

Trastornos nutricionales: fisiopatología

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

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona

RESUMEN

El apetito y los patrones alimenticios están regulados por una serie de factores psicológicos, gastrointestinales, metabólicos y nutricionales, así como por mecanismos neuronales y endocrinos. El paciente canceroso anoréxico presenta una sensación precoz de saciedad y una disminución del apetito. Las causas de la anorexia pueden proceder en algunos casos del tratamiento anticanceroso (como la quimioterapia, la radioterapia o la inmunoterapia), que puede producir, en diferentes grados, náuseas y vómitos, y, en consecuencia, anorexia. También pueden contribuir a la reducción de la ingesta las alteraciones en la percepción de las propiedades organolépticas de la comida (sabor y olor), o causas psicológicas como la depresión. La anorexia puede ser también debida a un efecto directo del tumor, cuando se encuentra localizado en el hipotálamo o en el aparato digestivo. Sin embargo, en la mayoría de los casos el origen de la anorexia asociada a la caquexia debe buscarse en las alteraciones metabólicas que sufre el paciente debido a la presencia del tumor.

Respecto a los mecanismos moleculares implicados, debemos tener en cuenta que la ingestión de alimentos es una función compleja, en la que se integran señales periféricas y centrales (tanto neuronales como endocrinas) a nivel hipotalámico, participando en ellas el sistema nervioso central, el hígado y el tracto gastrointestinal entre otros. Entre los principales mediadores destaca el neuropéptido Y (NPY), molécula clave en la respuesta hipotalámica, que estimula la ingesta y disminuye el gasto energético, dando lugar a un balance energético positivo. Otra molécula importante es el factor liberador de corticotropina (CRF), un neuropéptido hipotalá-

mico catabólico, regulado en parte por leptina e insulina, y que induce anorexia y una incrementada actividad del sistema nervioso simpático, aumentando así el gasto energético. El CRF puede estar, así mismo, implicado en la anorexia inducida por la interleuquina-1, por cuanto el tratamiento con anticuerpos anti-CRF revierte la anorexia causada por la administración de esta citoquina. Por otra parte, se ha sugerido que los altos niveles de lactato y ácidos grasos libres, o las concentraciones circulantes alteradas de algunos aminoácidos (p. ej., los aumentados niveles de triptófano en plasma) pueden tener, así mismo, un papel en la anorexia. En este sentido, debe recordarse que el triptófano es el precursor de la serotonina, que a su vez controla la ingesta. También podría jugar un papel significativo la secreción de bombesina por parte de algunos tumores, de manera que los elevados niveles de la misma que se han observado en algunos pacientes podrían producir una sensación de saciedad precoz.

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

INTRODUCCIÓN: ANOREXIA Y CAQUEXIA

La caquexia cancerosa es un complejo síndrome presente en más de dos terceras partes de los pa-

cientes que mueren de cáncer avanzado, y que puede ser la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos por cáncer. De hecho, este síndrome también aparece asociado a otros estados patológicos, como pueden ser las infecciones crónicas, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o distintos traumatismos.

La caquexia se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso corporal, anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunosupresión. De ellas, la pérdida de peso corporal es una de las más aparentes, y es atribuible tanto a una pérdida de masa muscular como de masa adiposa. La disminución de la masa muscular afecta no sólo al músculo esquelético, sino también al músculo cardíaco, por lo que pueden producirse disfunciones en este órgano que 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 correlación inversa entre el grado de caquexia y la supervivencia del paciente. Además, la caquexia implica siempre una prognosis desfavorable, una peor respuesta a la terapia (tanto cirugía como quimioterapia), y una disminución en la calidad de vida del paciente. En cuanto a su incidencia, ésta puede variar entre un 20 y un 80%, según el tipo de tumor.

La caquexia tiene sus orígenes en dos aspectos fundamentales: la 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 se ha denominado “ayuno acelerado”, con el consiguiente desarrollo de importantes cambios metabólicos en el paciente. Dichos cambios están asociados a la presencia de diferentes factores circulantes, tanto humorales (principalmente citoquinas) como de origen tumoral.

Anorexia

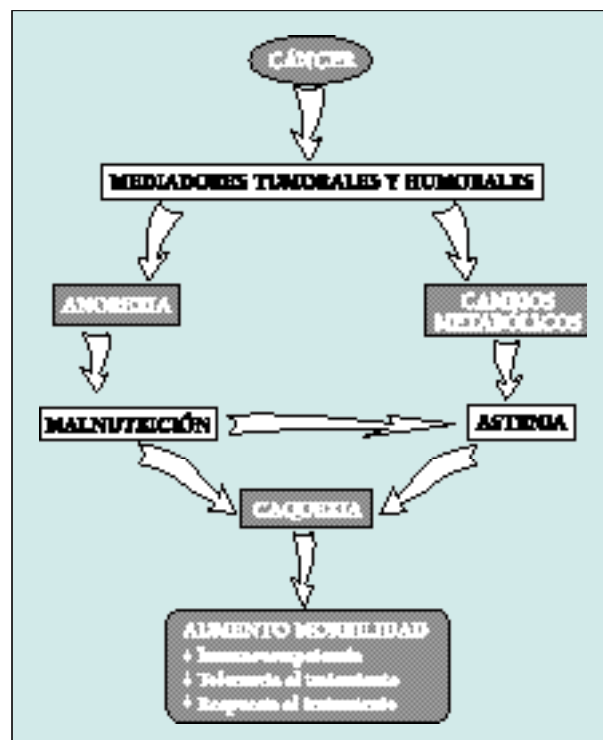
La anorexia es un componente casi universal de la caquexia. Aunque es improbable que la anorexia sea por sí sola responsable del desgaste que se observa en los pacientes cancerosos, puede ser un factor que contribuye a ello; además, el apetito y la capacidad para comer han sido descritos como los

factores más importantes tanto en el aspecto físico como en el psicológico de la calidad de vida del paciente. La anorexia parece ser más una consecuencia que una causa de la caquexia, pues se puede desarrollar cuando la pérdida de peso ya ha aparecido, pero lo que sí parece establecerse es un ciclo de retroalimentación positiva entre el debilitamiento y la falta de apetito, que se agravan así mutuamente.

