



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 341**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61K 38/55 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99947762 .3**

96 Fecha de presentación : **15.10.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1121111**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2001**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de pérdida de peso.**

30 Prioridad: **15.10.1998 GB 9822458**
15.10.1998 GB 9822459
23.07.1999 GB 9917181

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es: **IMPERIAL INNOVATIONS LIMITED**
Level 12 Electrical and Electronic Engineering
Building Imperial College
London SW7 2AZ, GB

72 Inventor/es: **Anker, Stefan, D. y**
Coats, Andrew, J. S.

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 341 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

La presente invención trata del uso de un bloqueador de receptor β en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de peso definido en la reivindicación 1.

5 La pérdida de peso debido a enfermedad subyacente, llamada frecuentemente "caquexia", aparece en pacientes con un amplio rango de enfermedades incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cirrosis de hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fallo renal crónico, infecciones crónicas incluyendo neumonía, cáncer (caquexia cancerosa), diabetes y enfermedad cardíaca incluyendo hipertensión y fallo de corazón crónico (CHF) (caquexia cardíaca). La caquexia puede también ocurrir idiopáticamente.

10 En todos los casos, caquexia puede ser un indicador de un mal pronóstico y su reversión, detención o al menos disminución, es deseable. Ciertamente, una fuerte relación entre pérdida de peso y mortalidad ha sido encontrada en muchas situaciones.

15 Los cambios hormonales y desequilibrio catabólico/anabólico en fallo de corazón crónico (CHF) y su relevancia en caquexia cardíaca ha sido discutida en Anker et al (1997) Circulation 96, 526-534. Similarmente, los niveles de catecolamina, niveles de ácido úrico en suero, niveles de TNF α y otros niveles de hormonas han sido medidos en pacientes con CHF (vea, por ejemplo, Anker et al (1997) Heart 78, 39-43; Anker et al (1998) Q J. Med. 91, 199-203; Anker (1998) Eur. Heart J. 20, 683-693; Anker (1999) Chest 115, 836-847). Además, se han realizado estudios de pérdida de mineral de hueso en pacientes con caquexia debida a CHF (Anker et al (1999) Am. J. Cardiol. 83, 612-615).

20 Sin embargo, nadie ha sugerido que la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático y/o la mejora del estado de reflejo cardiovascular sería beneficioso para los pacientes con caquexia cardíaca y también para pacientes con caquexia debida a cualquier causa y, ciertamente, caquexia idiopática.

25 Un primer aspecto de la invención proporciona el uso de un bloqueador de receptor β en la fabricación de un medicamento para tratar la pérdida de peso debido al proceso cíclico o enfermedad subyacente en un paciente donde la enfermedad subyacente es cualquiera de SIDA, cirrosis de hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con o sin enfisema, fallo renal crónico, infecciones crónicas (como neumonía), cáncer (e.d. caquexia cancerosa), y enfermedad de corazón incluyendo hipertensión y fallo cardíaco crónico (e.d. caquexia cardíaca), y caquexia idiopática (e.d. caquexia debida a enfermedad desconocida).

30 Nosotros creemos que al menos alguna información descrita en los Ejemplos indica que los agentes que inhiben la actividad del sistema nervioso simpático, directa o indirectamente, (por ejemplo, directa o indirectamente teniendo efectos reflejo-ergo, quimioreflejo o baroreflejo) tienen un efecto beneficioso sobre la caquexia probablemente por una reducción de apoptosis, una reducción en tasas metabólicas o por vasodilatación con un mejor flujo sanguíneo a los tejidos. Nosotros proporcionamos información de que, sorprendentemente, ciertos caminos son anormales en la caquexia debido a un amplio rango de enfermedades subyacentes, pero no son anormales en la pérdida de peso debido al hambre.

35 El medicamento puede ser usado en cualquier mamífero y así el término "paciente" incluye a un paciente humano y también incluye cualquier otro mamífero incluyendo animales domésticos tales como gatos, perros, y animales de granja tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares. Es preferible si el medicamento es para tratar humanos.

En el tratamiento de pérdida de peso debido a enfermedad subyacente en un paciente es útil si la pérdida de peso es invertida o detenida o al menos disminuida.

40 Los compuestos citados son útiles para el tratamiento o prevención de pérdida de peso debido a enfermedad subyacente (caquexia).

Compuestos que podrían reducir los niveles de plasma de catecolamina y la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) incluyen:

45 Bloqueadores de receptor beta (β) incluyendo acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, celiprolol, esmolol, labetalol, lavobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, nebivolol, carvedilol, bucindolol y timolol; Atenolol y bisoprolol son preferidos.

Las clases de compuestos y procedimientos anteriores mencionados son útiles en el tratamiento o prevención de pérdida de peso debido al proceso de envejecimiento. Ellas, como las mencionadas posteriormente, son útiles en la mejora del rendimiento del ejercicio en la salud.

50 Nosotros proporcionamos un método de tratar y evitar la pérdida de peso debido al proceso de envejecimiento en un paciente el método comprendiendo la estimulación eléctrica de los músculos del paciente. Normalmente, el

paciente a ser tratado es > 65 años. Otro punto de vista sobre homeostasis humana en peso y la pérdida de peso debida al envejecimiento es dado en Anker et al (1999) Chest 115, 836-847.

Además, las clases de compuestos son útiles en la prevención de pérdida de peso consiguiente a trastornos cardiovasculares en pacientes con riesgo de enfermedad cardíaca incluyendo hipertensión, dislipidemia y diabetes.

5 Así, un aspecto adicional de la invención proporciona un bloqueador de receptor β en la fabricación de un medicamento para prevenir la pérdida de peso consiguiente a trastornos cardiovasculares en un paciente con riesgo de enfermedad cardíaca.

Los medicamentos son administrados al paciente en cualquier forma adecuada o por cualquier medio adecuado para tener el efecto deseado.

10 Los medicamentos anteriormente citados pueden ser administrados por cualquier método convencional incluyendo inyección oral y parenteral (p.e. subcutánea o intramuscular o intravenosa) e inhalado, bucal y rectal. El tratamiento consiste en una simple dosis o dosis múltiples durante un periodo de tiempo.

15 Mientras que sea posible para un componente para uso en los métodos de la invención ser administrado solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica, junto con uno o más portadores aceptables. El portador(es) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el compuesto de la invención y no perjudicial para los receptores del mismo. Normalmente, los portadores serán agua o suero fisiológico que estarán esterilizados y libres de pirógeno.

20 Como aotado anteriormente, los compuestos para uso en los métodos de la invención pueden ser formulados para uso. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis únicas y ser preparadas por cualquier otro método bien conocido en la técnica de farmacia. Tales métodos incluyen el paso de llevar a la asociación del ingrediente activo (compuesto de la invención) con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones están preparadas llevando a asociación uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, configurando el producto.

25 Formulaciones de acuerdo con la presente invención adecuadas para administración oral puede ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o píldoras, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El ingrediente activo puede estar presente como píldoras, electuario o pasta.

