

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



**Universidad**  
Zaragoza

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA  
DE LA DESNUTRICIÓN Y LA CAQUEXIA EN PACIENTES  
ONCOLÓGICOS**

REVIEW PATHOPHYSIOLOGY OF MALNUTRITION AND CACHEXIA IN  
CANCER PATIENTS

**Autor**

**D./D. <sup>a</sup> Marie Alejandra Saavedra Obeso**

**Director**

**Prof./Prof.<sup>a</sup> Dr. Carlos Serón Arbeloa**

**Curso académico**

2021/2022

**Convocatoria**

Diciembre



**Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca**  
**Universidad Zaragoza**



## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN.....                                       | 4  |
| ABSTRACT .....                                     | 5  |
| INTRODUCCIÓN .....                                 | 6  |
| OBJETIVOS .....                                    | 9  |
| METODOLOGÍA .....                                  | 10 |
| • Diseño .....                                     | 10 |
| • Definición de la pregunta de investigación ..... | 10 |
| • Criterios de selección de estudios .....         | 11 |
| • Protocolo de búsqueda (Fuentes de datos) .....   | 11 |
| RESULTADOS .....                                   | 11 |
| • Resultados de la búsqueda.....                   | 11 |
| DISCUSIÓN .....                                    | 21 |
| CONCLUSIONES .....                                 | 24 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                                  | 26 |

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer, sus tratamientos y sus síntomas aumentan en los pacientes el riesgo de sufrir malnutrición. La desnutrición provoca un deterioro del estado de la salud de los pacientes oncológicos junto con una respuesta deficiente de los tratamientos antineoplásicos. El instituto nacional de cáncer y la sociedad americana del cáncer cita que el fallecimiento de 1 de cada 3 pacientes, adultos con cáncer está relacionada con la desnutrición. La caquexia cancerosa es hoy en día un síndrome clínico desafiante. La etiología de la caquexia ha sido muy estudiada pero sus conocimientos se encuentran todavía muy limitados y se basan fundamentalmente en estudios de modelos animales. Tiene un poder sobre el individuo que perjudica directamente la calidad y la duración de la vida de los pacientes oncológicos. Este trabajo, se explica y analiza la fisiopatología de la caquexia cancerosa y la desnutrición asociada a la misma.

**Objetivo:** El objetivo es estudiar los mecanismos que llevan al desarrollo de la caquexia en un paciente oncológico, desarrollándose a su vez la desnutrición en el mismo.

**Metodología:** Se realiza una revisión bibliográfica de los documentos disponibles sobre la fisiopatología de la caquexia en presencia de tumores y la fisiopatología de la desnutrición en pacientes con cáncer. Para ello, se usan las bases de datos de Ciencias de la salud: Pubmed, Scopus, Dialnet y Scielo. Los criterios de inclusión fueron de menos de 10 años de antigüedad, en los idiomas de inglés, español y portugués. Se excluyeron los artículos tratados de manera más específico y que no incluyeran caquexia en el cáncer.

**Resultados:** Tras la búsqueda bibliográfica, se encuentran un total de 2.114 artículos, de los cuales fueron seleccionados un total de 15 artículos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Discusión, conclusiones:** Los resultados encontrados muestran la gran influencia de las citoquinas en el desarrollo de la caquexia en el cáncer. Influye también la naturaleza del tumor, algunos son más caquécticos que otros. Es necesaria más investigación en el efecto de estos factores caquécticos generados por el tumor y huésped con el objetivo de evitar la aparición de desnutrición mediante la pérdida principal de tejido adiposo y músculo esquelético. La caquexia cancerosa es complicada de revertir en humanos, aunque en algunos estudios en animales, esta situación se ha visto mejorada. Se requiere más investigación.

**Palabras clave:** “caquexia”, “tumor”, “desnutrición”, “pacientes con cáncer”, “Factor necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ”, “Interleucina 6 (IL-6)”.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cancer, its treatments and its symptoms increase the risk of malnutrition in patients. Malnutrition causes a deterioration in the state of health of cancer patients together with a poor response to antineoplastic treatments. The National Cancer Institute and the American Cancer Society cite that the death of 1 in 3 adult cancer patients is related to malnutrition. Cancer cachexia is today a challenging clinical syndrome. The etiology of cachexia has been extensively studied but its knowledge is still very limited and is based mainly on studies of animal models. It has a power over the individual that directly harms the quality and duration of life of cancer patients. This work explains and analyzes the pathophysiology of cancer cachexia and malnutrition associated with it.

**Objective:** The objective is to study the mechanisms that lead to the development of cachexia in a cancer patient, developing malnutrition in the same.

**Methodology:** A bibliographic review of the available documents on the pathophysiology of cachexia in the presence of tumors and the pathophysiology of malnutrition in cancer patients is carried out. For this, the Health Sciences databases are used: Pubmed, Science Direct, Scopus, Dialnet and Scielo. The inclusion criteria were less than 10 years old, in english, spanish and portuguese. Articles treated more specifically and that did not include cachexia in cancer were excluded.

**Results:** After the bibliographic search, a total of 2,114 articles were found, of which a total of 15 articles were selected for the bibliographic review.

**Discussion, conclusions:** The results found show the great influence of cytokines in the development of cachexia in cancer. The nature of the tumor also influences, some are more cachectic than others. More research is needed on the effect of these cachectic factors generated by the tumor and host in order to avoid the appearance of malnutrition through the main loss of adipose tissue and skeletal muscle. Cancer cachexia is difficult to reverse in humans, although in some animal studies, this situation has been improved. More research is required.

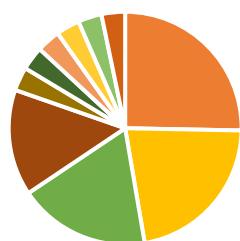
**Keywords:** "cachexia", "tumor", "malnutrition", "cancer patients", "TNF $\alpha$ ", "IL-6".

