

Alteraciones Gastrointestinales Asociadas a la Insuficiencia Cardíaca

Fernando G. Romeiro, Katashi Okoshi, Leonardo A. M. Zornoff, Marina P. Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP, Brasil

Resumen

En la última década, fueron realizados varios estudios sobre las alteraciones gastrointestinales asociadas a la Insuficiencia Cardíaca Crónica. En este artículo, presentamos una revisión de la literatura sobre la fisiopatología y las consecuencias clínicas de las alteraciones patológicas digestivas de pacientes con insuficiencia cardíaca. Las anomalías estructurales y funcionales del tracto gastrointestinal, como el edema de la mucosa absorptiva y el hipercrecimiento bacteriano intestinal, han sido responsabilizadas de las graves consecuencias clínicas. Entre ellas destacamos la caquexia cardíaca, la activación inflamatoria sistémica y la anemia. Esas condiciones, aisladamente o de forma combinada, pueden conllevar al empeoramiento de la disfunción ventricular preexistente. Aunque actualmente no exista una terapéutica específica dirigida a las alteraciones gastrointestinales asociadas a la insuficiencia cardíaca, el entendimiento de las anomalías digestivas es fundamental para su prevención y para el manejo de las consecuencias sistémicas.

Introducción

La Insuficiencia Cardíaca (IC) puede ser definida como un síndrome clínico complejo que proviene de anomalías cardíacas estructurales y/o funcionales, adquiridas o hereditarias, que conllevan al empeoramiento de la capacidad de llenado y eyección ventricular¹. Constituye un problema clínico de extrema importancia, tanto por su alta prevalencia, como por la gravedad de sus manifestaciones clínicas. En Brasil, es la tercera causa más frecuente de ingresos hospitalarios y la primera causa de ingresos por enfermedad cardiovascular. Según los datos del Datasus, en el 2003 ocurrieron más de 350 mil ingresos por IC en el país².

Las causas más comunes de IC son la isquemia miocárdica, la hipertensión arterial sistémica, miocardiopatías y valvulopatías. En muchos de los casos, sin embargo, la etiología permanece sin conocerse.

A partir de los estudios pioneros de Frank en 1895, y de Starling en 1918, apareció el concepto de que las alteraciones en la función de relajación y ejecución del corazón son las responsables del desarrollo y de la progresión de la IC. Pero en las últimas décadas, ha quedado claro que la IC es un síndrome mucho más complejo que involucra no solo, al sistema cardiovascular, sino también a los sistemas renal, neuroendocrino, inmunológico, musculoesquelético, hematológico y gastrointestinal. Por tanto, las investigaciones han sido desarrolladas para elucidar

Palabras clave

Insuficiencia cardíaca/complicaciones, caquexia, anomalías del sistema digestivo, absorción intestinal, anemia

la fisiopatología de complicaciones sistémicas y proponer un tratamiento que genere una mejoría en la calidad y en la expectativa de vida de los pacientes que tienen la enfermedad. Entre ellos, destacamos los estudios sobre el compromiso del Tracto Gastrointestinal (TGI) en la IC.

En esta revisión, mostraremos las alteraciones estructurales y funcionales que pueden ocurrir en el TGI de pacientes con IC. A continuación, presentaremos las manifestaciones provenientes del compromiso del TGI, dándole un énfasis particular a la absorción inadecuada de constituyentes bacterianos. Finalmente, vamos a abordar las estrategias actuales y bajo investigación para prevenir y/o tratar las alteraciones del TGI asociadas a la IC y sus consecuencias sistémicas.

El compromiso del TGI en la IC empezó a ser estudiado en la década de 1960 por Davidson et al³. Los autores mostraron que pacientes con pericarditis constrictiva presentaban gastroenteropatía con pérdida de proteínas, reversible después de la corrección quirúrgica de la lesión cardíaca. A pesar de los estudios iniciales, solamente en la última década fue que el TGI pasó a ser evaluado más detalladamente en la IC.

Alteraciones gastrointestinales estructurales asociadas a la IC

Diversas alteraciones estructurales han sido descritas en el TGI de pacientes con IC. En el estómago, se observaron anomalías de la mucosa gástrica como estándar “en mosaico”, ectasia vascular antral, engrosamiento mucoso y áreas de telangiectasias^{4,5}.