30 Una píldora puede estar hecha por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las píldoras comprimidas pueden estar preparadas comprimiendo en una adecuada máquina el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (pe, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (pe, glicolato de almidón de sodio, povidona entrecruzada, carboximetil celulosa de sodio entrecruzada), agente tensioactivo o dispersante. Las píldoras moldeadas pueden estar fabricadas por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla de componente en polvo humedecido con un diluyente inerte líquido. Las píldoras pueden ser recubiertas o marcadas y pueden ser formuladas para proporcionar un suministro controlado y lento del ingrediente activo en ellas, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa en proporciones que varían para proporcionar el perfil de suministro deseado.

40 Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyendo intravenosa incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, buffers, bactericidas y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del destinatario, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de espesamiento. Las formulaciones pueden estar presentes en envases unidos o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden estar almacenadas en condición liofilizada requiriendo sólo la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes al uso. Soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden ser preparadas de polvos estériles, granulados o píldoras de la clase previamente descrita.

45 Formulaciones preferidas de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, sub-dosis diaria o fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

50 Debería entenderse que en adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Normalmente, el medicamento es administrado cuando la caquexia es diagnosticada (duración de tratamiento: tiempo de vida del paciente) o si se considera que un paciente tiene riesgo de desarrollar caquexia. El medicamento es

administrado con una frecuencia y en cantidad suficiente para mantener los niveles mínimos del agente en cerca del 50 % del pico de niveles de dosificación.

Otros medicamentos que son adecuados en la práctica de la invención como se discutió anteriormente, son conocidos en la técnica; algunos de esos compuestos están enumerados por ejemplo en las últimas ediciones de British National Formulary y la última edición de Martindale's Pharmacoeopia.

La invención será ahora descrita en más detalle en referencia a los siguientes ejemplos y figuras donde

Figura 1 muestra datos individuales para los niveles de noradrenalina en plasma que están resumidos en la figura 2.

Figura 2 muestra que los trastornos de caquexia crónica muestran una mejora de la actividad de SNS (sistema nervioso simpático) como mostró por el aumento de niveles de noradrenalina en plasma. Todos los trastornos de caquexia marcados (*) tienen niveles de noradrenalina medios que son mayores de lo normal.

Figura 3 muestra que, en promedio, los pacientes con trastorno de caquexia activa aumentaron los niveles de aldosterona de 2.5 a 13 veces comparados con controles sanos (su media; 43.2 ng/ml, límite superior o normal: 81 ng/ml). Pacientes con pérdida de peso debido a la malnutrición tienen niveles normales de aldosterona.

Ejemplo 1: Catecolaminas en pacientes con fallo cardíaco crónico

Niveles de noradrenalina en plasma en pacientes con fallo cardíaco crónico

El fallo cardíaco crónico (CHF) es un trastorno complejo que afecta a un número creciente de pacientes de la comunidad con una prevalencia del 10 al 30 % en personas mayores de 65 años [Cowie MR, Mostered AA, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Europ Heart J* 1997; 18:208-225]. Múltiples vías fisiológicas están patológicamente afectadas, y ha sido sugerida una serie de ciclos viciosos que pueden transformar anomalías cardíacas en anomalías hemodinámicas, endocrinas, inmunológicas y musculares que todas contribuyen a un cuadro clínico de fallo cardíaco crónico [Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-254; Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salisbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:997-1001; Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure; the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72:S36-S39.]. Uno de los aspectos más estudiados es la activación del sistema nervioso simpático (SNS). La activación de SNS puede expresarse en diferentes maneras. Aparte de medir la circulación de catecolaminas (particularmente noradrenalina, adrenalina y dopamina), es posible calcular la excitación nerviosa simpática directamente por medida de los impulsos nerviosos [Van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation* 1997; 96:4326-4332.], o indirectamente por análisis de la variación del ritmo de corazón y presión sanguínea [Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJS. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1645-1650]. La técnica de cálculo de niveles de catecolamina ha sido desarrollada además mediante el cálculo de desbordamiento de catecolamina utilizando trazadores radio etiquetados [Coats Adamopoulos S, Radelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, Conway J, Sleight P. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-2131.]. Sin embargo, la medida de niveles de catecolamina en niveles de reposo es la técnica más usada. En este respecto, es importante resaltar que la noradrenalina y adrenalina no son liberadas solamente de la médula adrenal (como hormonas), sino que también son liberados neurotransmisores en la hendidura sináptica de los nervios post-gangliónicos simpáticos (llamados adrenérgicos). Sólo una pequeña proporción de catecolaminas liberadas sinápticamente se vierte en la circulación. Por lo tanto, las concentraciones en plasma mediciones de noradrenalina y adrenalina pueden en algunas circunstancias subestimar grandemente la concentración de catecolamina global en sinapsis adrenérgicas.

Catecolaminas: de infarto de miocardio a fallo cardíaco.

La activación simpática es bien reconocida como importante en la contribución al desarrollo de isquemia miocárdica [Heusch G. α -Adrenergic mechanisms in myocardial ischaemia. *Circulation* 1990;81:1-13.]. Preceptores- β cardíacos median el ritmo cardíaco e inotropía, que bajo condiciones normales lideran la dilatación coronaria para casar la demanda de oxígeno. El efecto directo de catecolaminas en los vasos sanguíneos coronarios es una vasoconstricción mediada via α -adrenoreceptores. [Berne RM. Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation. *Circ Res* 1958;6:644-655.]. Durante el ejercicio la vasoconstricción catecolaminérgica es principalmente mediada a través de catecolaminas circulantes y no a través de liberación de hormona local [Chilian WM, Harrison DG, Haws CW, Snyder WD, Marcus ML. Adrenergic coronary tone during submaximal exercise in the dog is produced by circulating catecholamines. Evidence for adrenergic denervation supersensitivity in the myocardium but not in coronary vessels.

Circ Res 1986;58:68-82.]. Después de desarrollar las placas y estenosis coronarias, la reserva de flujo vasodilatador es reducida y la vasodilatación es más y más reducida como resultado de la vasoconstricción coronaria de α -adrenergica. [Heusch G, Deussen A. The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on the perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. Circ Res 1983; 53:8-15.].