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. En el año 2022, esta enfermedad fue la causa de casi 10 millones de defunciones, uno de cada seis pacientes con cáncer.<sup>1</sup> La International Agency for Research on Cancer estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo y que dicha cifra aumentará en las dos próximas décadas hasta los 27 millones. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se estima que durante el año 2022 se alcanzarán los 280.100 casos.<sup>2</sup>

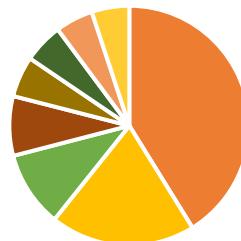
Diagnóstico de cáncer en hombres

España 2022 (10)



Diagnóstico de cáncer en mujeres

España 2022 (10)



■ Próstata

■ Pulmón

■ Cavidad oral y faringe

■ Linfomas no Hodgkin

■ Páncreas

■ Colon y recto

■ Vejiga urinaria

■ Riñón

■ Hígado

■ Estómago

■ Mama

■ Pulmón

■ Tiroides

■ Vejiga urinaria

■ Colon y recto

■ Cuerpo uterino

■ Páncreas

■ Linfomas no Hodgkin

Los pacientes con cáncer presentan una elevada demanda calórica por la presencia del tumor en el organismo (que incluye la competencia de los nutrientes entre las células del paciente y las del tumor) y la malnutrición causada por la anorexia (disminución de la ingesta, bien por la ubicación del tumor, cirugía o los propios tratamientos antineoplásicos) generando una serie de cambios metabólicos en el paciente. Estos cambios se producen a causa de factores circulantes generados por el propio huésped (humorales y principalmente citocinas) como otros de origen tumoral.<sup>3</sup>

La caquexia cancerosa es un síndrome complejo que se caracteriza por la pérdida de masa muscular esquelética, con o sin pérdida de masa magra, que no puede revertirse por completo con una atención nutricional estándar.<sup>4</sup> Es una patología especialmente relevante en pacientes con cáncer, donde ocurre en hasta el 80% de los cánceres. Afecta a la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado y es la causa de al menos el 20% de las defunciones asociadas al cáncer.<sup>5,6</sup>

La prevalencia de caquexia es tan alta como un 87% en pacientes con cáncer de páncreas y gástrico, 61% en pacientes con cáncer de colon, pulmón y próstata y linfoma no Hodgkin, y un 40% en cáncer de mama, sarcoma, leucemia y linfoma de Hodgkin.<sup>7</sup>

En la siguiente tabla (**Tabla 1**) mostramos la incidencia de caquexia en varios tipos de cáncer.

**Tabla 1.** Incidencia de caquexia en diferentes tumores<sup>17</sup>

| Tumor                                   | Incidencia de caquexia (%) |
|---|----------------------------|
| Cáncer gástrico                         | 85                         |
| Cáncer de páncreas                      | 83                         |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas | 61                         |
| Cáncer de pulmón de células pequeñas    | 57                         |
| Cáncer avanzado de cabeza y cuello      | 57                         |
| Cáncer de próstata                      | 56                         |
| Cáncer de colon                         | 54                         |
| Linfoma no Hodgkin desfavorable         | 48                         |
| Sarcoma                                 | 40                         |
| Leucemia aguda no linfocítica           | 39                         |
| Cáncer de mama                          | 36                         |
| Linfoma no Hodgkin favorable            | 31                         |
| Carcinoma hepatocelular                 | 25                         |

La caquexia se caracteriza por una importante y progresiva pérdida de peso corporal, así como por anorexia, astenia, anemia, náuseas crónicas e inmunodepresión. La pérdida de peso corporal es el síntoma más aparente y en el caso de pérdida de masa magra, no sólo afecta el músculo esquelético, sino también al cardíaco. El síndrome de caquexia implica un pronóstico desfavorable, una menor respuesta a la terapia (cirugía como quimioterapia), y una disminución en la calidad de vida del paciente.<sup>3</sup>

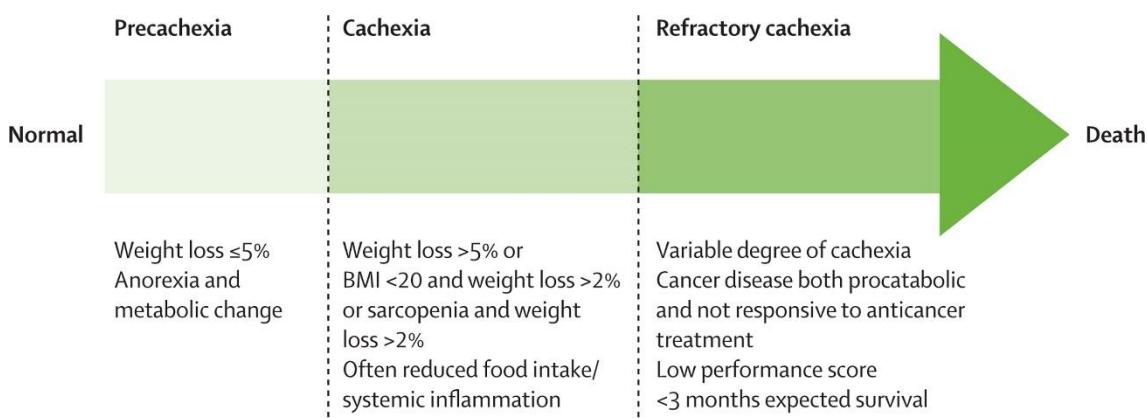
Puede dividirse en tres etapas clínicas consecutivas, aunque los pacientes pueden no experimentarlas todas: pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria. La etapa de pre-caquexia se caracteriza por la pérdida de peso del 5% o menos, acompañada de anorexia y la alteración de la tolerancia a la glucosa. Implica cambios metabólicos.<sup>9</sup> Para el desarrollo de la siguiente etapa, influyen el tipo y la etapa o fase del cáncer, la aparición de una inflamación sistémica, una ingesta reducida de alimentos y una respuesta a los tratamientos antineoplásicos deficiente.<sup>10</sup>

El estado de caquexia puede confirmarse mediante los criterios desarrollados y establecidos para el diagnóstico de la caquexia:

- Pérdida de peso del 5% o más en 6 meses en un paciente con cáncer.
- Pérdida de peso del 2% o más en pacientes con un índice de masa corporal <20 kg/m<sup>2</sup>
- Pérdida de peso del 2% o más en pacientes con sarcopenia.<sup>11</sup>

El estado de caquexia refractaria implica que los pacientes tienen beneficios limitados de los tratamientos relacionados debido a los niveles catabólicos activos y suelen tener un período de supervivencia inferior a 3 meses.<sup>12</sup>

**Imagen 1.** Estatificación de la caquexia.



Es importante destacar que los tratamientos antineoplásicos como la quimioterapia y radioterapia pueden contribuir al síndrome de caquexia cancerosa. Algunos agentes quimioterápicos inducen moléculas pro-caquécticas y puede favorecer el desgaste muscular.<sup>13</sup> Se observan alteraciones que general una incrementada lipólisis, favorecida por la disminución de la actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo blanco (WAT) y que favorece un aumento de los niveles de triacilgliceroles (TAG) circulantes. Se produce un aumento en el recambio proteico tisular y una elevación en el uso hepático del lactato, generado en grandes cantidades por el tumor.

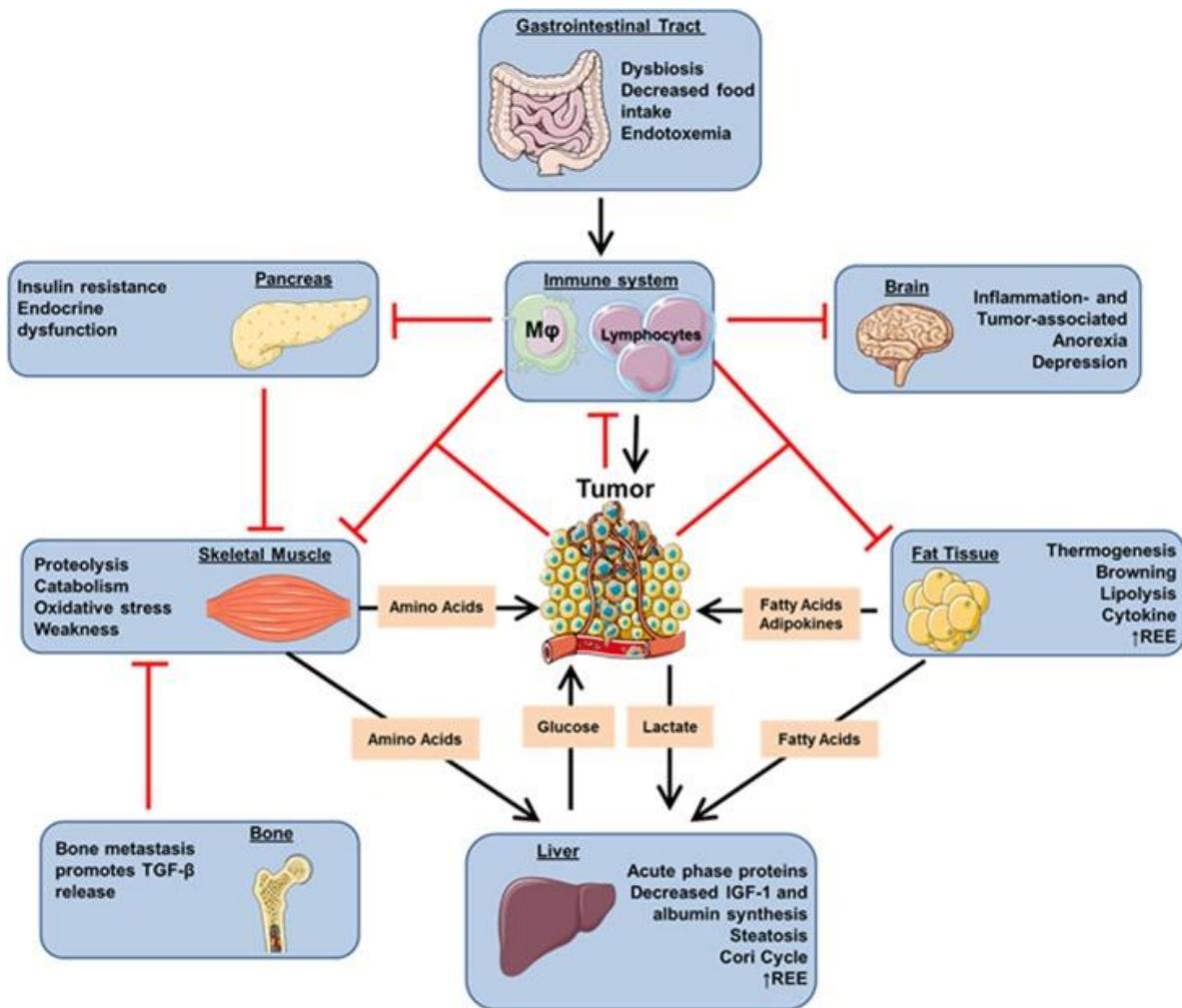
Esta revisión se centra, principalmente en los mediadores circulantes que favorecen la aparición de la caquexia en pacientes con cáncer.

Las alteraciones metabólicas presentes en los pacientes caquécticos dan como resultado un balance energético negativo y en la liberación de nutrientes en el torrente sanguíneo favoreciendo todavía más el crecimiento tumoral.<sup>14</sup> El sistema inmune del organismo actúa controlando el crecimiento tumoral, pero su vez, las células cancerosas secuestra el sistema inmunológico para producir citoquinas específicas que promueven el crecimiento, supervivencia y la progresión del tumor.<sup>15</sup> La propia inflamación favorece la aparición y desarrollo de caquexia.

Se ha sugerido que el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) derivado del huésped y de las células tumorales es un mediador de los cambios metabólicos asociados con la caquexia ya que puede suprimir enzimas metabólicas clave y puede inducir caquexia en animales de experimentación.<sup>16</sup>

Como se ha citado anteriormente, la caquexia es un proceso inflamatorio producida en parte por los productos secretados por el propio tumor y los producidos por el huésped. En esta revisión, se muestran los resultados encontrados de los ensayos experimentales de algunos factores caquéticos.