Alteraciones metabólicas

La presencia de un tumor supone una serie de importantes cambios metabólicos en el paciente. A pesar de la malnutrición que acompaña al crecimiento tumoral avanzado, estos cambios son en muchos aspectos diferentes a los que se presentan en situaciones de ayuno, y son más parecidos a los que tienen lugar en respuesta a una situación de inflamación, infección o lesiones traumáticas. Así, una de las principales características de la caque-

Fig. 1.—Mediadores del proceso caquético. La respuesta caquética 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 muscular del paciente.



xia cancerosa es el desgaste tisular que sufre el paciente, particularmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo, mientras que otros órganos (hígado, bazo, riñón y adrenales) pueden aumentar de peso transitoriamente. Las alteraciones metabólicas representan el aspecto más importante y peculiar de la caquexia cancerosa, ya que incluso en ausencia de malnutrición, pueden determinar *per se* un balance energético y nitrogenado negativo junto con un grave deterioro del organismo. Por otra parte, aunque la anorexia es un componente casi universal del síndrome caquético, ella sola no explica el serio desgaste observado en el paciente, ya que los patrones de pérdida de peso y el cambio de composición corporal difieren de los de la inanición, y sus efectos catabólicos no pueden ser revertidos mediante la administración extra de calorías. El punto de vista emergente es que la caquexia cancerosa es principalmente debida a las alteraciones metabólicas producidas por la presencia del tumor. De este modo, se observan en el paciente tumoral una incrementada lipólisis, favorecida por una disminución de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) del tejido adiposo blanco (TAB) y que conduce a un aumento de los triacilgliceroles (TAG) circulantes, así como un aumento en el recambio proteico tisular y un incrementado uso, por parte del hígado, del lactato producido en grandes cantidades por el tumor. Durante mucho tiempo se pensó que estos desajustes metabólicos eran causados por algún factor segregado por el tumor, o por la competencia entre las células del tumor y las del paciente por los nutrientes, pero en la actualidad se sabe que estos factores proceden principalmente del paciente en respuesta al crecimiento tumoral^{1,2}.

ANOREXIA NEOPLÁSICA. FISIOPATOLOGÍA

La incidencia de la malnutrición en los pacientes neoplásicos varía en función del estado de la enfermedad, del tipo de tumor y de su localización. La malnutrición es responsable, al menos en parte, del deterioro general del paciente. Sin embargo, no es el principal factor, ya que una correcta nutrición por vía parenteral o enteral no consiguen revertir esta situación. Diferentes intentos dirigidos a aumentar la ingesta energética a través de cambios en la dieta

no han conseguido revertir la caquexia³, y otras pruebas con nutrición enteral y parenteral tampoco han conseguido producir beneficios en lo que se refiere a un aumento en el tiempo medio de supervivencia o un incremento de peso a largo plazo. Aunque se observa una ganancia de peso a corto plazo, ésta acaba desapareciendo, lo que sugiere que sea más bien atribuible a una retención de agua. Numerosos estudios sobre las anormalidades del paciente indican que la caquexia no es un simple estado de desnutrición. En este sentido, los individuos portadores de tumor comparten una serie de alteraciones metabólicas con los individuos sanos que están bajo restricción alimenticia, pero son incapaces de desarrollar unas adaptaciones metabólicas comparables. Los individuos normales se adaptan a la restricción de nutrientes exógenos con una reducción compensatoria del gasto energético, y cambiando de la fase inicial aguda de consumo de proteína de músculo e hígado a una fase de restricción del desgaste proteico y de aumento de la utilización de las reservas de tejido adiposo. Por el contrario, en los individuos portadores de tumor el gasto de energía está inalterado o incluso aumentado, y hay una movilización sostenida de las proteínas corporales, siendo su supervivencia generalmente independiente de las reservas de lípidos. Además, en la caquexia cancerosa el desgaste que presenta el músculo esquelético contrasta con la relativa preservación del hígado y otros órganos, mientras que durante la malnutrición estos últimos también están afectados⁴.

Se han descrito diferentes mecanismos que pueden estar implicados en la malnutrición, y que serán presentadas a continuación.

Alteraciones del aparato digestivo y malabsorción

Las alteraciones del aparato digestivo pueden ser debidas directamente al tumor, cuando éste se localiza en algún punto del tracto gastrointestinal, interfiriendo mecánicamente con la digestión. La malabsorción se presenta con frecuencia en pacientes con cáncer, y puede contribuir notablemente al empeoramiento de la salud del individuo. Puede ser de origen iatrógeno, después de un tratamiento quirúrgico, por radiaciones o con fármacos anti-neoplásicos. A veces puede ser debida directamente a la enfermedad; por ejemplo, cuando el tumor

se localiza en el páncreas o en la vía bilio-pancreática. Además, el tracto digestivo puede ser la diana donde actúen los compuestos liberados por el tumor, como esteroides, prostaglandinas y citoquinas (moléculas proteicas producidas por el tumor o por el sistema inmune en respuesta a estímulos invasivos). De hecho, después de la administración de citoquinas como el factor necrótico tumoral- α (TNF- α) o la interleuquina 1 (IL-1) se observa una disminución de la absorción tanto de lípidos como de aminoácidos⁵.

Hipofagia

La pérdida de peso que conlleva la aparición del estado caquético tiene dos componentes fundamentales: de una parte una disminución de la ingesta “efectiva” y, de otro, las anormalidades fisiológicas y bioquímicas que sobrevienen en el paciente como consecuencia de la presencia del tumor. De una forma resumida, la pérdida de peso corporal es el resultado de un balance energético negativo entre la ingesta calórica y el gasto calórico derivado del metabolismo alterado del paciente.