5 Mejoras importantes de niveles de catecolamina han sido detectadas poco después de la aparición del infarto en una variedad de estudios. Sólo entre 1969 y 1980, 15 estudios con unos 25000 pacientes y 5000 sujetos de control (vea en [Goldstein DS. Plasma noradrenaline as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. Am J Cardiol 1981;48:1147-1154.]) han investigado los niveles de noradrenalina en plasma después del infarto de miocardio. Los niveles de catecolamina marcan un pico en minutos a pocas horas después del inicio de los síntomas, y siguen surgiendo durante varios días. El grado de cambios enzimáticos durante el infarto de miocardio [Vetter NJ, Adams W, Strange RC, Oliver MF. Initial metabolic and hormonal response to acute myocardial infarction. Lancet 1974;1:284-289.], es decir, la severidad en el ataque al corazón, la temprana aparición de arritmias ventriculares [McDonald L, Baker C, Bray C, McDonald A, Restieaux N. Plasma-catecholamines after myocardial infarction. Lancet 1969;2:1021-1023.], el desarrollo de shock cardiogénico [Benedict CR, Grahame-Smith DG. Plasma adrenaline concentrations and dopamine-beta-hydroxylase activity in myocardial infarction with and without cardiogenic shock. Br Heart J 1979; 42:214-220.] y fallo cardiaco congestivo [McDonald et al (1969) Lancet 2:1021-1023; Siggers DCM, Salter C, Fluck DC. Serial plasma adrenaline and noradrenaline levels in myocardial infarction using a new double isotope technique. Br Heart J 1971;33:878-883.] están todos relacionados con niveles de catecolamina. En pacientes con infartos de miocardio y fallos cardiacos clínicos, la noradrenalina sigue siendo elevada durante 1 mes [Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. Am Heart J 1993;126:1068-1076.] El tratamiento sedativo con morfina [Mueller HS, Gory DJ, Rao PS, Mudd G, Ayres SM. Cardiac catecholamine response during evolving myocardial infarct in man. Circulation 1980 (Suppl III); 62:III-81.(abstract)] y bloqueadores- β [Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. J Clin Invest 1980;65:338-346.] ha sido durante mucho tiempo conocido para reducir los niveles de catecolamina durante los infartos agudos de miocardio. La enfermedad cardiaca isquémica es la causa más común del desarrollo de CHF.

Cuando el fallo cardiaco se ha desarrollado completamente, es difícil establecer qué exactamente induce la activación neurohormonal, ya que tanto el proceso de enfermedad subyacente en sí como la medicación contribuyen a las alteraciones hormonales complejas. Las mediciones en los pacientes no tratados han revelado que el sistema simpático se activa (niveles de catecolamina elevados), pero que en contraste el sistema renina-angiotensina está usualmente no activado [Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirilin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990;82:1724-1729; Remes J, Tikkanen I, Fyhrquist F, Pyorala K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. Br Heart J 1991; 65:249-255.]. El sensor inicial para activar esas alteraciones sigue sin estar claro, pero se sabe que en la ausencia de respuesta corporal neurohormonal, la presión de la sangre caería, es decir, la perfusión de la sangre en el tejido sería insuficiente [Harris P. Congestive cardiac failure: central role of the arterial blood pressure. Br Heart J 1987; 58:190-203.] Por lo tanto, los desencadenantes iniciales de la activación neurohormonal en el fallo cardiaco podrían ser barorreceptores en el corazón y aorta. Cuando el fallo cardiaco progresa, otros mecanismos pueden ganar más importancia. Las respuestas baroreflejas se ven limitadas en la insuficiencia cardiaca crónica estable, mientras que la sensibilidad quimiorrefleja central y periférica [Pomikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJ. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. Circulation 1997 Oct 21;96(8):2586-2594; Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27:650-657.] así como el metabolismo reflejo metabo-ergoreceptor (aférentes sensibles a la carga de trabajo del músculo esquelético) [Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. Circulation 1996 Mar 1; 93(5): 940-952.] suministran un fuerte impulso nervioso simpático que puede finalmente conducir también al aumento crónico de los niveles de catecolamina en fallos cardiacos crónicos importantes.

Catecolaminas y pérdida de peso en pacientes CHF.

Sólo recientemente, hemos documentado [Anker SD, Chua TP, Swan JW, Ponikowski P, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: The importance for cardiac cachexia. Circulation 1997;96:526-534.] que, cuando se consideran los marcadores convencionales de importancia del trastorno nivel pico de consumo de oxígeno, fracción de eyección ventricular (LVFE) y clase NYHA, ninguno de estos marcadores están fuertemente relacionados con los demás niveles de noradrenalina y adrenalina. Sin embargo, la presencia de caquexia cardiaca, es decir, pérdida de peso significativa no intencionada no edematosa (> 7.5% del previo peso normal), estaba íntimamente relacionada con la presencia de niveles elevados de catecolamina. Pacientes no caquéticos con CHF no tenían en promedio niveles de catecolamina elevados.

Las catecolaminas pueden alterar el estado metabólico del cuerpo, es decir, pueden contribuir a incrementar los ritmos metabólicos que finalmente llevan a un estado catabólico y pérdida de peso. Esto nunca ha sido considerado que sea un mecanismo básico para la pérdida corporal en una enfermedad humana en general.

Catecolaminas y pérdida de peso en trastornos de pérdida

5 Nosotros hemos estudiado una variedad de otras condiciones caquéticas- por ejemplo debido a SIDA, cirrosis de hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fallo renal crónico, infecciones crónicas (como neumonía) y cáncer- y hemos descubierto la activación de SNS como lo demuestra los niveles elevados de noradrenalina en plasma (niveles de plasma medios fueron superiores al límite superior del rango normal, vea figuras 1 y 2). Esto no depende de una etiología específica para el trastorno caquético, de hecho, encontramos niveles elevados de noradrenalina en plasma (ed, actividad SNS) en casos de caquexia idiopática, ed, caquexia de origen desconocido. Sin embargo, descubrimos que la activación de SNS es específica para trastornos caquéticos, ya que no se muestra en pacientes con un grado similar de pérdida de peso consiguiente a la malnutrición.

Método de medida de noradrenalina:

15 Muestras de sangre fueron recogidas después de un descanso en posición supina de al menos 10 minutos. Un catéter de polietileno antecubital fue insertado y se retiraron 10 ml de sangre venosa. Después de centrifugación inmediata fueron almacenadas alícuotas (muestra de plasma EDTA), a -70°C hasta el análisis. La noradrenalina fue medida por cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (HPLC) con detección electromecánica. El límite detectable fue 0.2 nmol/l. El coeficiente de varianza de las mediciones repetidas en el lote es menor que 5%, el coeficiente de varianza para mediciones repetidas entre lotes es del 9%. El límite superior normal para sujetos (media + 2 desviación estándar de grupo control: 3.31 n/mol/l).

Ejemplo 2: Análisis de niveles de suero de aldosterona en sujetos caquéticos con trastornos de pérdida crónicos

25 Los niveles de suero de aldosterona han sido analizados en un número de sujetos con estos trastornos comparados con controles sanos, pacientes con pérdida de peso debida a malnutrición (ed enfermedad de pérdida no activa), y pacientes CHF sin caquexia (vea tabla debajo y figura 3). Pacientes con enfermedad de pérdida activa tienen un promedio de 2.5 a 13 veces superior de niveles de aldosterona comparados con sujetos de control sanos (su media: 43.2 ng/ml, límite superior o normal: 81 ng/ml). Pacientes con pérdida de peso debido a malnutrición tienen niveles de aldosterona normales. Esto apoya nuestro punto de vista de que niveles altos de aldosterona están patofisiológicamente unidos a la presencia de pérdida corporal activa crónica debida a caquexia y que al tratamiento con antagonistas de aldosterona puede ser beneficioso.

Tabla: Niveles medios de aldosterona en suero en ng/ml.