**Imagen 2. Efecto general de caquexia en el organismo<sup>17</sup>**



## OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión consiste realizar un estudio de los mecanismos que conllevan el desarrollo de caquexia en la enfermedad del cáncer, favoreciendo el desarrollo de desnutrición en el paciente.

## METODOLOGÍA

### Diseño

Trabajo de Revisión de la bibliografía sobre los documentos disponibles sobre la fisiopatología de la caquexia como causa de desnutrición en pacientes con cáncer. Para la búsqueda se utilizan las bases de datos de Ciencias de la salud y más concretamente la base de datos Pubmed.

### Definición de la pregunta de investigación

Para la pregunta de investigación nos planteamos la siguiente: “*¿Por qué aparece la caquexia en pacientes con cáncer, ¿cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de producción de caquexia en los pacientes con cáncer?*”.

Para su formulación se utiliza el formato SPC:

- S: Situación de salud-enfermedad.
- P: Población.
- C: Cuestión del estudio.

En base a estas formulaciones, se focaliza la búsqueda en torno a tumor, caquexia y desnutrición.

En lenguaje natural y lenguaje controlado (MeSH y DeCS), de los cuales se emplean para la realización de la búsqueda en las bases de datos citados anteriormente citados. Estos términos de búsqueda se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Términos de búsqueda

|                                   | Lenguaje natural   | Lenguaje controlado                         |                                   |
|-----------------------------------|--|---|-----------------------------------|
|                                   |  | Desc  | Mesh                              |
| S: Situación de salud-enfermedad  | Caquexia<br>Desnutrición   | Caquexia<br>Cáncer<br>Tumor<br>Desnutrición | Cachexia<br>Tumor<br>Malnutrition |
| P: Población                      | Pacientes oncológicos con caquexia y desnutrición  | Pacientes oncológicos                       | Cancer patients                   |
| C: Cuestión concreta del estudio. | Fisiopatología de la caquexia y desnutrición en pacientes oncológicos y sus consecuencias. |   |                                   |

## Criterios de selección de estudios

Los criterios de inclusión establecidos para la búsqueda y selección de artículos fueron los siguientes:

- Documentos que incluían alguno de los mecanismos fisiopatológicos productores de caquexia y desnutrición en el cáncer, y no en otras patologías (caquexia en enfermedad pulmonar obstructiva, VIH...)
- Documentos con una antigüedad no superior a 10 años.
- Documentos de carácter de ensayo clínico, metaanálisis y ensayos controlados aleatorio.
- Documentos en español, inglés y portugués.

Los criterios de exclusión en la búsqueda de documentos fueron:

- Documentos que tratasen la patología de la caquexia o síndrome caquéctico en otras enfermedades.
- Documentos que tratasen la desnutrición sin incluir la situación de caquexia cancerosa.

## Protocolo de búsqueda (Fuentes de datos)

La base de datos empleada principal para realizar esta revisión fue Pubmed. En la búsqueda de artículos, las palabras clave utilizadas en español fueron: “caquexia”, “tumor”, “desnutrición” y “pacientes oncológicos”. En inglés, las palabras fueron: “cachexia”, “tumor”, “malnutrition” y “cancer patients”.

El operador booleano utilizado para la búsqueda fue AND.

Tras introducir los términos de búsqueda en las bases de datos, se aplicaron los criterios de selección de estudios. Se especifica la búsqueda de las palabras clave para que estuviesen presentes en el título y en el título y resumen.

Se buscaron revisiones sobre la fisiopatología de la caquexia en pacientes oncológicos, a partir de las cuales se hace una búsqueda lateral (estudios provenientes de la bibliografía de las citadas revisiones) de aquellos estudios experimentales, que demostraban el efecto de las citoquinas descritas previamente, en la producción de caquexia.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las distintas bases de datos, aplicando los criterios de selección, fueron seleccionados un total de 15 artículos para esta revisión bibliográfica. La totalidad de los artículos seleccionados se seleccionados de la base de datos Pubmed, ya que se requerían artículos experimentales los cuales no aparecían en las demás bases de datos.

A continuación, en la (**tabla 3**), se muestra la búsqueda realizada en la base de datos, principalmente Pubmed.

**Tabla 3.** Búsqueda de la bibliografía

| Bases de datos | Descriptores de búsqueda       |
|----------------|--------------------------------|
| Pubmed         | Cachexia AND Tumor             |
|                | Cachexia AND Malnutrition      |
|                | Cachexia AND “Cancer patients” |
|                | Cachexia AND TNF-α             |
|                | Cachexia AND IL-6              |

En la siguiente tabla (**tabla 4**) se muestran los estudios relevantes seleccionados en esta revisión, los autores de los estudios junto con el año de publicación, el tipo de estudio, los objetivos de cada estudio y los resultados de los mismos.

**Tabla 4.** Artículos seleccionados.

| Título/Autor / año                        | Diseño del estudio                            | Población (N)   | Objetivo del estudio   | Intervención realizada   | Resultados  |
|---|---|---|--|--|---|
| G. Strassmann et al. <sup>15</sup> (1992) | Ensayo con un modelo experimental de caquexia | Ratones macho Balb/c X DBA/2 (CD) de entre 10-12 semanas de edad. | Describen una línea celular que deriva del adenocarcinoma de colon-26 (C-26) ma de colon-26 murino mostrando que induce una verdadera caquexia | Cáncer de colon-26 (C-26) inducido químicamente. IL-6 se determinó usando células B-9 dependientes de IL-6. Análisis: varianza | - Pérdida de peso sobre todo tejido adiposo y músculo esquelético. - Pérdida peso tejido cardíaco y hepático. - Elevada concentración de proteínas de fase aguda. - Niveles elevados de IL-6, correlacionado con el grado de caquexia. - Inhibición de IL-6, se suprime los efectos. - Pruebas de que la IL-6 está implicada en el desarrollo de la caquexia por cáncer en este modelo. |

