors such as sepsis, release of inflammatory mediators, or the use of drugs unfavorably affecting neuromuscular function. The role of metabolic and nutritional factors in the development of this condition has received little attention. Currently, the use of protocols of intensive glycemia monitoring might be of great interest in preventing neuromuscular impairments in critically ill patients. The precise mechanisms of hyperglycemia involvement in this condition are still unknown, although evidence from research data is important. Cachectic myopathy (muscle atrophy) usually is the result of the obliged changes of metabolic response to stress. The effect of nutrients intake on muscle mass gaining is very limited, so that other actions aimed at more rapidly recovering lost muscle mass should be studied. Aggressive renutrition schedules should be avoided in order to prevent re-nutrition syndrome and further deterioration of muscle function. Intake of specific substrates, such as glutamine, might have a beneficial effect on recovering neuromuscular impairments in the critically ill patient. However, there are still no data to justify its use if the only purpose is to recover neuromuscular function.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:118-22)

Key words: *Critically ill patient. Polyneuropathy. Myopathy. Hyperglycemia. Hypophosphatemia. Glutamine.*

La polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la miopatía del paciente crítico (MPC), dos entidades que pueden aparecer de manera conjunta o separada en un mismo paciente, presentan una frecuencia que habitualmente es infravalorada[1,2]. En pacientes con disfunción multiorgánica secundaria a sepsis esta cifra puede ser hasta del 70% de los casos[3].

Su patogénesis suele obedecer a múltiples factores, entre los que cabe destacar la sepsis, el tiempo de estancia en UCI, la hiperglucemia, la hipoalbuminemia o el tratamiento con diferentes fármacos como esteroides, aminoglicósidos o relajantes musculares. Bolton y cols.[4], en la descripción original del síndrome de polineuropatía del paciente crítico, indicaron que podía descartarse la pre-

Correspondencia: Juan C. Montejo González
Medicina Intensiva. Unidad Polivalente 2ª
Hospital 12 de Octubre
Glorieta de Málaga, s/n.
28041 Madrid
E-mail: jmontejo.hdoc@salud.madrid.org

sencia de déficits nutricionales en la etiología del cuadro. Desde entonces, la implicación de aspectos metabólicos y nutricionales en la PPC/MPC ha recibido una atención anecdótica, tanto desde el punto de vista de su implicación etiológica como en los posibles aspectos terapéuticos.

Entre los mecanismos que se describen para la prevención de la PPC o de la MPC se citan la prevención del SRIS (algo prácticamente imposible de conseguir dado que su presencia es habitual en los pacientes al ingreso en UCI), las medidas de soporte para estabilizar la situación de shock con la mayor brevedad posible y la limitación de tratamiento farmacológico con esteroides o relajantes musculares. Una vez que el cuadro clínico de la PPC o la MPC están establecidos, las medidas de tratamiento son muy limitadas y se reducen al tratamiento de la enfermedad de base (SDMO, Sepsis), el seguimiento cuidadoso del proceso de retirada de la ventilación mecánica y las medidas de fisioterapia y rehabilitación. No obstante, como ya se ha indicado, el papel del soporte nutricional no ha sido motivo de atención especial al considerar la PPC/MPC.

Papel del soporte nutricional en el desarrollo de la PPC /MPC

Algunos autores han sugerido que el soporte nutricional podría tener un efecto perjudicial sobre la función de los nervios periféricos, debido a la producción de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonato y lipídico[5,6]. Estas alteraciones consistirían en la depleción del fosfato intracelular inducida por la hiperglucemia secundaria a la nutrición parenteral, el estrés oxidativo que puede resultar de la infusión lipídica con elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados o el incremento en la producción de eicosanoides proinflamatorios así mismo resultantes de la infusión lipídica. Garnacho y cols.[7], en un estudio prospectivo realizado sobre 73 pacientes sépticos, mostraron que la nutrición parenteral fue uno de los factores estadísticamente relacionados, con el desarrollo de PPC, aunque no pudieron apreciar diferencias en la frecuencia de PPC en función del tipo de infusión lipídica utilizada. La relación entre el soporte nutricional, enteral o parenteral, y el desarrollo de PPC/MPC no ha sido demostrada en otros estudios [8,9].