Tablas de media para Aldosterona ng/ml				
Efecto: Caquexia diag.- Aldost				
	Cantidad	Media	Desviación Estándar	Error Estándar
SIDA	4	105.25	124.14	62.07
Cáncer	7	163.57	59.59	22.52
cCHF	17	168.18	102.83	24.94
Control	16	43.19	18.87	4.72
Infección	11	184.91	398.17	120.05
Hígado/Cirrosis + Caquexia	6	578.17	297.16	121.32
Malnutrición	6	55.50	39.56	16.15
ncCHF	16	98.12	59.07	14.77
Caquexia fallo renal	2	456.00	2.83	2.00

cCHF es caquética CHF y ncCHF es CHF no caquética.

Concluimos que ocurren anomalías de vías metabólicas unidas a aldosterona en los trastornos caquéticos independientemente de la etiología específica del trastorno caquético. Sin embargo, descubrimos que la alteración de la vía de aldosterona es específica para trastornos caquéticos, cuando no se aprecia en pacientes con un grado similar de pérdida de peso por malnutrición.

Método de medida de aldosterona:

Muestras de sangre fueron recogidas después de reposo en posición supina de al menos 10 minutos. Un catéter de polietileno antecubital fue insertado y 10 ml de sangre venosa fueron retirados. Después de la centrifugación inmediata, las alícuotas fueron almacenadas a -70°C hasta el análisis. La aldosterona fue medida utilizando un ensayo radioinmune competitivo disponible comercialmente (DPC, Los Angeles, USA, sensibilidad 10 ng/ml). Este test es un ensayo de tubo cubierto utilizando un trazador radioiodinado. Las fases libres y de la envoltura fueron separadas por decantación. La radioactividad en las fracciones envoltoras es medida y puede generarse una curva estándar. El test tiene una radioactividad cruzada con metabolitos de espinolactona y aldosterona de < 1% y un coeficiente de varianza en el test de < 7% y la variabilidad entre test es < 10%.

Ejemplo 3: Endotelin-1 (ET-1), TNF y actividad oxidasa xantina

Hemos sugerido previamente que el reflejo metabo-ergoreceptor (aférentes sensibles a la carga del trabajo de músculo esquelético) [Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ (1996) "Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training" *Circulation* 93 (5), 940-952] puede dar un fuerte impulso nervioso simpático que finalmente puede llevar a niveles elevados de catecolamina crónicamente, lo que por vía de este mecanismo puede tener lugar a activación del sistema nervioso simpático (SNS). Hemos presentado datos en el ejemplo 2 de que los niveles de catecolamina son específicamente elevados en muchos síndromes caquéticos.

La sensibilidad de la respuesta de reflejo metabo-ergoreceptor está determinada por el estado general metabólico de la musculatura, el principal determinante de este último es el flujo de sangre a la musculatura, porque a través del flujo sanguíneo la musculatura recibe su suministro de oxígeno y nutrientes.

Esto es característico de pacientes caquéticos con CHF que tienen un flujo sanguíneo periférico pobre [Anker SD, Swan JW, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS (1997) "The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure" *Europ Heart J* 18, 259-269]. Nosotros hemos publicado previamente que los altos niveles de ácido úrico [Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson, Kox WJ, Stevenson JC, AJS Coates (1997) "Relationship between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure" *Heart* 78, 39-43] y TNFα [Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS (1998) "Tumor necrosis factor - α as a predictor of peak leg blood flow in patients with chronic heart failure" *Q J Med* 91, 199-203] están fuertemente correlacionados con el deterioro de flujo sanguíneo periférico en pacientes con CHF. Proponemos ahora que el tratamiento de altos niveles de TNFα (con anticuerpos TNFα u otros medicamentos para reducir biológicamente los niveles activos de TNF- similar al receptor soluble TNF de construcciones) y/o altos niveles de ácido úrico (con inhibidores oxidasa xantina) puede mejorar el flujo sanguíneo del músculo esquelético, por lo tanto, mejoran el estado metabólico del músculo y la respuesta refleja metabo-ergoreceptor, y finalmente el estado SNS y el trastorno de pérdida.

Otra posibilidad para tratar caquexia resulta cuando se considera la endotelina-1(ET-1), la hormona más fuerte vasoconstrictiva endógena. Sus niveles nunca han sido determinados en pacientes caquéticos. Hemos presentado datos de que ET-1 es significativamente mayor en pacientes CHF caquéticos (p< 0.05 vs controles y pacientes CHF no caquéticos, respectivamente), aunque la clase NYHA y la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) no eran diferentes entre grupos de pacientes. También la edad no fue diferente entre grupos. Pacientes CHF sin caquexia no muestran niveles anómalos de ET-1.

Tabla: Niveles de endotelina-1 (ET-1) y características clínicas en pacientes CHF con y sin caquexia y sujetos de control sanos.

Parámetro	Controles n=7	CHF no caquéticos n=11	CHF caquéticos n=12
Edad (años)	70±2	66±3	67±3
Clase NYHA		2.3±0.1	2.7±0.3
LVEF (%)		34±5	30±6

ET-1 (pmol/l)	1.97± 0.38	2.22±0.28	2.98±0.20
---------------	------------	-----------	-----------

Aunque no está unido a ninguna teoría, un mecanismo propuesto de acción es:

- a) Inhibición de bioactividad de ET-1 por bloqueo de receptores ET-1, luego inducción de vasodilatación, mejora de flujo sanguíneo del músculo y por lo tanto del estado metabólico, luego menor estimulación de la activación de SNS, efectos positivos en caquexia;
- b) Bloqueo de bioactividad TNF α , daño menor a la vasculatura y directamente menor daño celular muscular (inhibición de los efectos perjudiciales de TNF directamente) e indirectamente (inhibición de radicales libres de oxígeno debido a la acción TNF), por lo que mejora el flujo sanguíneo muscular y la función celular muscular y por lo tanto el estado metabólico muscular, entonces menor estimulación de la activación de SNS, efectos positivos en caquexia y pérdida en general;
- c) Bloqueo de actividad de oxidasa xantina, menor producción de radicales libres de oxígeno derivados de oxidasa xantina, por lo que menor daño a la vasculatura y células musculares, por lo tanto mejora del flujo sanguíneo muscular y la función celular muscular y por consiguiente del estado metabólico muscular, luego menor estimulación de activación de SNS, efectos positivos en caquexia y pérdida en general.

El flujo sanguíneo muscular, la función celular muscular y el estado metabólico muscular mejorados se cree que son provocados por el bloqueo de actividad de TNF α , que es considerada beneficiosa en la mejora del rendimiento en el ejercicio de un paciente sano.

Ejemplo 4: Reflejos Cardiorespiratorios en pacientes con Fallos Cardíacos Crónicos (CHF) con caquexia cardiaca.

La caquexia cardiaca en pacientes con fallos cardíacos crónicos (CHF) predice pronósticos muy pobres y está unida a la activación neurohormonal y un equilibrio alterado entre catabolismo y anabolismo (a favor de catabolismo).