El estado anoréxico juega un papel muy importante en la disminución de la ingesta. Desgraciadamente, las causas moleculares que conducen a dicho estado no están todavía muy claras (tabla I). Así, el patrón alimentario en el ser humano es una función compleja, resultante de la integración de impulsos nerviosos periféricos y centrales. En este sentido, la estimulación del núcleo hipotalámico medio inhibe la ingesta, mientras que la estimulación del núcleo lateral del mismo la estimula. Hay que recordar que los impulsos inhibitorios se transmiten al hipotálamo por estimulación serotoninérgica y catecolaminérgica; de hecho, se ha podido comprobar que la concentración de serotonina se halla aumentada en el cerebro de ratas portadoras de tumor, y que además en pacientes cancerosos los niveles plasmáticos de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) se hallan aumentados respecto a los de individuos normales. De hecho, la aversión a ciertos sabores alimenticios se fundamenta precisamente en un mecanismo central de control. Hay que tener en cuenta, además, que el tratamiento quimio o radioterápico puede producir este tipo de aversión alimenticia en pacientes afectados por tumores.

Entre los impulsos periféricos, la estimulación oral por sabores agradables aumenta la ingesta, mientras que la distensión gastrointestinal la inhibe. En algunos pacientes la estimulación oral parece encontrarse inhibida por cambios en la apreciación de los distintos sabores, así como por una mayor distensión gastrointestinal fruto de una reducción del tránsito gástrico, como consecuencia de la disminución de la secreción gástrica y de la atrofia de la musculatura del tracto digestivo. Se ha especulado que algunos tipos de tumores son capaces de liberar compuestos (tanto péptidos como otros metabolitos) capaces de producir efectos pe-

Tabla I

Patogénesis del síndrome anorexia-caquexia

I. ANOREXIA

A) Hipofagia

- Disgeusia (alteraciones gustativas)
- Distensión gastrointestinal prolongada
- Dolor
- Alteraciones depresivas de la personalidad
- Disfagia
- Alteraciones en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos
- Elevadas concentraciones circulantes de lactato y ácidos grasos
- Intolerancia a la glucosa

B) Náuseas y vómitos

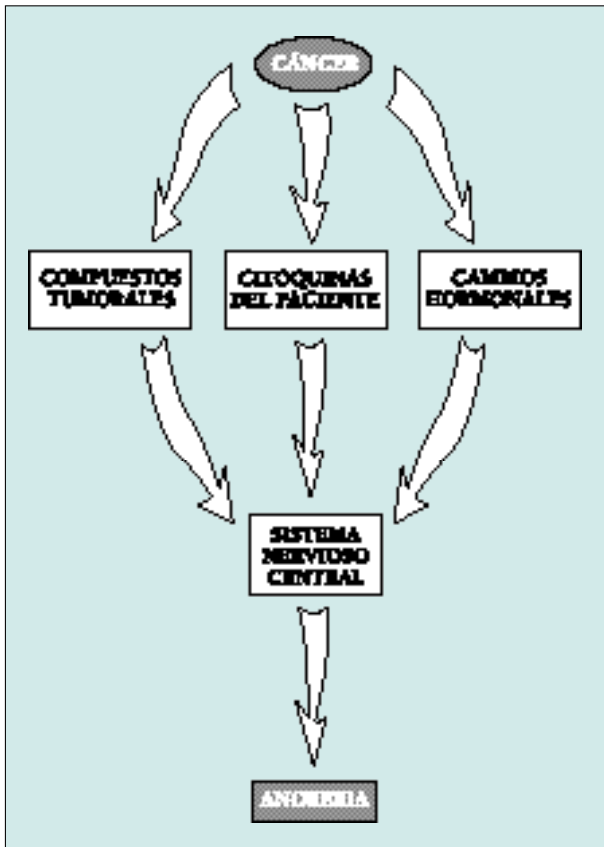
- Relacionados con el tratamiento (radioterapia, quimioterapia)
- Inhibición del vaciado gástrico
- Presión intracraneal elevada
- Fallo autónomo (gastroparesis)
- Alteraciones metabólicas (fallo renal y hepático, desequilibrio electrolítico)

C) 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)

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



riféricos sobre células neuroendocrinas, así como en neuroreceptores, y también efectos directos a nivel hipotalámico. Ello explicaría, en parte, la disminuida ingesta asociada a estados caquéticos cancerosos (Fig. 2).

Otros factores que contribuyen a la situación anoréxica del paciente canceroso son la disminuida respuesta insulínica a la ingesta, así como el aumento de la concentración circulante de lactato y de ácidos grasos, los cuales comportan la aparición de un cierto cuadro de acidosis metabólica. De otra parte, también contribuyen significativamente al estado anoréxico los cambios en las concentraciones circulantes de algunos tipos de aminoácidos.

Hay que tener en cuenta, además, que la caquexia de por sí induce anorexia debido a que el estado de malnutrición comporta una atrofia de la musculatura gastrointestinal y una reducción de la

secreción de enzimas digestivas y de insulina. Como puede apreciarse, el estado anoréxico induce un “descontrol” retroalimentado de forma positiva que se agrava en el caso de tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos como consecuencia de la aparición de náuseas y vómitos.

En individuos afectados por tumores cerebrales (o bien por metástasis de otros tumores a nivel cerebral), una elevada presión intracraneal puede ser también una causa adicional de anorexia (tabla I). Así mismo, en individuos afectados por tumores del tracto gastrointestinal, la simple obstrucción física por parte de la masa tumoral puede dar como resultado malabsorción, lo cual comporta una disminución de la ingesta “efectiva”, es decir, asimilada.

Considerando lo expuesto anteriormente, el paciente afectado por un tumor, al fracasar en su intento de ingerir, digerir o absorber los nutrientes, desarrolla un balance energético negativo que le conduce a una acelerada pérdida de peso. Sin embargo, estudios realizados en animales de experimentación portadores de diferentes tipos de tumor han demostrado que la alimentación forzada no consigue frenar la pérdida de peso. En humanos, al menos en teoría, un suplemento nutricional compensado y adecuado debería ser capaz de frenar la pérdida de peso y proporcionar al individuo suficientes nutrientes para compensar su balance negativo aun en presencia del tumor. Así ocurre exactamente durante la gestación, donde la presencia del feto (con un crecimiento rápido y progresivo) determina un drenaje de nutrientes de la circulación materna sin que se produzca ningún tipo de estado caquético. Desgraciadamente, en los pacientes cancerosos incluso la nutrición parenteral total sólo frena temporalmente el proceso de desgaste físico.