En el íleo terminal, colon y sigmoide, fue observado por ultrasonografía, el aumento en el grosor de la pared intestinal, lo que sugiere la presencia de edema de asas en los pacientes con IC⁶. Aunque hace mucho que se cree que existe edema de la pared intestinal en los enfermos con retención hídrica importante, éste fue el primer relato de la alteración documentada por examen de imagen realizado *in vivo*. El grosor de la pared del sigmoide parece tener implicaciones clínicas, una vez que sus medidas fueron positivamente correlacionadas con la concentración sanguínea de leucocitos y de Proteína C Reactiva (PCR) ultrasensible⁶. Esos resultados sugieren que las alteraciones intestinales tienen una relevancia en la inducción de la inflamación sistémica, como veremos posteriormente. Además de espesa, la pared intestinal del intestino delgado presenta un aumento del contenido de tejido colágeno, que es proporcional a la gravedad de la IC⁷. Tal vez como consecuencia de esas alteraciones, la distancia entre la lámina basal del enterocito y el capilar sanguíneo está aumentada⁷. Actualmente, se cree que las alteraciones estructurales sean las responsables del empeoramiento de la nutrición del enterocito y, por ende, de las anomalías de la absorción intestinal asociadas a la IC.

Alteraciones gastrointestinales funcionales asociadas a la IC

Bajo condiciones fisiológicas, la circulación espláncnica recibe aproximadamente un 25% del débito cardíaco, haciendo

Correspondencia: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Rubião Jr. - 18618-000 – Botucatu – SP, Brasil
mpoliti@imb.unesp.br

Artículo recibido el 27/06/11; revisado recibido el 27/06/11; aceptado el 28/12/11.

con que el intestino sea uno de los órganos más intensamente perfundidos en reposo⁸. La circulación espláncica es ricamente suplida con los nervios simpáticos. Por ende, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático conlleva a la constricción de los vasos de resistencia precapilares y de los vasos de capacitancia pos-capilares, con la reducción de la perfusión sanguínea. Las alteraciones vasculares intestinales pueden preceder a las variaciones en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial⁹. Por tanto, incluso las reducciones discretas del débito cardíaco, pueden conllevar a diferentes grados de isquemia intestinal. En los pacientes con IC avanzada, Krack et al¹⁰ observaron acidosis intramucosa en el estómago inducida por una ligera actividad física, documentando, por tanto, el apareamiento de la hipoperfusión del TGI.

Las alteraciones funcionales envuelven, básicamente, las anomalías de la permeabilidad intestinal. La absorción intestinal ocurre por vía transcelular, donde los constituyentes de los alimentos son absorbidos hacia el interior del enterocito y a continuación, hacia el capilar sanguíneo, y por la vía paracelular, en la cual son absorbidos pasivamente por el paso entre los enterocitos⁵. La vía de absorción paracelular puede ser evaluada por test con la administración de azúcares y el posterior análisis de sus concentraciones en la orina⁶. Tanto en el intestino delgado como en los cólores, la absorción paracelular independiente de las proteínas portadoras, está aumentada en la IC, sugiriendo una ruptura de la barrera intestinal^{5,6}. A su vez, el transporte pasivo mediado por proteínas portadoras del intestino delgado, se reduce en la IC, lo que sugiere un déficit de ATP para la microcirculación⁶.

En 1996, King et al¹¹ observaron que los pacientes con IC y caquexia tenían una reducción de la absorción intestinal de grasas, cuando se les comparó con los enfermos sin caquexia o con los individuos sanos. La disminución de la absorción intestinal estuvo bien documentada en un reciente trabajo, en que se observó una mayor pérdida de proteínas y grasas en la heces de pacientes con IC en clases funcionales III y IV que en aquellos en las clases I y II⁷. Por añadidura, la reducción de la absorción intestinal fue más evidente en los enfermos con caquexia cardíaca. Así, las evidencias sugieren que las alteraciones de la absorción intestinal puedan estar involucradas en la etiología de la caquexia asociada a la IC¹².

Además de las alteraciones en la absorción, los pacientes con IC muestran un alto índice de colonización bacteriana intestinal. Por la técnica de FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), se pudo mostrar que la concentración de bacterias en el biofilme mucoso y la extensión de su adherencia a la pared del sigmoide, están aumentadas en la IC⁶. Actualmente, se cree que el aumento de la colonización bacteriana intestinal provenga de las alteraciones estructurales y funcionales del TGI, tal vez en combinación con las anomalías inmunológicas asociadas a la IC.