El equilibrio dañado simpato-vagal en CHF es parte importante de hiperactividad neuroendocrina, está unido a un mal pronóstico y los mecanismos subyacentes siguen sin explicación, pero el sistema ergoreflejo del musculo hiperactivo es un posible estímulo.

Teniendo en mente los cambios neurohormonales y la alta mortalidad en pacientes CHF con caquexia cardiaca, hemos hipotetizado que en estos pacientes están presentes patrones particularmente anómalos de reflejos cardiorespiratorios. El objetivo del estudio descrito aquí fue calcular si el control reflejo deficiente en el sistema cardiorespiratorio (como evidenció la inhibición barorefleja, hiperactividad quimiorrefleja periférica, y patrones anómalos de variabilidad de ritmo cardíaco [HRV]) está asociado con la presencia de caquexia cardiaca más que con los marcadores convencionales de la importancia de CHF.

Pacientes

39 pacientes estudiados con CHF estable:

Todos hombres, edad 60, y clase NYHA: II-IV, pico VO₂:17 ml/kg/min, LVEF:24 %

Pacientes divididos en 2 grupos:

-13 pacientes con caquexia cardiaca vs 26 pacientes CHF no caquéticos.

-Pacientes caquéticos y no caquéticos fueron agrupados según la edad y la gravedad de la enfermedad CHF.

Caquexia Cardiaca:

Pérdida de peso documentada, no intencional, no edematosa >7.5% del peso normal previo durante un periodo de >6 meses, y un BMI (=peso/altura²) <24 kg/m² (para excluir a los obesos que hacen dieta)

Sujetos control

Fueron estudiados 11 controles sanos para la comparación de los resultados de sensibilidad HRV y barorefleja (todos hombres, edad media: 60±7 años).

Para la comparación de los resultados de quimiosensibilidad periférica y mediciones mediciones hormonales se usaron para de sujetos control sanos datos de los siguientes estudios:

-CHEMO periférica (sensibilidad quimiorefleja): Chua TP et al (1995) Eur J Clin Invest 25, 887

-Mediciones hormonales: Anker SD et al (1997) Circulation 96, 526

5 Métodos (1)

1. Evaluación de control reflejo cardiorespiratorio

Cálculo de control simpato-vagal del ritmo cardiaco.

10 Análisis de energía espectral de HRV derivada de 20 minutos registrados las siguientes bandas fueron identificadas: muy baja frecuencia (0.003-0.04 Hz, VLF), baja frecuencia (0.05-0.14 Hz, LF), y alta frecuencia (0.15-0.40 Hz, HF).

Evaluación de quimiosensibilidad periférica

Método hipóxico transitorio (la respuesta ventilatoria a la hipoxia utilizando inhalaciones transitorias de nitrógeno puro)

Métodos (2)

15 Sensibilidad Barorefleja

Método fenilefrina

2. Mediciones hormonales

Muestras de sangre venosa en ayunas

Recogidas en la mañana (9 y 10 am)

20 Después de reposo en decúbito supino de los pacientes de al menos 20 min

Niveles de epinefrina y norepinefrina medios utilizando HPLC

(sensibilidad 0.1 ng/ml para ambos)

Resultados (1)

Tabla: Mediciones HRV en pacientes de control, no caquéticos (ncCHF) y caquéticos (cCHF)

	Controles	ncCHF (n=26)	CCHF (n=13)	p-valor
Media RR (ms)	1009±133	875±125	790±181	cCHF vs ncCHF NS cCHF vs cont 0.0008 ncCHF vs cont 0.01
TP (ln ms ²)	7.1±0.6	6.7±1.2	6.1±0.7	NS
VLF (%TP)	63±12	76±12	85±10	cCHF vs ncCHF 0.07 cCHF vs cont 0.0002 ncCHF vs cont 0.004
LF (ln ms ²)	5.6±0.9	4.2±1.4	1.7±1.5	cCHF vs ncCHF <0.001 cCHF vs cont <0.0001 ncCHF vs cont 0.008
LF (unidades normalizadas)	64±19	42±21	155±18	cCHF vs ncCHF 0.002

				cCHF vs cont <0.0001 ncCHF vs cont 0.009
HF (ln ms ²)	4.7±1.1	4.1±1.3	3.3±0.9	NS

Resultados (2)

Tabla: sensibilidad barorefleja, quimiosensibilidad periférica y mediciones hormonales en controles, pacientes no caquéticos (ncCHF) y caquéticos (cCHF).

	Controles	ncCHF (n=26)	cCHF (n=13)	p-valor
Sensibilidad Barorefleja (ms/mmHg)	9.2±4.9	5.5±3.5	1.5±1.9	cCHF vs ncCHF 0.04 cCHF vs cont 0.0005 ncCHF vs cont 0.02
Quimiosensibilidad periférica (L/min/%SaO ²)	0.29±0.21	0.47±0.20	0.91±0.37	cCHF vs ncCHF<0.0001 cCHF vs cont <0.0001 ncCHF vs cont 0.05
Epinefrina (nmol/L)	0.51±0.16	0.68±0.23	2.46±1.74	cCHF vs ncCHF<0.0001 cCHF vs cont <0.0001 ncCHF vs cont NS
Norepinefrina (nmol/L)	1.94±0.68	2.34±0.16	4.61±3.92	cCHF vs ncCHF 0.02 cCHF vs cont <0.003 ncCHF vs cont NS

5

Conclusiones

1. Pacientes con fallos cardíacos crónicos que desarrollaron caquexia cardiaca, demostraron un control reflejo particularmente anómalo en los sistemas cardiovascular y respiratorio.

10 2. La naturaleza de la relación entre este fenómeno y los cambios hormonales y el pobre diagnóstico de pacientes CHF caquéticos eleva el potencial para nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al proceso de pérdida en pacientes caquéticos CHF alterando el estado reflejo de pacientes que podría conducir a una activación menor del sistema nervioso simpático y mejor estado sintomático.

Ejemplo 5: Tratamiento con atenolol

15 Un paciente hipertenso con un peso de 85.6 kg. Fue tratado con Losartan 50 mgs OD, Bendrofluazida 2-5 mgs OD, Doxazosin 1 mg OD y Atenolol, un bloqueador β, 50 mgs OD. En 11 meses su peso aumento hasta 94.3 kg.

Ejemplo 6: La presencia de activación del sistema nervioso simpático y equilibrio anómalo simpato-vagal en trastorno de pérdida relacionado con SIDA.

20 La activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el equilibrio anómalo simpato-vagal no está sólo presente en pacientes con caquexia cardiaca (ejemplo 4), sino también en pacientes con caquexia debida a otras enfermedades en ausencia de fallo cardiaco o cualquier otra enfermedades cardiacas. La evaluación del control reflejo cardiorespiratorio en 19 pacientes con SIDA documentada y con pérdida documentada de peso >10% (media 22.3±1.7%) y un índice de masa corporal <20 kg/m² fue comparado con 9 pacientes no caquéticos con SIDA.