Si bien el efecto directo del soporte nutricional sobre el desarrollo de la PPC/MPC es discutido, existen actualmente datos que indican que el mantenimiento de una situación de hiperglucemia puede ser un importante factor en la producción de esta patología. Witt y cols.[3], utilizando estudios electrofisiológicos en pacientes sépticos con disfunción multiorgánica, mostraron la relación existente entre los niveles elevados de glucemia y el deterioro de la función de los nervios periféricos, sugiriendo el posible efecto "toxico" de la hiperglucemia sobre la función nerviosa. Posteriormente, en el ya clásico estudio sobre la hiperglucemia, Van den Berghe y cols.[10] pudieron apreciar que entre los efectos beneficiosos del control intensivo de la glucemia en los pacientes críticos se encontraba el de la reducción de la incidencia de PPC en un 44%, en comparación con el grupo control.

Control de la glucemia como prevención de la PPC/MPC

Existen cada vez más pruebas de que el control intensivo de la glucemia en pacientes críticos es una medida eficaz para reducir la incidencia de la PPC/MPC. Van den Berghe y cols.[11] han publicado recientemente un análisis centrado en los efectos neurológicos del protocolo de control de glucemia, en un subgrupo de pacientes de la población total publicada previamente. En una población de 405 pacientes con estancia en UCI prolongada (mayor de 7 días) han podido constatar, mediante seguimiento con electromiogramas periódicos, que el control estricto de la glucemia consiguió una reducción del 49% en la frecuencia de PPC/MPC, lo que se acompañaba de menor dependencia de la ventilación mecánica.

El mecanismo exacto para explicar el efecto protector del control de la glucemia sobre la función del sistema nervioso periférico es aún desconocido. Se ha sugerido, si bien de manera especulativa, que el efecto protector se ejerce a través de la prevención del daño mitocondrial que puede ser inducido por la hiperglucemia. También se ha indicado la hipótesis de que el efecto protector del control estricto de la glucemia sobre la PPC/MPC se encuentra en relación con modificaciones en otros ejes hormonales (hormona del crecimiento/IGF)[12].

Efectos de la intervención nutricional en la miopatía atrófica

Con independencia de la miopatía del paciente crítico, en muchos casos puede desarrollarse una miopatía secundaria a atrofia muscular resultante de la interacción de tres factores: inactividad, efectos metabólicos de la situación de estrés e inadecuada ingesta de nutrientes. Las características de la respuesta metabólica al estrés, especialmente el hipercatabolismo a expensas de masa muscular, dan lugar a que la atrofia muscular que tiene lugar en los pacientes críticos sea superior a la que podría esperarse de una mera situación de inactividad o reposo muscular prolongado. Además de la pérdida de masa muscular, han sido descritos cambios en los gradientes iónicos transmembrana que pueden contribuir a la afectación funcional del tejido muscular en estos pacientes[13]. La repercusión de la pérdida de masa muscular sobre la supervivencia de los pacientes es importante: una pérdida del 5% puede conducir a alteraciones funcionales en tanto que la pérdida del 20% de masa muscular ha sido asociada a incremento de complicaciones graves y aumento de la mortalidad.

En los pacientes críticos, esta miopatía "por desuso" o "caquectizante", puede diferenciarse de la miopatía del paciente crítico (MPC) mediante pruebas funcionales (el estudio electrofisiológico puede ser normal) y biopsia muscular (que también puede ser normal). El diagnóstico de "miopatía caquéctica" es un diagnóstico de exclusión, una vez descartadas otras complicaciones musculares que pueden afectar al paciente crítico.

Desde un punto de vista teórico, esta miopatía atrófica debería poder ser limitada mediante el aporte de substratos y responder de manera rápida al soporte nutricional: la alteración de la función muscular como consecuencia de la desnutrición y su recuperación tras la ingesta de nutrientes ha sido mostrada por varios autores[14]. No obstante, la pérdida de proteínas corporales es difícil de controlar en las fases iniciales de la enfermedad grave: a pesar del soporte nutricional, los pacientes mantienen una situación de hipercatabolismo con balance nitrogenado persistentemente negativo[15]. Esta situación está dirigida a la liberación de aminoácidos para la síntesis de proteínas viscerales y para la neoglucogénesis (un mecanismo que forma parte de la respuesta metabólica al estrés) pero, en contrapartida, supone una pérdida continuada de masa muscular que se mantiene mientras persista la situación de agresión metabólica.