Una de las principales consecuencias de las alteraciones gastrointestinales es la absorción inadecuada de constituyentes bacterianos, particularmente de endotoxinas, también conocidas como lipopolisacáridos⁵. Las endotoxinas son un componente tóxico e inmunogénico de bacterias Gram negativas. A pesar de las dificultades para la dosificación de las endotoxinas, Niebauer et al¹³ mostraron que pacientes con IC y edema, sufren un aumento de la concentración plasmática de endotoxinas cuando se les compara con los que no tienen edema. Por añadidura, se observó también que, después de la terapia con diuréticos, ocurre la normalización de la concentración sérica de endotoxinas¹³.

Ese estudio fue importante para reforzar la hipótesis vigente de que el edema de la pared intestinal estaría involucrado en la alteración de la permeabilidad intestinal y en la absorción inadecuada de constituyentes bacterianos. El edema intestinal, con sus consecuencias sistémicas, parece caracterizar la principal diferencia, con relación al compromiso del TGI, entre la IC crónica estable, y la IC descompensada.

Hoy por hoy, los lipopolisacáridos son considerados como uno de los más potentes inductores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y de otras sustancias proinflamatorias.

La importancia del TNF- α en la IC fue descrita inicialmente por Levine et al¹⁴ en 1990. Los autores observaron que pacientes con IC tenían niveles séricos elevados del TNF- α y que esos eran particularmente mayores en aquellos con caquexia. Los hallazgos fueron relevantes en el entendimiento de la fisiopatología de la IC y sus complicaciones, y desencadenaron una gran cantidad de investigaciones en esa área^{15,16}. Después, quedó claro que el TNF- α es un buen marcador de la gravedad en la IC, correlacionándose con la sobrevida, la clase funcional de la IC, el desempeño cardíaco y la concentración sérica del péptido natriurético cerebral¹⁷⁻²⁰. En estudios experimentales, el aumento de TNF- α , inducido por la administración exógena o por el aumento de la expresión génica, conlleva al fenotipo de la IC, caracterizado por la remodelación ventricular y la reducción de la sobrevida^{21,22}. Esos hallazgos permitieron llegar a la conclusión de que el TNF- α no es solamente un marcador de la gravedad, sino también un inductor de IC y del empeoramiento del cuadro de disfunción ventricular. Posteriormente, fue verificado que, además del TNF- α , otras citocinas también están aumentadas en la IC.

Las fuentes productoras de citocinas todavía no se conocen muy bien. El propio miocardio, estructuralmente lesionado, puede expresar y producir niveles aumentados de mediadores inflamatorios, como moléculas de adhesión, TNF- α y IL-6. Los leucocitos circulantes, plaquetas, células endoteliales, y las células del pulmón y del hígado, también parecen estar involucrados en la producción de citocinas. Es importante remarcar que la respuesta inflamatoria no depende de la etiología de la IC, y ocurre como una vía final común en el portador de IC, independientemente de la causa de la enfermedad²³. Entre los mecanismos propuestos en la génesis de la producción de citocinas, destacamos la sobrecarga hemodinámica, activación neuro-hormonal, presencia de hipoxemia e hipoperfusión tisular, oxidación de lipoproteínas de baja densidad, presencia de autoanticuerpos y estimulación inmunológica causada por agentes microbianos, especialmente las endotoxinas²³.

Actualmente, se considera que uno de los principales estímulos para la producción de citocinas en la IC, sea la absorción de endotoxinas provenientes del TGI²³. La reducción de la producción intracelular de citocinas después de una selectiva descontaminación intestinal con antibiótico, refuerza la hipótesis^{13,24}. Las endotoxinas pueden ser inactivadas por el colesterol sérico, que forma micelas a su alrededor, aprisionándolas en su interior. Ese hecho ha sido usado para explicar el por qué pacientes con IC y colesterol elevado, tienen mejor sobrevida que los que tienen el colesterol reducido. Según la teoría, mientras mayores sean las concentraciones séricas de colesterol, más implicarían en una mayor neutralización de las endotoxinas^{25,26}. Recientemente, fue observado que el aumento de la concentración sérica de TNF- α induce a las alteraciones adicionales en la barrera epitelial intestinal^{9,12}. Se forma, así un

Artículo de Revisión

ciclo vicioso en el cual el aumento de la concentración sérica de una citocina facilita la absorción de endotoxinas que, a su vez, inducen la producción de varias citocinas.