La tabla muestra los resultados de análisis espectral de energía de variabilidad de ritmo cardiaco (HRV, vea métodos en Ejemplo 4). Test estadístico: t-test no pareado. P valores están indicados.

T-test no pareados para BMI en kg/m2

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Diferencia hipotetizada =0

Exclusión de fila de fila: SIDA HRV-adaptada 10/99-StV

	Diferencia media	DF	t-valor	p-valor
cSIDA, ncSIDA	-5.466	26	-7.349	<0.0001

5

Información de grupo para BMI en kg/m2

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Exclusión de filaExclusión de fila: HRV SIDA-adaptada 10/99-StV

	Cantidad	Media	Varianza	Desviación estándar	Error estándar
cSIDA	19	17.410	3.438	1.854	0.425
ncSIDA	9	22.875	3.243	1.801	0.60

10

T-test no pareado para EDAD en años

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Diferencia hipotetizada =0

Exclusión de fila: HRV SIDA-adaptada 10/99-StV

	Diferencia media	DF	t-valor	p-valor
cSIDA, ncSIDA	-4.474	26	-1.475	.1522

15

Información Grupo para EDAD en años

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Exclusión de fila: HRV SIDA-adaptada 10/99-StV

	Cantidad	Media	Varianza	Desviación estándar	Error estándar
cSIDA	19	38.526	58.041	7.618	1.748
ncSIDA	9	43.000	52.000	7.211	2.404

T-test no pareado para ln HRV-TP (ln ms2)

20

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Diferencia hipotetizada =0

Exclusión de fila: HRV SIDA-adaptada 10/99-StV

	Diferencia media	DF	t-valor	p-valor

CSIDA, ncSIDA	- .949	26	-1.897	.0690
---------------	--------	----	--------	-------

Información Grupo para ln HRV-TP (ln ms2)

Variable de agrupamiento: cach?SIDA

Exclusión de fila: HRV SIDA-adaptada 10/99-StV

	Cantidad	Media	Varianza	Desviación estándar	Error estándar
CSIDA	19	6.357	1.230	1.109	.254
ncSIDA	9	6.306	2.200	1.483	.494

con SIDA

5 De los resultados puede concluirse:

1. Pacientes caquéticos con SIDA muestran un equilibrio anómalo simpato-vagal (baja LF independientemente de si se analizó en unidades absolutas o normalizadas) comparados con pacientes no caquéticos con SIDA y controles sanos (vea datos en Ejemplo 4). También el HRV global (energía total: TP) fue menor en pacientes con SIDA caquéticos vs no caquéticos ($p < 0.07$). Aunque HF no fue significativamente menor en pacientes caquéticos con SIDA vs pacientes no caquéticos con SIDA ($p = 0.16$), fue mucho menor que en sujetos sanos o pacientes con fallos cardíacos (comparado con datos en Ejemplo 4).

2. La relación entre el equilibrio anómalo simpato-vagal y anomalías metabólicas/hormonales- en pacientes caquéticos con SIDA indica que los tratamientos que alteran tales anomalías como se describen aquí pueden tener efectos favorables en el estado de pérdida de estos pacientes y por lo tanto tener efectos globales beneficiosos.

Ejemplo 7: Tratamiento de paciente caquético con fallo cardíaco crónico con un beta-bloqueador de ejemplo (carvedilol)

Hemos revelado aquí que el bloquo de beta-receptor es beneficioso para pacientes caquéticos- incluso si tales pacientes son previamente tratados con inhibidor ACE. Para ejemplificar esto, hemos tratado un paciente con caquexia debida a fallo cardíaco crónico (CHF) con una etiología de cardiomiopatía dilatada idiopática (edad 60 años, hombre, peso 69.2 kg, altura 183 cm, pérdida de peso previa 10.0 kg [11.6%] en 2 años, indicativo de pérdida de peso crónica) con Carvedilol (3.125 mg a 12.5 mg dos veces al día). Hemos estudiado la pérdida de peso, estado clínico, parámetros de capacidad de ejercicio en la cinta de correr, y la composición corporal en base y durante su seguimiento. El paciente tuvo evidencia de CHF con una capacidad de ejercicio dañada y la función ventricular izquierda dañada (acortamiento fraccional 17%) y dilatación ventricular izquierda (LVEDD 60 mm) en línea base. El paciente tuvo buen cumplimiento en la toma de carvedilol.

Métodos Utilizados:

La composición corporal fue estudiada utilizando el análisis de impedancia bioeléctrica en posición erecta utilizando un analizador de grasa corporal (TANITA TBF-305, Tanita Corporation, IL, USA). La masa magra y grasa fue analizada automáticamente en base a ecuaciones proporcionadas y programadas en la máquina por el fabricante. Estas ecuaciones están basadas en comparación con mediciones en una población sana.

Test de ejercicio de cinta de correr: los pacientes se sometieron a la prueba de esfuerzo de cinta de correr con limitación de síntomas. Un protocolo estándar Bruce con la adición de "etapa 0" consistente en 3 min a una velocidad de 1 milla por hora con un 5% de inclinación fue utilizado. Los pacientes respiraron a través de una válvula de una vía conectada a un espectrómetro de masa respiratorio (Amis 2000, Odense, Denmark) y la ventilación instantánea, consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono fueron calculadas online cada 10 segundos utilizando una técnica de dilución de gas inerte estándar. Los pacientes fueron alentados a seguir el ejercicio hasta el agotamiento. La duración de ejercicio y consumo de oxígeno al pico de ejercicio ajustados para el total de peso corporal (pico VO_2 en ml/kg/min) fueron medidos como un índice de capacidad de ejercicio.

Resultado:

Los resultados muestran que el paciente tuvo una mejora en la capacidad de ejercicio (aumento de pico VO_2 de 15%) y en la eficiencia respiratoria indicado por una mejora de la pendiente de VE/VCO_2 , que disminuyó en 15.5%. El aumento en la capacidad de ejercicio fue asociado con un incremento en el tejido muscular magro (aumento en 1.8 kg). La mejora en la pendiente VE/VCO_2 indica que el estado metabólico del músculo y el estado reflejo pueden

adicionalmente haber mejorado. En este paciente, el peso corporal aumentó en 2.1 kg (3.1 %), sin desarrollar edema. El paciente toleró bien el tratamiento

Conclusión:

El tratamiento beta-bloqueador se mostró beneficioso en un paciente caquético.

5 *Ejemplo de referencia 8: Tratamiento de pacientes con caquexia con antagonista de aldosterona (espironolactona)*

10 Revelamos aquí que el bloqueo de la vía aldosterona es beneficioso para pacientes caquéticos- incluso si tales pacientes son previamente tratados con inhibidores ACE. Para ejemplificar esto, hemos tratado un paciente con caquexia debida a fallo cardíaco crónico (CHF) por el antecedente de enfermedad arterial coronaria (edad 76 años, hombre, peso 76.0 kg, altura 182 cm, pérdida de peso previa 10.0 kg [11.6 %] en 3 años, indicativo de pérdida de peso crónico) con espironolactona (25 mg una vez al día). Hemos estudiado el peso corporal, estado clínico y parámetros de capacidad de ejercicio de esfuerzo en cinta de correr en base y durante el seguimiento. El paciente tenía evidencia de CHF con capacidad de ejercicio dañada y fracción de eyección ventricular izquierda dañada (LVEF 34%) y dimensión distólica final ventricular izquierda (LVEDD 72 mm) en línea base. El paciente cumplió bien con la toma de espironolactona.