Por todo ello, y en una primera aproximación, debemos concluir que la respuesta caquética no es sólo el resultado de un estado de “semi-ayuno”, sino que es el resultado de un problema metabólico mucho más complejo. En este sentido, existen suficientes evidencias experimentales que demuestran que el metabolismo del paciente se encuentra muy alterado por la presencia del tumor, de tal modo que las alteraciones bioquímicas en los tejidos no tumorales así como en los mecanismos de control y de defensa inmunológica son los verdaderos responsables del componente principal de la respuesta caquética.

MEDIADORES DE LA ANOREXIA

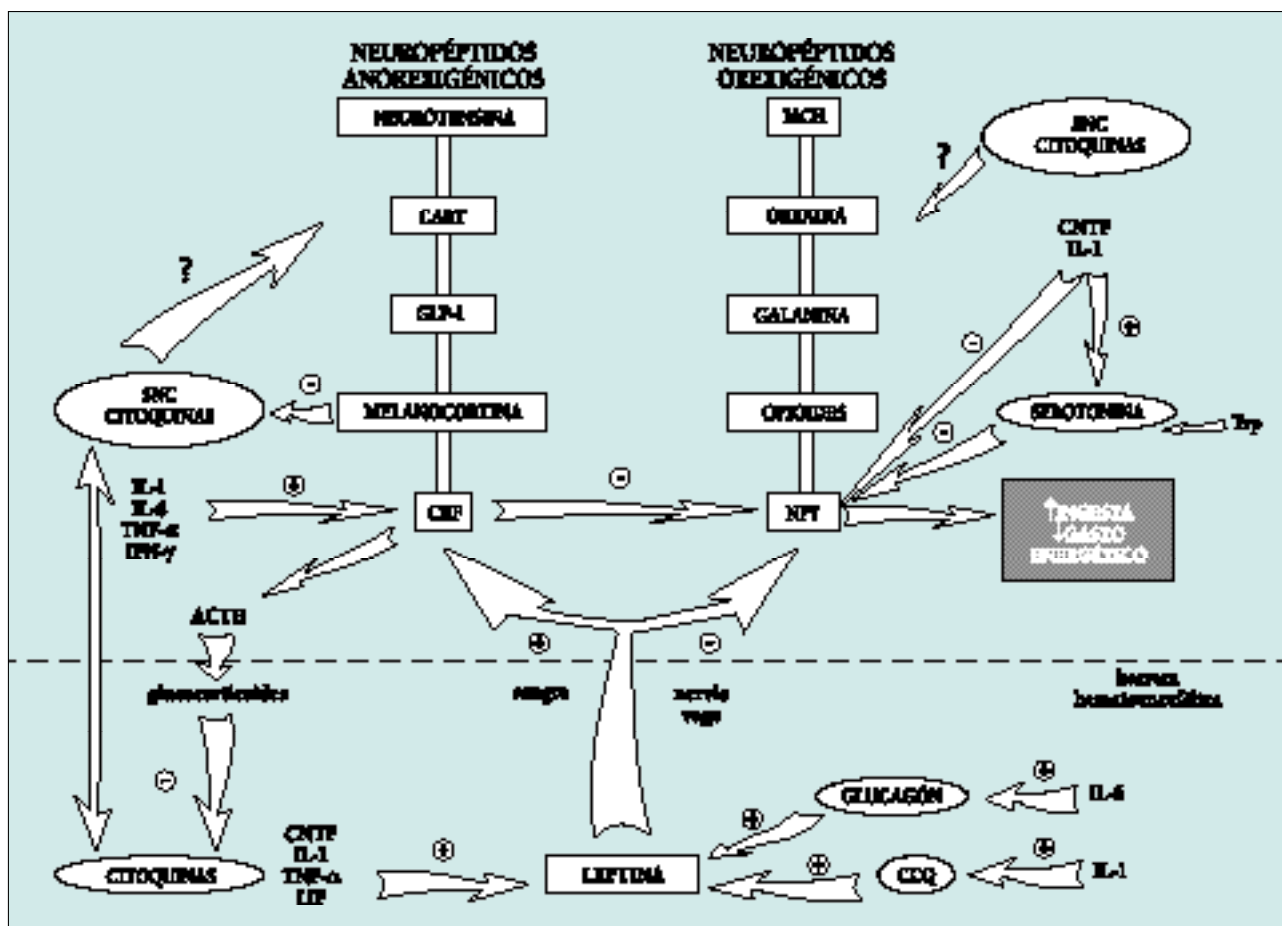
La ingesta es una actividad compleja resultado de la interacción entre distintos sistemas (separados, pero estrechamente relacionados), principalmente el sistema nervioso central (SNC), el hígado y el tracto gastrointestinal. Dentro de cada sistema, diferentes factores (neurotransmisores, péptidos, hormonas, nutrientes) interactúan para modular el acto de comer según las necesidades corporales del momento. De este modo, la saciedad, al igual que el hambre, son más el resultado de la interacción recíproca de diferentes estímulos químicos (inhibidores o estimuladores) en diferentes puntos anatómicos, que el efecto de un único factor localizado. Uno de los principales puntos implicados en la regulación de la homeostasis energética es el hipotálamo. La destrucción del núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico

provoca hiperfagia y obesidad, mientras que la del área lateral provoca una total afagia. Por otra parte, sin duda existen mediadores específicos (p.ej., serotonina) que son determinantes y que actúan en una vía final común, desarrollando de este modo un papel importante en la producción de un efecto específico (p.ej., saciedad). Se han propuesto diferentes mediadores, cuya producción o actuación se encuentra alterada en los estados caquéticos, que afectarían al complicado cuadro de regulación de la ingesta a diferentes niveles (Fig. 3).

Citoquinas

Diferentes procesos, tanto agudos (infecciosos, inflamatorios) como crónicos (infecciosos, neoplásicos), estimulan la síntesis y liberación de citoqui-

Fig. 3.—Interacciones en el circuito de neuropéptidos hipotalámicos. Una complicada red de neuropéptidos, citoquinas y hormonas controla la respuesta anoréxica asociada con el cáncer. Abreviaturas: CART = transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCQ = colecistoquinina; Trp = triptófano; el resto de abreviaturas están indicadas en el texto.