Podemos concluir entonces que, la IC induce a anomalías estructurales y funcionales en el TGI. Una de las consecuencias más importantes del compromiso del TGI es la alteración de la absorción intestinal, conllevando al compromiso del estado nutricional y a la activación inmunológica^{9,12}.

Consecuencias de las alteraciones gastrointestinales asociadas a la IC

Anemia

En un metaanálisis recientemente publicado, que incluyó más de 153 mil pacientes con IC, la prevalencia de anemia fue de un 37,2%²⁷. Diversos factores pueden estar involucrados en la etiología de la anemia, como la disminución de la ingestión alimentaria, la reducción de la absorción intestinal, pérdidas sanguíneas por el TGI, anomalías en la producción de hematíes, empeoramiento de la función renal, inflamación crónica, y la hemodilución y el uso de medicamentos²⁸. A continuación, vamos a concentrarnos resumidamente, en los factores etiológicos involucrados en la génesis de la anemia asociada a la IC que provienen, por lo menos parcialmente, de anomalías del TGI.

El componente "carencial" parece tener un papel importante en el desarrollo de la anemia. Él proviene de una triada de alteraciones a menudo encontradas en la IC: reducción de la ingestión alimentaria, disminución de la absorción intestinal y pérdidas sanguíneas por el TGI²⁸. Como en otras enfermedades crónicas, en la IC existe la activación de mecanismos involucrados en la reducción de la absorción del hierro. Los lipopolisacáridos, como la IL-6, inducen la producción hepática de hepcidina, proteína de fase aguda que reduce la absorción gastrointestinal del hierro, conllevando a la disminución del hierro sérico, condición denominada deficiencia real de hierro. Por añadidura, la hepcidina reduce la liberación del hierro de las reservas de macrófagos y hepatocitos, colaborando también, para la reducción del hierro sérico, en ese caso denominada deficiencia funcional de hierro²⁹. Otro factor que puede inducir a la anemia, es la pérdida sanguínea por el TGI. Muchos pacientes con IC usan antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico y/o anticoagulantes. Esos medicamentos pueden tanto causar lesiones de la mucosa en diversas partes del TGI, como también facilitar la pérdida sanguínea por el tubo digestivo²⁸.

La deficiencia de hierro, además de inhibir la eritropoesis, puede inducir a alteraciones cardíacas adicionales, una vez que está asociada con la activación del sistema nervioso simpático, dilatación ventricular, alteraciones mitocondriales cardíacas y trombocitosis. Las anomalías asociadas a la deficiencia de hierro, pueden ser reversibles con la administración de hierro. Existen relatos de que la reposición de hierro puede incluso, inhibir la producción de TNF- α ^{30,31}.

Aunque no haya sido sistemáticamente evaluada en grandes estudios, la deficiencia de hierro ha sido relatada entre 1% a 44 % de los casos, dependiendo de la gravedad de la IC y de la población estudiada^{32,33}. En los pacientes con IC grave, la deficiencia de hierro fue la causa más frecuente de anemia, siendo responsable por un 73% de los casos³⁴. Muchos autores

creen sin embargo, que después de la corrección de la deficiencia de hierro, los pacientes pasan a manifestar el componente de la enfermedad inflamatoria como responsable de la anemia.

Caquexia

Otra consecuencia sistémica proveniente, por lo menos en parte, de las alteraciones del TGI y de la activación inmunológica durante la IC, es la caquexia. Actualmente, la caquexia está considerada como un factor predictivo de reducción de la supervivencia de pacientes con IC, independientemente de variables importantes como la edad, clase funcional de la IC o fracción de eyección³⁵.

Aunque la fisiopatología de la caquexia asociada a la IC no esté todavía completamente clarificada, diversos factores han sido responsabilizados de su desarrollo, como la disminución de la ingestión alimentaria, la reducción de la absorción intestinal de nutrientes, el aumento del gasto energético basal y las alteraciones inmunológicas y neuroendocrínicas^{36,37}.