Métodos utilizados:

20 Test de ejercicio de cinta corredora: el paciente se sometió a la prueba de esfuerzo con limitación de síntomas de cinta de correr. Un protocolo estándar Bruce fue utilizado. El paciente respiró a través de una válvula de una vía conectada a un analizador de gas respiratorio disponible comercialmente (MedGraphics Inc., USA) y la ventilación instantánea y consumo de oxígeno fueron registrados online cada 15 segundos. El paciente fue animado al ejercicio hasta el agotamiento. El tiempo de ejercicio y el consumo de oxígeno al máximo de ejercicio ajustados para el total de peso corporal (pico VO_2 en ml/kg/min) fueron medidos como un índice de capacidad de ejercicio. Un día antes al test de ejercicio en base propuesto se realizó un test de ejercicio adicional para familiarizar al paciente con el procedimiento de ensayo.

25 Resultados:

30 Los resultados muestran que el paciente tuvo una mejora importante en la capacidad de ejercicio (aumento del 79% pico VO_2 , tiempo de ejercicio aumentado en 53%), la clase funcional sintomática de New York Heart Association (clase NYHA) mejoró desde síntomas de clase III a síntomas de clase II. Tenemos evidencia que en este paciente la masa corporal aumentó en 1.5 kg (2%), sin desarrollar algún edema. No observamos efectos secundarios en el tratamiento. La mejora de la capacidad de ejercicio y aumento en el consumo de oxígeno se lograron en base a una ventilación de pico estable, es decir, puede ser concluido que la eficiencia respiratoria fue también mejorada.

Conclusión:

35 Es bien conocido que el pico de consumición de oxígeno de pacientes CHF tiene una correlación muy significativa con la masa del tejido (magro) del músculo de la pierna (Anker et al (1998) Am J. Cardiol. 83, 612-615). El fuerte aumento en el consumo pico de oxígeno es indicativo de que el peso aumenta principalmente reflejando un aumento del tejido muscular de la pierna. Adicionalmente, el aumento en la eficiencia ventilatoria indica un estado mejorado de reflejo ventilatorio que, creemos, es debido al estado metabólico muscular mejorado. El tratamiento con antagonista de aldosterona muestra que es beneficioso en pacientes caquéticos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un bloqueador de receptor β en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pérdida de peso debida a un proceso de envejecimiento o enfermedad subyacente en un paciente donde la enfermedad subyacente es cualquiera de SIDA, cirrosis de hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con o sin enfisema, fallo renal crónico, infecciones crónicas, cáncer, enfermedad cardiaca incluyendo hipertensión y fallo cardiaco crónico o donde el paciente tiene caquexia idiopática.
- 10 2. Un bloqueador de receptor β para uso en tratamiento de pérdida de peso debida a un proceso de envejecimiento o enfermedad subyacente en un paciente donde la enfermedad subyacente es cualquiera de SIDA, cirrosis de hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con o sin enfisema, fallo renal crónico, infecciones crónicas, cáncer, enfermedad cardiaca incluyendo hipertensión y fallo cardiaco crónico o donde el paciente tiene caquexia idiopática.
- 15 3. El uso según la reivindicación 1 o un bloqueador de receptor β para uso de acuerdo a la reivindicación 2 donde el bloqueador de receptor β es cualquiera de acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, celiprolol, esmolol, labetalol, lavobunolol, metipranolol, metoprolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotabol, timolol, nebivolol, carvedilol y bucindolol.
4. El uso según la reivindicación 1 o bloqueador de receptor β para uso de acuerdo a la reivindicación 2 donde la enfermedad subyacente es un fallo cardiaco crónico y el paciente tiene caquexia cardiaca.
5. Uso de un bloqueador de receptor β en la fabricación de un medicamento para evitar pérdida de peso consiguiente a un trastorno cardiovascular en un paciente con riesgo de enfermedad cardiaca.
- 20 6. Un bloqueador de receptor β para uso en evitar pérdida de peso consiguiente a un trastorno cardiovascular en un paciente con riesgo de enfermedad cardiaca.

ANOVA Table for MA model

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Cachexia diag- MA-figure	11	266.848	23.858	2.850	.0020
Residual	102	826.868	8.019		

Model R estimate of between component variance: 1.706
94 cases were omitted due to missing values.

Means Table for MA model

Effect: Cachexia diag- MA-figure

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
AIDS	6	3.217	4.891	1.990
cachectic CHF	16	4.870	2.518	.656
Cancer	2	8.268	5.056	3.875
chronic renal failure	2	3.888	4.888	3.215
COPO	14	3.843	2.305	.618
healthy controls	16	1.940	.687	.172
idiopathic cachexia	2	3.838	3.203	2.265
Infection	8	3.437	3.888	2.244
Liverdth + Cachexia	8	6.098	5.493	2.324
Malnutrition	3	3.887	1.784	.729
more Controls	3	3.373	1.089	.634
no CHF	37	2.684	1.344	.221