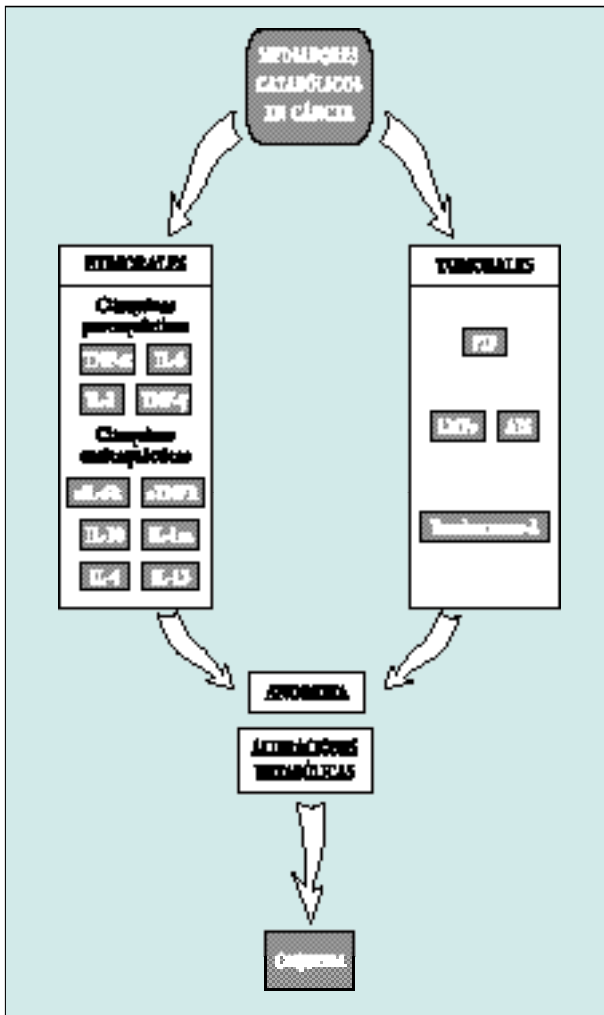


nas inflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e interferón- γ (IFN- γ). Algunas de estas moléculas, principalmente el TNF- α , la IL-1 β y el factor neurotrópico ciliar (CNTF), han sido descritas como inductoras de anorexia (Fig. 4). Numerosas evidencias sugieren que la anorexia producida por citoquinas está mediada por mecanismos neuronales centrales, estando la principal diana de acción en el hipotálamo⁶. La IL-1 β , la IL-8 y el TNF- α inducen anorexia en ratas al ser administrados en dosis capaces de producir concentraciones patofisiológicas en el fluido cerebroespinal, tanto en modelos animales como

en pacientes con procesos de desgaste. Estas citoquinas son liberadas a la circulación y transportadas al SNC a través de la barrera hematoencefálica y los órganos circunventriculares⁷. Las citoquinas periféricas pueden ejercer sus acciones sobre el cerebro mediante la estimulación de segundos mensajeros, como el óxido nítrico y los prostanoideos en el sistema vascular cerebral, o también a través del nervio vago. Las citoquinas también pueden ser producidas en el cerebro en respuesta a otras citoquinas liberadas periféricamente (Fig. 3).

Fig. 4.—Mediadores catabólicos en cáncer.

La inducción de cambios metabólicos en el paciente lleva consigo un profundo estado catabólico. Dicho estado es activado por citoquinas o por factores de origen tumoral. Abreviaturas: sIL-6R = receptor soluble de la IL-6; sTNFR = receptor soluble del TNF- α ; el resto de abreviaturas están indicadas en el texto.



Neuropéptidos

Serotonina

El sistema serotoninérgico central parece contribuir con un papel importante en la regulación de la ingesta durante el crecimiento tumoral. En condiciones normales, este sistema media la sensación de saciedad a través de sus acciones en el hipotálamo, tanto en animales como en humanos. La concentración de serotonina en el cerebro depende del suministro de su aminoácido precursor, el triptófano. A finales de los años 70 se describió por primera vez la posible relación entre los niveles de serotonina cerebrales y un modelo experimental de caquexia cancerosa⁸. En ratas portadoras de tumor se encontraron niveles elevados de triptófano, antes incluso de que se evidenciara físicamente el tumor; estos niveles siguieron una tendencia ascendente hasta que tuvo lugar un aumento de los niveles de serotonina en el cerebro, provocando anorexia⁹. Por otra parte, otros estudios postulan que la anorexia cancerosa está influida por la acción de IL-1, actuando tanto en el ámbito central en el hipotálamo ventromedial (VMH) sobre la liberación de serotonina, como en el ámbito periférico sobre los niveles de triptófano (Fig. 3).

Neuropéptido Y (NPY)

El NPY es una molécula clave en la respuesta hipotalámica a la inanición. Es un péptido de 36 aminoácidos que está ampliamente distribuido en el SNC (10). Es sintetizado en las neuronas del núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo y es proyectado predominantemente en el NPV del hipotálamo. El NPY induce la ingesta en varias especies de vertebrados.

La administración de NPY en el SNC aumenta la ingesta de energía, disminuye el gasto energético y aumenta la lipólisis, creando de esta forma un estado de balance energético positivo y almacenamiento neto de reservas. El NPY forma parte de una cascada de señales orexigénicas (estimulantes de la ingesta), que actúan a nivel hipotalámico y que se activan por la caída de los niveles de leptina. Esta red incluye además la galanina, péptidos opiodes, la hormona concentradora de la melatonina (MCH), la orexina, etc. (Fig. 3).

Recientes estudios han demostrado que el NPY inyectado intrahipotalámicamente tiene menor capacidad estimuladora de la ingesta en ratas portadoras de tumor que en sus respectivos controles¹¹. Además, los niveles de liberación de NPY en el hipotálamo están reducidos en las ratas portadoras de tumor, mientras que están aumentados en animales que ayunan o en controles nutricionales a los que se les ha restringido la ingesta de modo que el peso final de su carcasa sea el mismo que el de las ratas con tumor. La implantación de un glucagonoma en ratas sanas causó anorexia severa, a pesar de la existencia de niveles elevados de mRNA del NPY en el ARC hipotalámico¹². Estos resultados, junto con una disminución de la afinidad del receptor de NPY en el hipotálamo en las ratas portadoras de tumor¹², indicaron que la disfunción del sistema del NPY podría ser la base en el SNC de la etiología de la anorexia cancerosa.