La caquexia está asociada a diversas complicaciones sistémicas, entre las cuales destacamos, las alteraciones cardíacas y de la musculatura esquelética. Es difícil evaluar el compromiso específico de la caquexia sobre el corazón, una vez que ella se da en el contexto de una enfermedad inflamatoria crónica y como ya se ha dicho antes, la activación inmunológica conlleva a importantes efectos perjudiciales en el corazón¹². En nuestro laboratorio, evaluamos los efectos aislados de la restricción de la ingestión alimentaria sobre los corazones de ratones normotensos e hipertensos. La reducción del peso corporal conllevó a la disminución de la masa muscular cardíaca, que vino acompañada de alteraciones morfológicas y ultra estructurales importantes, pero con alteraciones funcionales discretas en los corazones normales³⁸⁻⁴¹. A su vez, en el corazón hipertrofiado de ratones espontáneamente hipertensos, la restricción de la ingestión alimentaria indujo también, además de alteraciones morfológicas, al empeoramiento de la función ventricular y miocárdica⁴²⁻⁴⁵. Esos datos muestran que el desarrollo de la caquexia puede conllevar a alteraciones cardíacas adicionales y al agravamiento del cuadro preexistente de IC.

Finalmente en la IC, la combinación de caquexia y activación inmunológica puede inducir a anomalías de la musculatura esquelética, con la reducción de la capacidad para realizar esfuerzos físicos y el empeoramiento de la calidad de vida. La inactividad física, a su vez, trae como resultado, la pérdida de masa muscular y el agravamiento del cuadro de caquexia^{9,12,16,46,47}.

Tratamiento de las alteraciones del TGI asociadas a la IC

Abordaremos ahora los posibles objetivos terapéuticos para impedir o reducir las alteraciones gastrointestinales asociadas a la IC y sus consecuencias sistémicas. Como las alteraciones del TGI inducen a una reducción de la absorción intestinal de nutrientes, es importante realizar una rápida terapia nutricional para, en el caso de que fuese posible, impedir el desarrollo de la caquexia y si es necesario, tratarla de forma agresiva. La terapia nutricional en la IC es compleja y no forma parte de los objetivos de esta revisión.

Como ya ha sido anteriormente discutido, el edema de las asas intestinales conlleva a la alteración de la permeabilidad intestinal y a la absorción de endotoxinas. Por eso, es importante mantener a los pacientes con el menor grado de edema posible. Además

de la terapia diurética, el bloqueo neuro-hormonal debe ser realizado de acuerdo con las directrices actuales, con el objetivo de mejorar el cuadro de IC.

La deficiencia de hierro debe ser investigada constantemente y tratada con la administración de hierro por vía oral o intravenosa. A pesar de algunos estudios experimentales que muestran la reducción de la translocación intestinal con la antibioticoterapia, todavía no ha sido definido si la modulación de la microflora intestinal puede ser útil en el control del proceso inflamatorio sistémico. Por tanto, la descontaminación intestinal selectiva no está indicada en la IC^{9,12}.

Como existe una dificultad para evitar la absorción inadecuada de constituyentes bacterianos, buscamos bloquear sus efectos sistémicos. En la última década, se realizaron diversos estudios clínicos que evaluaron los efectos de varios agentes inmunomoduladores⁴⁸. Entre los fármacos con actividad anti-TNF- α , desatacamos el etanercept y el infliximab. En abarcadores estudios clínicos, esos agentes tuvieron resultados nulos o empeoraron en la evolución de la IC, siendo, por tanto, contraindicados actualmente^{49,50}. Otro inmunomodulador evaluado en la IC fue la pentoxifilina. Entre sus posibles acciones está la inhibición de la síntesis de citocinas, particularmente del TNF- α . La pentoxifilina fue testada apenas en pequeños estudios que obtuvieron resultados favorables o nulos⁵¹. También la talidomida, evaluada en pequeños estudios, presentó resultados divergentes⁴⁸. Finalmente, estudios preliminares con la administración de inmunoglobulina indicaron resultados positivos, como una mejoría en la fracción de eyección⁴⁸. Actualmente, entre las perspectivas para el futuro, diversos potenciales agentes inmunomoduladores están siendo investigados experimentalmente, como los inhibidores de la

activación de células T, antagonistas de quimiocinas específicas, IL-10, antagonistas de los receptores de la IL-1, inhibición de la TACE, inhibición de la p38 MAP Kinasas, metotrexato y n-acetilcisteína^{23,52}. Finalmente, consideramos que los ejercicios físicos puedan tener un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria exacerbada en la IC^{53,54}. De hecho, Adamopoulos et al⁵⁵ mostraron que el ejercicio físico regular puede reducir la concentración sérica de TNF- α y de IL-6.