|   |                      |  |   |  |   |
|---|----------------------|--|---|--|---|
|   |                      |  |   | computarizado (ANOVA).   | - El día 18 se agotó por completo el tejido adiposo del epidídimo.<br>- Tumor contaminado con hasta un 6% de macrófagos derivados del huésped.  |
| <b>S.M. Mahony et al.<sup>16</sup> (1988)</b> | Ensayo experimental  | Ratones hembra NMRI de cepa pura (6-8 semanas de edad)   | Comparación de los parámetros que contribuyen a la pérdida de peso por TNF- $\alpha$ recombinante humano con animales alimentados por parejas y animales inyectados con mitozolomida. | Inyecciones de TNF- $\alpha$ y de mitozolamida. Acceso libre de comida y agua. Análisis de varianza o F-ratio. | - TNF- $\alpha$ induce anorexia con pérdida de peso proporcional a la disminución de la ingesta.<br>- La mayor pérdida en las primeras 24 horas.<br>- No se produjo degradación muscular ni después de la semi-inanición ni después de la administración crónica de TNF- $\alpha$ en ninguna de las concentraciones empleadas.<br>- Composiciones corporales similares a los controles. |
| <b>N.J. Espat et al.<sup>18</sup> (1996)</b>  | Estudio experimental | 28 ratones C57BI/6j hembra adultos (16-19g) para el ensayo in vivo. Músculos EDL de ratas macho Sprague- | Comparar las respuestas biológicas entre el factor neurotrófico ciliar (CNTF) de rata recombinante y IL-6 murina.   | Administración CNTF de rata recombinante o IL-6 murina durante un periodo de 7 días.                           | - CNTF induce respuestas inflamatorias (incluida fiebre y respuesta proteica hepática de fase aguda).<br>- CNTF produce anorexia y pérdida masa magra.<br>- IL-6 no tiene efecto sobre la ingesta.<br>- CNTF puede regular in vivo la remodelación del músculo esquelético y la anorexia distante y   |

|  |                      |  |  |   |   |
|--|----------------------|--|--|---|---|
|  |                      | Dawley que pesaban 40-50 g: ensayos in vitro.        |  |   | las respuestas proteicas hepáticas de fase aguda.<br>- En el músculo esquelético, estas acciones son indirectas e independientes de la anorexia asociada.   |
| <b>S.Busquets et al.<sup>19</sup> (1998)</b>     | Estudio experimental | Ratas Wistar macho, con un peso aproximado de 200 g. | Comprobar o ver si una administración aguda de TNF- $\alpha$ da lugar a la inducción de los genes UCP2 o UCP3 en el músculo esquelético.             | A los animales se les inyectó una dosis única intravenosa de TNF- $\alpha$ . Seis horas después de la administración, fueron asesinados y se extrajeron muestras musculares. Análisis: prueba t de Student. | - Una dosis de TNF- $\alpha$ aumentó la termogénesis del tejido adiposo marrón, medida como unión mitocondrial al PIB.<br>- TNF- $\alpha$ aumentó la expresión del gen UCP2 (242%) y UCP3 (113%) en músculo esquelético.<br>- UCP2 y UCP3 tienen un papel en el aumento del gasto energético asociado con el tratamiento con citocinas. |
| <b>H.N.Langste in et al.<sup>20</sup> (1991)</b> | Ensayo experimental  | Ratas macho Fisher 344 (150-200g)                    | Dilucidar las funciones potenciales de la TNF- $\alpha$ y el interferón- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) en un modelo experimental de caquexia por cáncer. | Administrar preparaciones recombinante s de TNF- $\alpha$ y el IFN- $\gamma$ a ratas no portadoras de tumor y se administraron anticuerpos para cada  | - IFN- $\gamma$ murino produjo caquexia.<br>- TNF- $\alpha$ influye en el crecimiento tumoral con el posterior desarrollo de caquexia.<br>- Puede que el IFN- $\gamma$ forme parte de una vía común final en el proceso metabólico de la caquexia cancerosa   |

|  |                      |  |  |   |  |
|--|----------------------|--|--|---|--|
|  |                      |  |  | citoquina a ratas con tuberculosis caquéctica.  |  |
| <b>A.Oliff et al.<br/>21<br/>(1987)</b>        | Estudio experimental | Ratones  | Determinar si el TNF- $\alpha$ puede inducir una pérdida progresiva de peso en animales portadores de tumores. | Aíslan un clon del gen humano TNF- $\alpha$ y la insertan en un mamífero vector de expresión.                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición crónica de células que secretan TNF-<math>\alpha</math> provoca una reducción de grasa corporal y peso total.</li> <li>- La pérdida de peso se debe, en parte, a la disminución de la ingesta.</li> <li>- Los animales inoculados con células tumorales similares que no producen TNF-<math>\alpha</math> no se vuelven caquécticos.</li> </ul> <p>Para inducir cambios clínicamente significativos, puede que sea necesario que el TNF-<math>\alpha</math> esté de continuo en la circulación del animal.</p> |
| <b>G.Strassman n. et al.<br/>22<br/>(1993)</b> | Ensayo experimental  | Ratones macho BALB/C x DBA/2 (CD)FI libres de virus (10-12 semanas de edad). | Investigar el papel de la interleucina 1 (IL-1) en el desarrollo de la caquexia en C-26 in vivo.               | Evaluando el efecto del bloqueo específico de la acción de IL-1 con reactivos frente al receptor de interleucina 1 (IL-1R). | <ul style="list-style-type: none"> <li>- la IL-1 está implicada en la caquexia del huésped.</li> <li>- IL-1 no actúa de forma conjunta con la IL-6 en la circulación.</li> <li>- El inhibidor de interleucina 1 (IL-1RA) mejoró los efectos sistémicos nocivos del tumor.</li> <li>- la administración intratumoral de IL-1RA redujo (40%) IL-6 en suero.</li> <li>- IL-1 juega un papel importante localmente a nivel del tumor para iniciar y/o exacerbar el síndrome de desgaste.</li> </ul>  |