Se ha propuesto que las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, LMF y CNTF, en los casos de anorexia cancerosa interfieren con la acción de NPY, aumentando los niveles de expresión de leptina, la cual interaccionaría con el NPY¹³ o en el caso del CNTF, interfiriendo incluso directamente en la expresión de NPY¹⁴ (Fig. 3).

Factor liberador de corticotropina (CRF)

El CRF es un neuropéptido hipotalámico catabólico que contribuye a la homeostasis energética y que está regulado, en parte, por leptina e insulina¹⁰. Al contrario que el NPY, el CRF produce anorexia continuada y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, incrementando, por tanto, la termogénesis, el gasto energético y la lipólisis. La anorexia inducida por la administración intracerebrovascular de IL-1 puede ser revertida parcialmente con antisuero anti-CRF, lo que indica un papel del CRF intrahipo-

talámico en esta respuesta. Es posible que la acción de las citoquinas proinflamatorias en el hipotálamo esté mediada por una estimulación persistente del CRF en el NPV y, de hecho, se han encontrado niveles elevados de CRF en ratas portadoras de tumor con anorexia¹⁵.

Hormonas peptídicas

Insulina

La insulina, al igual que la leptina, es segregada en proporción al nivel de adiposidad corporal, y tiene dianas en el SNC, a donde puede ser transportada, actuando mediante la activación de la sensación de saciedad e inhibiendo la ingesta. La insulina promueve un estado de balance energético negativo en el cerebro, contrarrestando su potente acción anabólica en los tejidos periféricos¹⁶. La insulina actúa estimulando la expresión del gen de la leptina¹⁷, y a su vez su producción está regulada por citoquinas procaquécticas como la IL-1⁷.

Glucagón

El glucagón producido en el páncreas y el péptido *glucagon-like 1* (GLP-1) del intestino y el cerebro, son potentes péptidos anorexigénicos¹⁸. En la rata, la administración de un anticuerpo altamente específico contra glucagón aumentó la ingesta, lo que sugiere un papel fisiológico del glucagón en el control de la ingesta. La presencia de un tumor está asociada a una disminución de la relación insulina/glucagón, y este estado hiperglucagonémico podría ser la alteración hormonal más importante a la hora de causar las anormalidades metabólicas propias de la caquexia cancerosa. La inhibición de la secreción de glucagón consigue incrementar el peso de la carcasa, preservar la proteína muscular, e incluso inhibir el crecimiento tumoral. Otro indicio de la implicación del glucagón en los estados anoréxicos-caquécticos es que citoquinas tales como la IL-6 estimulan la secreción de glucagón en humanos¹⁹.

Leptina

El clonaje del gen de la leptina (*Lep*), también conocido como gen de la obesidad (*ob*), demostró

claramente el concepto de que las señales circulantes producidas en proporción a las reservas de grasa influyen en el apetito y el gasto energético¹⁷. La leptina es una hormona producida y segregada por los adipocitos. Sus niveles son directamente proporcionales a las reservas grasas del organismo, y su acción es la de reducir el apetito y activar los sistemas aferentes de regulación energética¹⁰. Tanto la mutación del gen de la leptina en los ratones *ob/ob* como la resistencia a la leptina en los ratones diabéticos *db/db* causan obesidad severa. La administración directa de leptina en el SNC reduce fuertemente la ingesta y, por otra parte, han sido encontrados receptores para la leptina en el hipotálamo. Estos factores hacen pensar que el cerebro es una diana principal del efecto anorexigénico de la leptina (Fig. 3).

Aunque las citoquinas inflamatorias tienen acción anorexigénica en ausencia de leptina, se ha demostrado que el TNF- α , la IL-1 y el factor movilizador de lípidos (LMF) aumentan la expresión del mRNA de la leptina en el TAB y los niveles plasmáticos de leptina¹³. Estudios recientes de nuestro laboratorio indican que las ratas portadoras de tumor presentan una menor expresión del gen de la leptina en TAB, y también niveles circulantes de leptina inferiores, lo que sugiere que otros factores deben estar implicados también en la anorexia asociada a la caquexia cancerosa²⁰.

Otros factores

Otros neuropéptidos y hormonas peptídicas que han sido implicados en la aparición de procesos anoréxicos son la MCH, la orexina, la melanocortina, el péptido *agouti-related* (AGRP), la galanina, y otros péptidos opioides¹⁰ (Fig. 3). Por último, otros factores que podrían tomar parte en la respuesta anoréxica en la caquexia son los elevados niveles de lactato y ácidos grasos circulantes, y los cambios en los niveles de aminoácidos circulantes que acompañan a la presencia del tumor.

MEDIADORES DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

Desde hace tiempo se está tratando de identificar el factor o factores responsables de la caquexia, da-

do el indudable interés clínico del tema. De los posibles mediadores identificados hasta la fecha, podríamos establecer una clasificación en función de su origen, en mediadores de origen humoral (principalmente citoquinas) y de origen tumoral (Fig. 4).

Factores humorales

Factor necrótico tumoral- α (TNF- α)

A finales del siglo XIX, W.B. Coley observó que podía conseguirse en ocasiones la regresión tumoral cuando el paciente era expuesto a toxinas bacterianas. Casi un siglo después, se identificó en 1985 una proteína en el suero de animales tratados con endotoxina y que era la responsable de la necrosis hemorrágica del tumor, por lo que fue denominada factor necrótico tumoral, y que poco después se vio que era la misma molécula responsable del síndrome de la caquexia asociada a la infección crónica (y que había sido por ello bautizada como caquectina²¹). 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 la forma activa es el trímero (51 kDa). Dicha molécula puede ser reconocida por dos tipos de receptores: TNFR1 (p55) y TNFR2 (p75). El TNF- α es un factor pleiotrópico, con variados efectos sobre el crecimiento celular, angiogénesis, citotoxicidad, inflamación e inmunomodulación.