Figura 1

Dato individual como resumen en la Figura 2

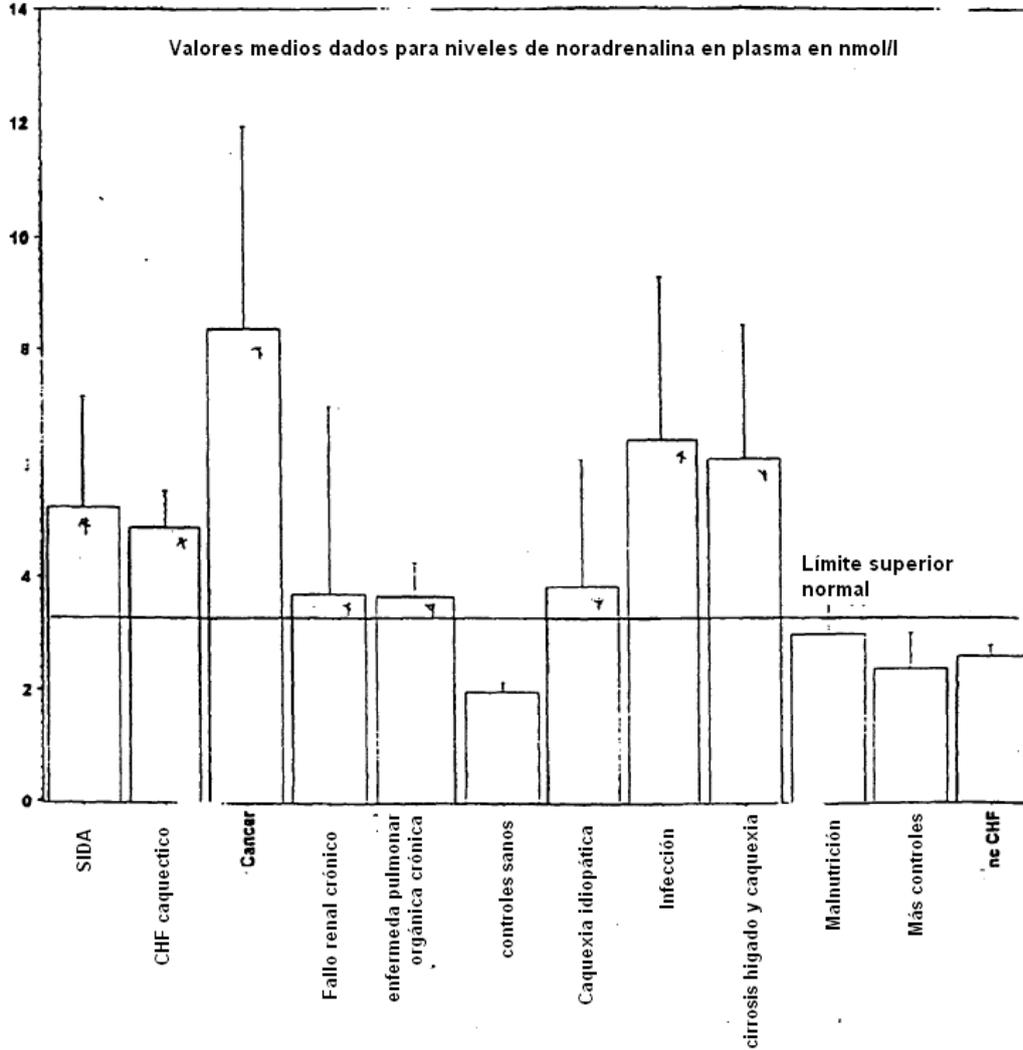
Fishers PLED for MA model

Effect: Cachexia diag- MA-figure
Significance Level: 9 %

	Mean	DF	Chi	DF	P-Value
AIDS, cachectic CHF	3.67	2.719	.0084		
AIDS, Cancer	-2.148	4.889	.1783		
AIDS, chronic renal failure	1.423	4.889	.3119		
AIDS, COPO	1.874	2.768	.2978		
AIDS, healthy controls	3.277	3.889	.0174		
AIDS, idiopathic cachexia	1.382	4.889	.6314		
AIDS, Infection	-1.220	3.843	.4879		
AIDS, Liverdth + Cachexia	-.882	3.843	.6968		
AIDS, Malnutrition	2.230	3.843	.1798		
AIDS, more Controls	2.843	3.871	.1888		
AIDS, no CHF	2.882	2.472	.0271		
cachectic CHF, Cancer	-3.488	1.898	.0348		
cachectic CHF, chronic renal failure	1.178	4.889	.6227		
cachectic CHF, COPO	1.227	2.087	.2483		
cachectic CHF, healthy controls	2.930	8.019	.0049		
cachectic CHF, idiopathic cachexia	1.855	4.889	.6389		
cachectic CHF, Infection	-1.447	2.713	.2647		
cachectic CHF, Liverdth + Cachexia	-1.222	2.713	.2713		
cachectic CHF, Malnutrition	1.898	2.713	.1718		
cachectic CHF, more Controls	2.487	3.882	.1683		
cachectic CHF, no CHF	2.288	1.713	.0998		
Cancer, chronic renal failure	4.870	3.818	.0222		
Cancer, COPO	4.723	4.268	.0388		
Cancer, healthy controls	8.426	4.913	.0001		
Cancer, idiopathic cachexia	1.823	4.888	.4923		
Cancer, Infection	1.823	4.888	.4923		
Cancer, Liverdth + Cachexia	2.297	4.888	.3392		
Cancer, Malnutrition	5.278	4.888	.0290		
Cancer, more Controls	6.882	3.127	.0024		
Cancer, no CHF	5.781	4.077	.0088		
chronic renal failure, COPO	.032	4.846	.9388		
chronic renal failure, healthy controls	1.753	4.872	.1189		
chronic renal failure, idiopathic cachexia	-1.140	5.816	.2697		
chronic renal failure, Infection	-2.742	4.888	.3384		
chronic renal failure, Liverdth + Cachexia	-2.403	4.888	.3318		
chronic renal failure, Malnutrition	.708	4.888	.7800		
chronic renal failure, more Controls	1.322	5.187	.6188		
chronic renal failure, no CHF	1.111	4.077	.5900		
COPO, healthy controls	1.703	2.064	.1888		
COPO, idiopathic cachexia	-1.192	4.888	.6283		
COPO, Infection	-2.786	2.768	.0688		
COPO, Liverdth + Cachexia	-2.488	2.748	.0788		
COPO, Malnutrition	.658	2.748	.4388		
COPO, more Controls	1.889	3.873	.1887		
COPO, no CHF	1.889	1.782	.2388		
healthy controls, idiopathic cachexia	-1.886	4.312	.3748		
healthy controls, Infection	-4.497	2.889	.0018		
healthy controls, Liverdth + Cachexia	-4.158	2.889	.0028		
healthy controls, Malnutrition	-1.047	2.889	.4418		
healthy controls, more Controls	-.453	2.889	.6983		
healthy controls, no CHF	-.884	1.888	.4488		
idiopathic cachexia, Infection	-2.808	4.888	.3831		
idiopathic cachexia, Liverdth + Cachexia	-2.283	4.888	.3289		
idiopathic cachexia, Malnutrition	.888	4.888	.7184		
idiopathic cachexia, more Controls	1.488	5.187	.3789		
idiopathic cachexia, no CHF	1.251	4.077	.5441		
Infection, Liverdth + Cachexia	.388	3.243	.8388		
Infection, Malnutrition	5.450	3.243	.0373		
Infection, more Controls	4.063	3.871	.0450		
Infection, no CHF	3.883	2.472	.0028		
Liverdth + Cachexia, Malnutrition	3.112	3.243	.0588		
Liverdth + Cachexia, more Controls	3.725	3.871	.0887		
Liverdth + Cachexia, no CHF	3.818	2.472	.0088		
Malnutrition, more Controls	.813	3.871	.7800		
Malnutrition, no CHF	.403	2.472	.7473		
more Controls, no CHF	-.210	1.371	.6017		

Interaction Bar Plot for NA nmol/l
 Effect: Cachexia diag.- NA-figure
 Error Bars: ± 1 Standard Error(s)

Figura 2



Trastornos de peso crónicos muestran un aumento de actividad de SNS como evidenció los niveles de noradrenalina en plasma.

Todas estas enfermedades caquéticas tienen niveles de noradrenalina medio que son superiores al normal.

Figura 3

Dibujo de interacción para Aldosterona ng/ml
 Efecto: Caquexia diag-Aldost
 Error bars: ± 1 Error Estándar