|  |                     |   |   |  |   |
|--|---------------------|---|---|--|---|
|  |                     |   |   |  | - Es un potente estimulador de la síntesis de IL-6 por la línea tumoral C-26.   |
| <b>J.T.Henders<br/>on et al.<sup>23</sup><br/>(1996)</b> | Ensayo experimental | Ratones hembra CD1 (9 semanas) con un peso inicial de 29±2 g.                     | Determinar los efectos fisiológicos de la emaciación inducida por CNTF. | Los animales se dividieron en cuatro grupos de tratamiento.<br>1. Medio de dilución celular solo.<br>2. la línea parental celular (glioma C6 de rata).<br>3. Células C6 que produjeron, pero no secretaron CNTF.<br>4. Células C6 que produjeron y secretaron CNTF (CNTF-s). | - CNTF produce caquexia.<br>- Catabolismo rápido del tejido adiposo y el músculo esquelético, glucosa disminuida y triglicéridos en estado estacionario.<br>- Elevaciones glóbulos rojos, hipertrofia de la vesícula biliar y atrofia tímica, con pérdida de células T CD4+/CD8+.<br>- Los efectos principales del CNTF circulantes resultan en un estado catabólico que drena progresivamente las reservas de energía metabólica.<br>- Induce un desgaste corporal profundo, cambios en el carácter inmunitario y hematopoyético y efectos sobre la función de la vesícula biliar. |
| <b>P.Matthys et al.<sup>24</sup><br/>(1991)</b>          | Ensayo experimental | Ratones C57BL/6N portadores de tumores de pulmón Lewis con anticuerpos monoclonal | La intervención de IFN-γ en el proceso de caquexia asociada a tumores   | Desarrollo de una línea de células de carcinoma de pulmón de Lewis (LL) a partir de tumor  | - IFN-γ puede tener una producción endógena, con un papel en el crecimiento tumoral y en las patologías del huésped asociadas al tumor.<br>- IFN-γ puede estimular la producción de citocinas.  |

|  |                     |   |  |   |  |
|--|---------------------|---|--|---|--|
|  |                     | es anti-gamma-interferón (IFN- $\gamma$ ).  |  | trasplantable y se mantuvo in vitro con medio EMEM (Gibco) suplementado con suero fetal de ternera al 10 % inactivado con calor (FCS), 2 mmol/l de glutamina y 2,2 g/l de bicarbonato de sodio. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede activar fagocitos mononucleares (fuente de citocinas).</li> <li>- Pérdida de peso fue antagonizada por anti-INF-<math>\gamma</math>.</li> <li>- IFN-<math>\gamma</math> promueve la caquexia asociada a tumores y además el tratamiento con anticuerpos anti-INF-<math>\gamma</math> actúa contra esa caquexia.</li> <li>- Los resultados abren nuevas perspectivas para una mejora en el tratamiento de los pacientes con cáncer.</li> </ul>                             |
| <b>S.A.Beck et al.<sup>25</sup> (1987)</b> | Ensayo experimental | Ratones BALB/c y NMRI machos de cepa pura de Banting and Kingman, Hull, Reino Unido | Modelo experimental de caquexia. Investigar los factores catabólicos que produce el tumor, los cuales degradan las reservas de músculo y la grasa del huésped. | Se implantaron fragmentos del tumor MAC 16 en los flancos de ratones NMRI.  | <p>La pérdida de peso también ocurre sin una reducción en la ingesta calórica o de líquidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Directamente proporcional al tamaño del tumor.</li> <li>- Presencia de actividad proteolítica.</li> <li>- El MAC 16 se considera un buen modelo de caquexia humana.</li> <li>- Producción por parte del tumor de factores caquécticos.</li> <li>- El efecto caquéctico del tumor MAC 16 parece surgir de la producción de factores catabólicos por parte del tumor.</li> </ul> |

|   |                       |  |   |  |   |
|---|-----------------------|--|---|--|---|
| <b>T.M. Watchorn et al.<sup>26</sup> (2001)</b> | Estudio experimental  | Hepatocitos humanos aislados y la línea celular HepG2.   | Examinar el efecto del factor inductor de proteólisis (PIF) en la activación del factor de transcripción en hepatocitos humanos aislados y la línea celular HepG2.  | Describen el efecto de PIF en la inducción de la expresión de interleucina 8 (IL-8), IL-6 y moléculas de adhesión (ICAM1) a través de la vía NF- $\kappa$ B y la proteína reactiva C reactiva APP a través de la vía inducida por STAT3. | <p>PIF puede inducir tanto NF-<math>\kappa</math>B como STAT3 en hepatocitos humanos aislados produciendo citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y APP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PIF puede tener un papel en la caquexia y tener efectos en el músculo esquelético.</li> <li>- La activación de NF-<math>\kappa</math>B es fundamental para la regulación de muchos genes, incluidos los implicados en el control del crecimiento y los procesos inflamatorios.</li> </ul> |
| <b>S.T. Russell et al.<sup>27</sup> (2002)</b>  | Ensayo experimental . | Orina de pacientes con cáncer de páncreas irresecable, con pérdida de peso entre 0,5 y 3 kg al mes. Ningún paciente había recibido tratamiento (radio o quimio). | Estudiar la capacidad del factor movilizador de lípidos (LMF) para interactuar con el receptor $\beta$ 3-adrenérgico ( $\beta$ 3-AR) tanto en adipocitos blancos como en células derivadas de ovario de hámster chino | Inducción de LMF en adipocitos blancos como en células CHO transfectadas con el $\beta$ 3-AR humano.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMF estimula la lipólisis a través de aumentos en el AMP cíclico intracelular por estimulación de la adenilato ciclasa mediante el <math>\beta</math>3-AR.</li> <li>- Los antagonistas selectivos de <math>\beta</math>3-AR pueden ser útiles para controlar el gasto de energía y la movilización de grasa en la caquexia por cáncer</li> </ul>   |