¿Es el TNF- α el responsable de la caquexia cancerosa? Si es así, 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. Al respecto, podemos indicar que la administración episódica de TNF- α es incapaz de inducir caquexia (debido a la aparición de taquifilaxis), por lo que su efecto es mayor cuando se administra en dosis escaladas. En este sentido cabe destacar los experimentos realizados por el grupo de A. Oliff por medio de la implantación de células CHO (células de ovario de hámster chino) que expresaban constitutivamente el gen del TNF- α humano en ratones inmunodeprimidos *nude*, lo que provocaba una masiva pérdida de peso en los mismos asimilable a un proceso caquético²².

Por otra parte, los niveles circulantes de TNF- α están aumentados en más de la mitad de los pacientes con infecciones parasitarias (malaria y leishmaniasis) y con septicemia, ambas situaciones asociadas a una fuerte caquexia, y que en este último caso sería atribuible a los elevados niveles de endotoxina bacteriana (lipopolisacárido o LPS, componente bacteriano cuya administración a individuos sanos produce un aumento en los niveles plasmáticos de TNF- α). En pacientes cancerosos los resultados son más variables, con altos niveles de TNF- α en un 50% de los pacientes estudiados, así como en niños con leucemia linfoblástica aguda, mientras que otros estudios no han hallado tal aumento. En modelos experimentales la situación es similar, es decir, con resultados controvertidos. La explicación a estos resultados contradictorios puede atribuirse a las diferencias entre las distintas metodologías utilizadas (sensibilidad del método, conservación de las muestras), 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 caquexia²³. Por lo que al metabolismo lipídico se refiere, 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 ¹⁴C-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 en parte debida también a una mayor lipogénesis hepática y la correspondiente producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, el TNF- α activa la lipólisis en el TAB, inhibe el transporte de glucosa en adipocitos y, por tanto, su disponibilidad como sustrato lipogénico, aunque no afecta la lipogénesis en el TAB (tan sólo se ha observado una disminución en la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, enzima clave en el control de la lipogénesis²⁴). Por otra parte, se ha observado que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α es capaz de revertir parcialmente estas anomalías metabólicas²⁵.

Por lo que se refiere al metabolismo proteico, existen 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, principalmente a nivel de músculo esquelético, y también aumenta la tasa de degradación proteica tanto *in vivo* como *in vitro* (cuantificada a partir de la liberación de tirosina y 3-metilhistidina). Nuestros estudios han confirmado este efecto, ya que hemos podido observar como el tratamiento crónico con TNF- α aumenta la tasa de degradación proteica en el músculo, asociada a una activación del sistema proteolítico dependiente de ATP y ubiquitina²⁶. Este sistema proteolítico citosólico implica la conjugación covalente y dependiente de energía de las proteínas que han de ser degradadas con el péptido ubiquitina, que se convierten así en sustrato de las proteasas que constituyen el complejo proteasoma 26S. Este mecanismo permite la degradación tanto de proteínas estructurales como funcionales, y se encuentra activado en el músculo esquelético de animales en diferentes situaciones patológicas, como la caquexia cancerosa, las infecciones, la acidosis o la atrofia. En nuestros estudios 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, y también que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α revierte en gran medida los cambios atribuibles al estado caquético. Así mismo, 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. 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, y que el TNF- α también puede mimetizar esta respuesta²⁷.

Por otra parte, el TNF- α se ha asociado 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, así mismo, resistencia periférica a la insulina, y que la administración de TNF- α a individuos sanos reduce 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.

Otras citoquinas

Las diferentes 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. Sin embargo, esto no descarta que otros mediadores humorales puedan también estar implicados. En este sentido, otras citoquinas parecen también tener un papel²⁸.

Una de estas citoquinas es la IL-6. La administración de anticuerpos anti-IL6 a ratones portadores de un adenocarcinoma de colon revierte los parámetros asociados al estado caquético, aunque otros estudios similares no han podido corroborar estos resultados. Por otra parte, la IL-6 no tiene un efecto sobre la proteólisis muscular *in vitro*. Sin embargo, la IL-6 estimula la gluconeogénesis en hepatocitos.

Otra citoquina que podría tener un papel en la caquexia es el IFN-g. Esta citoquina muestra efectos similares (y además sinérgicos) a los del TNF- α . Así, se ha visto que puede inhibir la actividad LPL en células 3T3L1 y la lipogénesis en adipocitos. Además, la administración de anticuerpos mono-

clonales anti-IFN-g revierte de manera importante el estado caquético en ratones portadores del carcinoma pulmonar de Lewis, y la implantación en ratones nude de células CHO que producen IFN-g de manera constitutiva provoca un fuerte estado caquético.

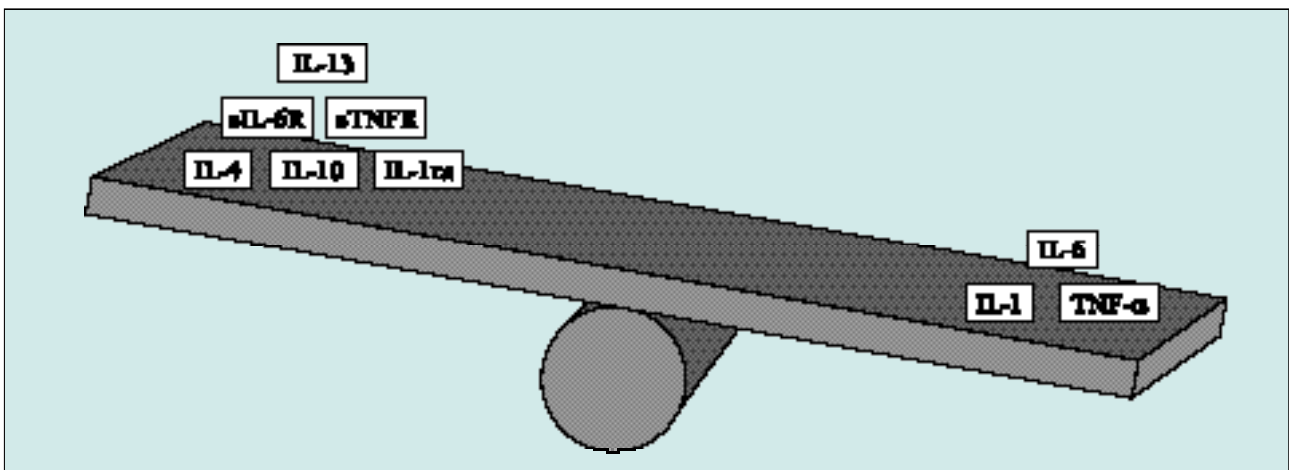
Otros autores apuestan por el factor inhibidor de la leucemia (LIF), ya que se ha visto que tumores que secretan LIF en ratón pueden provocar una respuesta caquética. También podríamos incluir en esta relación de candidatos al factor de crecimiento transformante-b (TGF-b), al CNTF, del que resulta interesante consignar que es producido por la glía pero también por músculo esquelético, y también a la 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 caquéticas no revierte la caquexia, lo cual apuntaría a un papel secundario para esta citoquina.