La recomendación para el empleo de aportes hiperproteicos por vía enteral o parenteral en los pacientes críticos está basada en el aumento de requerimientos proteicos respecto a la situación basal que tiene lugar en estos casos. Este incremento está destinado a limitar el hipercatabolismo y a contribuir, en lo posible, al mantenimiento de una síntesis proteica incrementada. El efecto del aporte proteico sobre la recuperación de la masa muscular depende de la dosis aportada, la fórmula utilizada y la cantidad y calidad de aporte de substratos no proteicos[16]. Asimismo existen diferencias en relación con la edad de los pacientes: en pacientes jóvenes se aprecia un incremento en la síntesis proteica muscular que es proporcional al aporte, en tanto que en pacientes ancianos un incremento similar sólo puede obtenerse si se aumenta la cantidad de aminoácidos administrada. Desde un punto de vista clínico, podría sugerirse que los pacientes ancianos requieren mayor aporte proteico para conseguir una adecuada respuesta en la estimulación de la síntesis proteica.

Cabría pensar en un efecto llamativo del aporte de nutrientes sobre la recuperación de la masa muscular y la normalización de las alteraciones funcionales en los pacientes afectados de PPC/MPC. Sin embargo, no existen estudios que hayan valorado específicamente este aspecto. Los estudios que analizan los efectos de la suplementación nutricional en pacientes críticos no han investigado cuál es el efecto sobre la PPC/MPC ni sobre la morfología o la función muscular de estos pacientes.

Efectos de la renutrición sobre la función muscular. Síndrome de realimentación

El músculo esquelético es considerado como un sistema con gran actividad metabólica: supone aproximadamente el 40% del consumo de oxígeno en condiciones de reposo. No es de extrañar, por ello, que alteraciones significativas en el balance energético, como las apreciadas durante la desnutrición o la renutrición, puedan afectar de manera importante tanto a la morfología como a la función del tejido muscular esquelético. Tanto la desnutrición como la renutrición inadecuada de pacientes previamente desnutridos pueden afectar precozmente a la función muscular antes de que puedan apreciarse cambios morfológicos.

Las modificaciones electrofisiológicas responsables de la disfunción muscular en estas situaciones están relacionadas con cambios en los gradientes iónicos transmembrana y en la alteración del equilibrio hídrico transcelular, que dan lugar a un incremento en el contenido hídrico total del tejido muscular[17]. Este edema tisular no es reversible con la realimentación de pacientes malnutridos, lo que indica que los mecanismos desarrollados en el tejido muscular tras la acción del estrés metabólico, la inactividad y el ayuno son complejos y su reversión requiere un manejo cuidadoso. Además de estas alteraciones en el balance hídrico tisular, existen datos que demuestran que la insuficiente ingesta de nutrientes, incluso a corto plazo, se asocia con alteraciones en el contenido iónico intra y extra celulares en el tejido muscular: depleción intracelular de potasio, aumento en el contenido de calcio y alteraciones en el gradiente de Na, Mg y fósforo[18].

La pérdida de masa muscular en pacientes críticos se desarrolla en un breve periodo de tiempo. No obstante, su recuperación requiere un periodo mucho más prolongado. Ello se debe a que la actividad metabólica del organismo agredido requiere la liberación de substratos provenientes del tejido muscular también en la fase de cicatrización, por lo que la ganancia neta de masa muscular sólo puede tener lugar una vez que el organismo ha regresado a la fase previa a la agresión aguda.

Las investigaciones realizadas para valorar el metabolismo proteico muscular en respuesta al aporte de nutrientes tras situaciones de agresión indican, de manera unánime, esta relativa independencia del proceso anabólico muscular y el aporte de nutrientes y sus diferencias con la renutrición tras el ayuno[19].