|   |                     |  |  |  |  |
|---|---------------------|--|--|--|--|
|   |                     | Células derivadas de ovario de hámster chino.                                      | (CHO) transfectadas con el $\beta 3$ -AR humano.   |  |  |
| <b>M. Maltoni et al.<sup>28</sup> (1997)</b>        | Ensayo experimental | 61 pacientes con tumores sólidos avanzados no aptos para la terapia antineoplásica | Comprobar si los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 y IFN- $\gamma$ podrían estar relacionadas con las dos características la caquexia: la pérdida de peso y náuseas crónicas. Identificar correlaciones entre: síntomas, parámetros antropométricos, datos biohumorales, perfil linfocitario y niveles de citocinas circulantes. | Se registró de cada paciente la siguiente información:<br>-Historia clínica.<br>-Estado funcional y síntomas clínicos.<br>-Datos antropométricos.<br>-Datos biohumorales.<br>. -Parámetros inmunológicos- Parámetros biológicos. | No se revela ninguna correlación estadísticamente significativa entre los niveles circulantes de citocinas y la pérdida de peso/anorexia.<br>- Aumento absoluto y relativo de la subpoblación de linfocitos CD4. |
| <b>Swarnali Acharyya et al.<sup>29</sup> (2004)</b> | Estudio comparativo | ratones NCR Nu/Nu o machos   | Demostrar que los factores caquécticos son notablemente  | Examinan la regulación de las proteínas miofibrilares centrales de   | Los factores pro-caquécticos tienen alto grado de selectividad en cuanto a qué producto del gen del músculo esquelético se dirige a la regulación a la baja.   |

|   |                      |  |  |  |   |
|---|----------------------|--|--|--|---|
|   |                      | BALB/c x DBA/2F1. Entre 6-7 semanas de edad, peso entre 23 y 25g.                              | selectivos en la dirección de la cadena pesada de miosina.   | la cadena pesada de miosina (MyHC), actina, troponina y tropomiosina tanto en cultivos celulares como en modelos tumorales de desgaste muscular.<br>Análisis:<br>prueba t de Student de dos colas y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. | - administración de TNF en animales conduce a la reducción del ARNm de MyHC.<br>el desgaste muscular no es un proceso regulado por la regulación a la baja de un número general de proteínas miofibrilares, sino que es altamente selectivo en cuanto a la orientación de productos génicos musculares clave.<br>- MyHC es un objeto selectivo independientemente del factor procaquéctico. |
| <b>Michele Petruzzelli et al.<sup>30</sup> (2014)</b> | Estudio experimental | Kras-cáncer de páncreas GEMM, cáncer de pulmón de Kras GEMM, ratones K5-SOS y ratones IL-6-KO. | Investigar si se produce pardeamiento de WAT y analizar su impacto en la fisiopatología de la caquexia asociada al cáncer. | Inyección de células tumorales en los ratones, con la finalidad de estudiar el pardeamiento de WAT.  | - El pardeamiento de WAT tiene lugar en las etapas iniciales de la caquexia asociada al cáncer, antes de la atrofia del músculo esquelético.<br>- Se asocia con una mayor expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1).<br>- Mayor movilización de lípidos y gasto de energía en ratones caquécticos.<br>- La inflamación crónica y la citocina IL-6 aumentan la                    |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  | expresión de UCP1 en WAT, y los tratamientos que reducen la inflamación o el bloque $\beta$ -adrenérgico reducen el pardeamiento de WAT y mejoran la gravedad de la caquexia. |
|--|--|--|--|--|---|

## DISCUSIÓN

Los estudios anteriores y los ensayos experimentales realizados muestran los siguientes resultados. En el caso de la TNF- $\alpha$ , varios estudios corroboran que esta citoquina juega un papel importante en la pérdida de peso asociada con la anorexia.<sup>18</sup> La pérdida de peso se produce favorecido por una disminución de la ingesta de alimentos y líquidos.<sup>16</sup> En el primer estudio, se administraron inyecciones de TNF- $\alpha$  a ratones NMRI, los cuales tienen libre disposición de alimento. Durante las primeras 24 horas se pudo observar una disminución de peso, el cual fue directamente proporcional a la disminución de comida y agua. Los efectos más pronunciados se producen mayoritariamente al inicio de la administración.<sup>16</sup> Existen tumores que secretan TNF- $\alpha$  y otros que no son considerados caquéctizantes. En el estudio de animales tratados o inoculados con células tumorales que no secretan TNF- $\alpha$ , estos no se vuelven caquécticos. También se corrobora en este mismo estudio que la caquexia inducida por TNF- $\alpha$  en animales, se debe, en parte, a la disminución del consumo de alimentos.<sup>21</sup> La administración de TNF- $\alpha$  en animales produce una disminución en los niveles de glucosa, una disminución en los niveles de ácidos grasos libres, así como una elevación de triglicéridos plasmáticos.<sup>16</sup>

En el análisis de la composición corporal de los animales tratados con TNF- $\alpha$ , puede apreciarse una pérdida significativa en el tejido adiposo y también del contenido de agua corporal.<sup>16</sup> El aumento de triglicéridos séricos en ratones caquécticos se relaciona con un estudio realizado en conejos infectados con trypanosoma brucei, en el que la actividad de la lipoproteína lipasa se suprimía y éstos desarrollaban caquexia severa e hipertrigliceridemia. Este suceso se debe a que la lipoproteín-lipasa participa en la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol. Al suprimirse su actividad, aumentan los niveles de triglicéridos. Los pacientes con cáncer muestran una actividad reducida de lipoproteín-lipasa y triglicéridos elevados.<sup>21</sup>

En base a los estudios de la interleucina-6 en la caquexia cancerosa, en el ensayo de ratones portadores de tumor C-26.IVX (derivado del adenocarcinoma de colon 26 murino, el cual genera caquexia), muestran niveles elevados de IL-6 favoreciendo el desarrollo de caquexia. Cuando se extirpaba el tumor, disminuían los niveles de IL-6, y la pérdida de peso remitía.<sup>18</sup>