Por tanto, el TNF- α parece tener un papel importante en la caquexia, pero no debe descartarse que otras citoquinas, o también cambios en el estado hormonal, puedan tener también un papel significativo (Fig. 5).

Factores tumorales

No sólo las citoquinas están involucradas en la caquexia, pues diferentes estudios han sugerido que

Fig. 5.—Balance de citoquinas. El balance entre las citoquinas procaquéticas y anticaquéticas es fundamental en el equilibrio homeostático relacionado con los procesos de síntesis o degradación. El predominio de citoquinas procaquéticas (TNF- α , IL-6, IL-1) lleva a un claro estado de movilización de masa adiposa y muscular. Las abreviaturas están indicadas en la leyenda de la figura 4.



otras moléculas mediadoras de origen tumoral también podrían tener un papel (Fig. 4).

De entre éstas, la primera en descubrirse fue la toxohormona L. En 1966 se vio que extractos de células del carcinoma Krebs-2 de ratón podían inducir caquexia al inyectarse a animales sanos, y posteriormente se aisló esta sustancia a partir de líquido ascítico de pacientes con hepatoma y de ratones portadores de sarcoma. La toxohormona L es un polipéptido de 75 kDa aproximadamente, que induce 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 cancerosos²⁹. 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 es capaz 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 las 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). Todorov y colaboradores³⁰ han podido aislar un proteoglicano de 24 kDa producido por un adenocarcinoma de colon murino 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. Cuando se administra 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-kB 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 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, y también está el problema de los niveles circulantes, por lo que posiblemente la activación de la caquexia sea una combinación de diferentes factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans RD, Argilés JM, Williamson DH. Metabolic effects of tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci (Lond)*. 1989; 77: 357-364.
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: 637-652.
3. Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 2043-2049.
4. Fearon KCH. Hormones and Nutrition in Obesity and Cachexia (Eds. Müller MJ, Danforth E, Burger AG, Siedentopp U). Springer-Verlag, Berlín. 1990; pp. 86-94.
5. Argilés JM, López-Soriano FJ, Evans RD, Williamson DH. Interleukin-1 and lipid metabolism in the rat. *Biochem J*. 1989; 259: 673-678.
6. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 1998; 280: 1378-1383.
7. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 1991; 15: 185-215.
8. Krause R, James JH, Ziparo V, Fischer JE. Brain tryptophan and the neoplastic anorexia-cachexia syndrome. *Cancer*. 1979; 44: 1003-1008.
9. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition*. 2000; 16: 843-857.
10. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res*. 1999; 59: 4493-4501.
11. Chance WT, Balasubramaniam A, Thompson H, Mohapatra B, Ramo J, Fischer JE. Assessment of feeding response of tumor-bearing rats to hypothalamic injection and infusion of neuropeptide Y. *Peptides*. 1996; 17: 797-801.
12. Jensen PB, Blume N, Mikkelsen JD, Larsen PJ, Jensen HI, Holst JJ, Madsen OD. Transplantable rat glucagonomas cause acute onset of severe anorexia and adipsia despite

- highly elevated NPY mRNA levels in the hypothalamic arcuate nucleus. *J Clin Invest.* 1998; 101: 503-510.
13. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2152-2157.
 14. Xu B, Dube MG, Kalra PS, Farmerie WG, Kaibara A, Moldawer LL, Martin D, Kalra SP. Anorectic effects of the cytokine, ciliary neurotropic factor, are mediated by hypothalamic neuropeptide Y: comparison with leptin. *Endocrinology.* 1998; 139: 466-473.
 15. McCarthy DO, Daun JM. The effects of cyclooxygenase inhibitors on tumor-induced anorexia in rats. *Cancer.* 1993; 71: 486-492.
 16. Plata-Salaman CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition.* 1996; 12: 69-78.
 17. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev.* 1998; 56: 38-46 and 54-75.
 18. Gibbs J, Smith JP. Effect of brain-peptides on satiety. *Obesity* (Eds. Björntorp P, Brodoff BN). J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1992; pp. 399-410.
 19. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4167-4170.
 20. López-Soriano J, Carbó N, Tessitore L, López-Soriano FJ, Argilés JM. Leptin and tumor growth in rats. *Int J Cancer.* 1999; 81: 726-729.
 21. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol.* 1985; 135: 3972-3977.
 22. Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martínez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socher SH. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell.* 1987; 50: 555-563.
 23. García-Martínez C, Costelli P, López-Soriano FJ, Argilés JM. Is TNF really involved in cachexia? *Cancer Invest.* 1997; 15: 47-54.
 24. Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S, López-Soriano FJ. Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB J.* 1997; 11: 743-751.
 25. Costelli P, Carbó N, Tessitore L, Bagby GJ, López-Soriano FJ, Argilés JM, Baccino FM. Tumor necrosis factor- α mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest.* 1993; 92: 2783-2789.
 26. Argilés JM, López-Soriano FJ. The ubiquitin-dependent proteolytic pathway in skeletal muscle: its role in pathological states. *Trends Pharmacol Sci.* 1996; 17: 223-226.
 27. Van Royen M, Carbó N, Busquets S, Alvarez B, Quinn LS, López-Soriano FJ, Argilés JM. DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumor growth: a link with cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 270: 533-537.
 28. Argilés JM, Álvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev.* 1997; 17: 477-498.
 29. Hirai K, Ishiko O, Tisdale M. Mechanism of depletion of liver glycogen in cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 241: 49-52.
 30. 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: 1734-1737.