El síndrome de realimentación[20] puede desarrollarse como respuesta al inicio del soporte nutricional en pacientes previamente desnutridos. Las formas más graves del síndrome pueden conducir a la muerte de los pacientes debido a desequilibrios hidroelectrolíticos que pueden originar disfunción neurológica y cardiovascular graves. La causa principal del cuadro clínico es la hipofosfatemia, originada por el incremento en el consumo de fósforo, y su desplazamiento intracelular como consecuencia de la utilización de la glucosa aportada, dando lugar a la situación de hipofosfatemia grave. Uno de los principales componentes del síndrome de realimentación es la afectación neuro-muscular, que puede manifestarse como debilidad muscular generalizada (con importante afectación de la función respiratoria) o cuadros de rabdomiolisis o miopatía necrotizante. Aunque los pacientes con desnutrición grave y prolongada son la principal población de riesgo para la presencia del síndrome de realimentación, el cuadro puede desarrollarse también en situaciones de ayuno agudo (7-10 días) si éste se combina con una situación de agresión metabólica, como sería el caso de los pacientes críticos que no hayan recibido soporte nutricional en la

primera semana. Es importante, por tanto, tener presente la posibilidad de aparición del síndrome de realimentación y utilizar las medidas de prevención fundamentales en los pacientes de riesgo: inicio progresivo del aporte de nutrientes, evitando la sobrealimentación, corrección de las alteraciones electrolíticas (especialmente hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia) de manera previa al inicio del soporte nutricional, prevención de la sobrecarga hídrica y aporte vitamínico a dosis elevadas.

Papel de la glutamina en las alteraciones neuromusculares del paciente crítico

Entre los aminoácidos plasmáticos, la glutamina (Gln) es el que se encuentra en mayor concentración. Interviene en un gran número de funciones fisiológicas como el flujo de substratos inter-órganos, la amoniogénesis renal o la neoglucogénesis hepática. En el músculo esquelético, la glutamina constituye más del 60% del conjunto total de aminoácidos libres, lo que representa a su vez más del 50% de los aminoácidos libres del organismo[21]. El papel de la glutamina en la regulación del recambio proteico en el músculo esquelético ha sido descrito en varias ocasiones[22,23]. También se ha descrito el papel preponderante de la glutamina, liberada en el tejido muscular, en los mecanismos de cicatrización[24].

La importante relación de la glutamina con el tejido muscular se pone de manifiesto en las situaciones de enfermedad grave. En ellas se ha descrito un descenso en el contenido de glutamina intramuscular, que puede tener valor pronóstico: los pacientes con mayor gravedad son los que presentan una mayor depleción de glutamina intramuscular[25].

Debido a la importancia de la glutamina en las funciones corporales y a la constatación de que, en situaciones de enfermedad grave, los requerimientos de glutamina no son cubiertos por la síntesis endógena, el aporte de glutamina con el soporte nutricional ha sido motivo de un gran número de investigaciones en los últimos años.

En diferentes estudios experimentales, en modelos animales, se demuestra que el aporte parenteral de glutamina puede conseguir limitar el descenso en la concentración de glutamina muscular apreciado tras situaciones de estrés[26,27].

Los resultados procedentes de la investigación clínica indican, de manera global, que el aporte de glutamina se acompaña de efectos beneficiosos como la disminución de las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y la mortalidad[28]. Los efectos apreciados han motivado la recomendación favorable al empleo de glutamina en el soporte nutricional de los pacientes críticos[29]. Cabe señalar, sin embargo, que la principal fuente de nitrógeno para la síntesis de glutamina en el organismo proviene de la oxidación de los aminoácidos ramificados en el músculo esquelético[30]. Por ello, los estudios clínicos donde se valora la eficacia del aporte parenteral de soluciones enriquecidas en aminoácidos ramificados muestran consistentemente un incremento en los niveles séricos de glutamina[31-33]. Este tipo de tratamiento debe considerarse, por tanto, como una forma de aporte de glutamina.

El tejido muscular juega un papel primordial como productor y exportador de glutamina en la enfermedad grave. No obstante, a pesar de los resultados existentes sobre el aporte de glutamina en pacientes críticos, la investigación dirigida a valorar los efectos de este tratamiento sobre la función muscular o sobre la prevención o el tratamiento de la PPC/MPC son muy limitados.