Como colofón, podemos decir que en la insuficiencia cardíaca ocurren alteraciones estructurales y funcionales del tracto gastrointestinal. Sus consecuencias clínicas incluyen un empeoramiento del estado nutricional, la activación inflamatoria sistémica y la anemia. Esas condiciones, aisladas o combinadas, inducen a alteraciones cardíacas y al empeoramiento de la disfunción ventricular preexistente. Hoy por hoy, no hay una modalidad terapéutica definida para impedir o reducir las alteraciones gastrointestinales asociadas a la insuficiencia cardíaca y sus consecuencias sistémicas.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Hess OM, Carroll JD. Clinical assessment of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 561-81.
2. Simões MV, Rossi Neto JM. A insuficiencia cardíaca no Brasil e no mundo. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E. (eds). Tratado de cardiologia. SOCESP. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 1019-28.
3. Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, Gordon RS Jr. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure. *Lancet*. 1961;1(7183):899-902.
4. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, Dutta U, Bali HK, Varma JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):887-93.
5. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):22-8.
6. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
7. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
8. Ralevic V. Splanchnic circulatory physiology. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(Suppl 2):1409-13.
9. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74.
10. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, et al. Studies on intragastric PCO2 at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):403-7.
11. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing*. 1996;25(2):144-9.
12. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):549-60.
13. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42.
14. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41.
15. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-31.
16. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and myogenic regulatory factors changes. *Med Sci Monit*. 2010;16(12):BR374-83.
17. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(6):1479-86.

Artículo de Revisión

18. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060-7.
19. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
20. Vaz Perez A, Doehner W, von Haehling S, Schmidt H, Zimmermann AV, Volk HD, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):39-43.
21. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382-91.
22. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-31.
23. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):83-92.
24. Sorkin P, Szold O, Halpern P, Gutman M, Greenland M, Rudick V, et al. Gut decontamination reduces bowel ischemia-induced lung injury in rats. *Chest*. 1997;112(2):491-5.
25. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1933-40.
26. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(4):216-24.
27. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-27.
28. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:172-8.
29. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
30. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome C release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):277-86.
31. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin*. 2010;6(3):295-304.
32. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1225-7.
33. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2232-7.
34. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9.
35. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-36.
36. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83.
37. Okoshi MP, Campana AO, Okoshi K, Paiva SAR, Cicogna AC. Caquexia em insuficiência cardíaca. *Rev Bras Med*. 2001;58(10):742-9.
38. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Matsubara LS, Aragon FF, Okoshi MP. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nutr Res*. 2001;21(4):639-48.
39. Fioretto JR, Querioz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(4):H1327-33.
40. Okoshi MP, Okoshi K, Pai VD, Pai-Silva MD, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(9):754-60.
41. Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. *Nutr Res*. 2003;23(7):911-9.
42. Gut AL, Sugizaki MM, Okoshi MP, Carvalho RF, Pai-Silva MD, Aragon FF, et al. Food restriction impairs myocardial inotropic response to calcium and beta-adrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2008;28(10):722-7.
43. Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Efeito da restrição protéico-calórica sobre a função mecânica dos músculos cardíacos hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(4):431-5.
44. Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Dal Pai-Silva M, Gut AL, Padovani CR, et al. Myocardial remodeling and dysfunction are induced by chronic food restriction in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2006;26(11):567-72.
45. Sugizaki MM, Carvalho RF, Aragon FF, Padovani CR, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J Biomed Sci*. 2005;12(4):641-9.
46. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Path*. 2010;91(1):54-62.
47. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, De Assis JM, Padovani CR, Okoshi MP, et al. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. *Int J Exp Path*. 2003;84(4):201-6.
48. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SC. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(12):1013-20.
49. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
50. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.
51. Shaw SM, Shah MK, Williams SC, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113-8.
52. Bourraindeloup M, Adamy C, Candiani G, Cailleret M, Bourin MC, Badoual T, et al. N-acetylcysteine treatment normalizes serum tumor necrosis factor- α level and hinders the progression of cardiac injury in hypertensive rats. *Circulation*. 2004;110(14):2003-9.
53. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;87(1):83-90.
54. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects of pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):189-93.
55. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):653-63.