En pacientes postquirúrgicos, la síntesis proteica muscular, valorada mediante la técnica de leucina marcada (C13), es mantenida cuando los pacientes reciben Ala-Gln en la nutrición parenteral[34]. Stehle y cols.[35] valoraron la infusión de Ala-Gln a dosis de 280 mg/kg/día, durante 5 días, en 6 pacientes en el postoperatorio de cirugía oncológica y apreciaron que, en comparación con el grupo control, los tratados con dipéptidos mantuvieron los niveles intramusculares de glutamina y mostraron una mejoría en el balance nitrogenado. En otro grupo de pacientes sometidos a colecistectomía, Hammarqvist y cols.[36] apreciaron igualmente que el tratamiento con Ala-Gln mantenía los niveles intracelulares de glutamina y la síntesis proteica muscular y se acompañaba de mejores resultados en el balance nitrogenado.

No obstante, este efecto (el mantenimiento de los niveles de glutamina intracelular), no parece tener lugar en los pacientes críticos tratados con suplementos de glutamina; en ellos, el aporte de este aminoácido no muestra cambios apreciables sobre el contenido intramuscular de glutamina, el metabolismo muscular o la síntesis proteica[37-39]. Esta ausencia de efecto podría estar en relación con la dosis de glutamina utilizada, con la duración del tratamiento o con las limitaciones metabólicas para el empleo de substratos que presentan estos pacientes[40]. En un reciente estudio, Tjader y cols.[41] han valorado los cambios intramusculares derivados del aporte de suplementos de glutamina en pacientes críticos; utilizando dosis crecientes de Gln durante un periodo de 5 días, estos autores apreciaron un efecto directo del aporte de Gln sobre los valores plasmáticos de dicho aminoácido. No obstante, ello no se acompañaba de cambios en el contenido intramuscular de Glutamina ni en la síntesis proteica muscular. Parece, por tanto, que, al contrario de lo que ocurre con otros sistemas como el epitelio intestinal, la función de barrera digestiva o la función inmune, que pueden ser estimulados directamente por el aporte de suplementos de glutamina, el metabolismo muscular es poco sensible al aporte de dichos suplementos, al menos a corto plazo.

No sería correcto asumir, no obstante, que el aporte de glutamina está desprovisto de efectos beneficiosos sobre el tejido muscular de los pacientes en situación crítica: en comparación con el grupo control, el aporte de glutamina se acompaña de signos indirectos de mejoría del entorno metabólico muscular, como la disminución del catabolismo sugerida por el descenso en la 3-metil-histidina y la disminución de la acidosis intramuscular indicada por el descenso del lactato intramuscular. Carroll y cols.[42], en un estudio prospectivo sobre pacientes críticos postquirúrgi-

cos tratados con nutrición parenteral, han confirmado también la ausencia de efecto de los suplementos de glutamina sobre la síntesis proteica corporal. No obstante, cuando en dicho estudio se asoció tratamiento con hormona de crecimiento e IGF1 pudo apreciarse un incremento significativo en la síntesis proteica. La importancia de este hallazgo debe ser confirmada en estudios posteriores antes de que este tratamiento pueda ser recomendado, dados los efectos adversos apreciados en otros estudios tras el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes críticos[43].

Considerando los conocimientos actuales, no existen datos para afirmar que el teórico, y fundamental, papel de la glutamina en la función muscular de los pacientes graves pueda ser restaurado con el aporte exógeno de dicho aminoácido. En el terreno concreto de la PPC/MPC, el tema no ha sido motivo de investigación, aunque la hipótesis de que el aporte de glutamina podría ser beneficioso para contribuir a restaurar la función muscular en estos pacientes es atractiva.

Referencias

1. Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32:140-63.
2. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ: Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1785-1788.
3. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
4. Bolton C, Brown J, Sibbald W: The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983; 33:186.
5. Marino PL, Millili JJ: Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intensive Care Med* 1998; 24:87.
6. Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G: Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997; 23:922-923.
7. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:1288-96.
8. Bolton CF, Young GB: Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997; 23:924-925.
9. Leijten FS, de Weerd AW: Letter to the Editor. *N Engl J Med* 1990; 323:1631.
10. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F y cols.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
11. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64:1348-53.
12. Mesotten D, Wouters PJ, Peeters RP y cols.: Regulation of the somatotropic axis by intensive insulin therapy during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3105-13.
13. Burnham EL, Moss M, Ziegler TR: Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. *J Nutr* 2005; 135:1818S-1823S.
14. Jeejeebhoy KN: Muscle function and energetics. En: Wilmore DW, Carpentier YA (Eds) Metabolic support of the critically ill patient. Springer Verlag. Berlin 1993:44-62.
15. Ortiz Leyba C, Gómez Tello V, Serón Arbeloa C: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutr Hosp* 2005; 20:13-17.
16. Wolfe RR: Optimal nutrition, exercise, and hormonal therapy promote muscle anabolism in the elderly. *J Am Coll Surg* 2006; 202:176-80.
17. Shizgal HM, Vasilevsky CA, Gardiner PF et al.: Nutritional assessment and skeletal function. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:761-777.
18. Legaspi A, Roberts JP, Albert JD, Tracey KJ, Shires GT, Lowry SF: The effect of starvation and total parenteral nutrition on skeletal muscle amino acid content and membrane potential difference in normal man. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:233-40.
19. Hammarqvist F, Andersson K, Luo JL, Wernerman J: Free amino acid and glutathione concentrations in muscle during short-term starvation and refeeding. *Clin Nutr* 2005; 24:236-43.
20. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS: Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:625-33.
21. Souba WW. Wilmore DW: Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma, and sepsis. En: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). Modern nutrition in health and disease. 8th edition. Lea & Febiger. Philadelphia. 1994:1207-1240.
22. Smith JL. Artega C. Heymsfield S: Regulation of protein degradation in differentiated skeletal muscle cells in monolayer culture. En: Khairallah E, Bond J, Bird JC (eds). Intracellular protein catabolism. New York. Liss. 1985
23. Souba WW. Herskowitz K. Salloum Rh. et al.: Gut glutamine metabolism. *JPEN* 1990; 14 (S):45-50.
24. Kinney JM: Clinical biochemistry: Implications for nutritional support. *JPEN* 1990; 14 (S):148-156.
25. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J: A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996; 24:575-583.
26. Roth E, Karner J, Ollenschläger G y cols.: Alanylglutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in postoperative anaesthetized dogs. *Clin Sci* 1988; 75:641-648.
27. Karner J, Roth E, Ollenschlager G y cols.: Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surgery* 1989; 106:893-900.
28. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022-9.
29. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P: Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355-73.
30. Skeie B, Kvetan V, Gil KM, Rothkopf MM, Newsholme EA, Askanazi J: Branch-chain amino acids: their metabolism and clinical utility. *Crit Care Med* 1990; 18:549-571.
31. Jiménez J. Ortiz C. Morales S. et al: Prospective study on the efficacy of branched-chain amino acids in septic patients. *JPEN* 1991; 15:252-261.
32. Jiménez J. Ortiz C. Morales S. et al.: Variations in plasma amino acids in septic patients subjected to parenteral nutrition with a high proportion of branched-chain amino acids. *Nutrition* 1992; 8:237-244.
33. García de Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M y cols.: Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997; 25:418-24.
34. Barua JM, Wilson E, Downie S y cols.: The effect of alanyl-glutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free aminoacids intravenously. *Proc Nutr Soc* 1992; 51:104A.
35. Stehle P, Zander J, Mertes N y cols.: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989; i:231-233
36. Hammarqvist F, Wernerman J, Von der Decken A, Vinnars E: Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg* 1990; 212:637-644.
37. Roth E, Karner J, Ollenschlager G: Glutamine: an anabolic effector? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:130S-136S.
38. Gamrin L, Essen P, Hultman E, Wernerman J: Muscle energy status in critically ill patients supplemented with glutamine/alpha-ketoglutarate. *Clin Nutr* 1993; 12 (Suppl 2):17.
39. Palmer TE, Griffiths RD, Jones C: Effect of parenteral L-glutamine on muscle in the very severely ill. *Nutrition* 1996; 12:316-20.
40. Furst P. Sthele P: The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *NCP* 1993; 8:106-114.
41. Tjader I, Rooyackers O, Forsberg AM, Vesali RF, Garlick PJ, Wernerman J: Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:266-75.
42. Carroll PV, Jackson NC, Russell-Jones DL, Treacher DF, Sonksen PH, Umpleby AM: Combined growth hormone/insulin-like growth factor I in addition to glutamine-supplemented TPN results in net protein anabolism in critical illness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E151-7.
43. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Neilsen MS, Zandstra DF,Vundelinckx G, Hinds CJ: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785-792, 1999.