Para demostrar la influencia de IL-6 en la evolución de la caquexia, se realizan estudios con anticuerpos IL-6-murina. Fueron capaces de suprimir los efectos productores de caquexia.<sup>18</sup> El tratamiento con IL-1RA en ratones portadores de tumores C-26 también puede disminuir los niveles séricos de IL-6. IL-1 es un potente estimulador de IL-6 en la línea tumoral de C-26.<sup>22</sup> En los ratones portadores de tumor C-26.IVX puede observarse, en la primera etapa una pérdida de peso, especialmente de músculo esquelético y tejido adiposo. Al igual que en los ratones NMRI inoculados con TNF- $\alpha$ , sufren una hipoglucemia, un aumento en la concentración de proteínas de fase aguda (como SAP), disminución en los pesos de los tejidos cardíacos y hepáticos, niveles elevados de IL-6. Difieren en que los ratones tratados con TNF- $\alpha$  tienen una disminución de la ingesta frente a estos últimos, que no sufren ese estado anorexígeno. Además, no pudieron encontrarse niveles de TNF- $\alpha$  ni IL-1 en los sueros de los ratones portadores de C-26.IVX. El TNF- $\alpha$  actúa en la termorregulación y en la regulación de la eficiencia energético. En el ensayo experimental en rata joven, una sola inyección intravenosa de TNF- $\alpha$  aumenta considerablemente la termogénesis del tejido adiposo marrón.<sup>19</sup> Mostraron que el tratamiento con TNF- $\alpha$  aumenta también la expresión del gen de la proteína 2 de desacoplamiento mitocondria (UCP2) un 242% en el músculo esquelético, pero no influye en el tejido adiposo marrón lo que corrobora que el efecto de las citoquinas sobre el gasto energético puede estar mediado por la activación de UCP2 en músculo esquelético. El mismo tratamiento aumenta a su vez la expresión de UCP3 en músculo esquelético un 113%. Este gen se expresa y es específico del este tejido. Un aumento de la tinción de UCP1 en el tejido adiposo observados en pacientes con cáncer caquéctico indica una atrofia de los adipocitos, relacionándose así con el aumento de la termorregulación.<sup>30</sup> El hecho de que el tratamiento con caquectina genere un aumento en la expresión de estos genes conlleva el desarrollo de un estado significativo de ineficiencia energética y de desgaste muscular.<sup>19</sup>

Otros estudios que intentaron demostrar una correlación entre los niveles de TNF- $\alpha$  y la pérdida de peso, no pudieron revelar ninguna evidencia estadísticamente significativa entre los niveles de esa citoquina y la pérdida de peso.<sup>28</sup> Este resultado supone que no por perder más peso, los niveles séricos de caquectina son mayores. Un hallazgo de los factores pro-caquécticos también muestra que pueden tener un alto grado de selectividad en cuanto a qué producto del gen del músculo esquelético se dirige por una regulación a la baja.<sup>29</sup>

En el estudio del músculo esquelético hallaron que los miotubos tratados con TNF-  $\alpha$  y elevadas concentraciones de IL-6 causaron una regulación a la baja de proteínas miofibrilares centrales de la cadena pesada de miosina (MyHC). En ratones portadores de melanomas G361 (tumores que secretan factor inductor de proteólisis), se observa una orientación selectiva de MyHC. El mismo estudio revela la capacidad tanto de TNF-  $\alpha$  como de INF- $\gamma$  en la regulación de la miosina a nivel de ARN, un mecanismo que contribuye a la descomposición muscular.<sup>28</sup>

Diferentes modelos de caquexia inducida por citoquinas y tumores indican que la miosina es un objetivo selectivo independientemente del factor pro-caquéctico.

En relación con el factor neurotrófico ciliar (CNTF), los estudios comparten su influencia en la pérdida de peso en los portadores de tumores. En ratones portadores de células glioma C6, las cuales están modificadas genéticamente para generar CNTF, potenciaron un catabolismo del tejido adiposo y del tejido muscular esquelético.<sup>8</sup> Estos resultados tienen relación con el estudio de ratones tratados con CNTF, en la que su ingesta se vio disminuida al poco tiempo de iniciar la administración y en los que al final del estudio, tenían pesos vestidos inferiores con un contenido proteico más bajo que los controles.<sup>18</sup> Estos efectos se vieron favorecidos por una anorexia asociada, favoreciendo la degradación de proteínas. Los ratones inoculados con tumores secretores de CNTF, en similitud con aquellos que secretaron TNF- $\alpha$ , generaron una hipoglucemia y triglicéridos en estado estacionario. Además, sufrieron un aumento de la concentración de glóbulo rojos, hipertrofia en la vesícula y una atrofia tímica con una pérdida de células TCD4+/CD8+. A diferencia de la disminución de la ingesta como en otros estudios con otras citoquinas, el CNTF no genera un estado de anorexia pero si un agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y del tejido adiposo.<sup>23</sup> Actúa de manera independiente a la ingesta.<sup>18</sup> También produce una regulación al alza de proteínas de fase aguda y comparte cierta homología con IL-6.

Los resultados que muestran los estudios de IFN- $\gamma$  coinciden en producir una disminución de la ingesta con la consiguiente pérdida de peso. También coinciden en que los tratamientos con anti-IFN- $\gamma$  remiten el estado caquéctico de los intervenidos.<sup>20,24</sup> En el caso del tratamiento de antisueros contra IFN- $\gamma$  produjeron un aumento en la ingesta de las ratas y un aumento de peso, pero los efectos son corta duración, lo que sugiere que IFN- $\gamma$  no es el único mediador en el estado de caquexia.<sup>19</sup> La pérdida de peso en ratones portadores de tumores Lewis de pulmón fue potenciada por la administración de IFN- $\gamma$ . Dosis subletales de IFN- $\gamma$  murino en rata produce una disminución de la ingesta de alimentos y una pérdida de peso.<sup>20</sup> En cambio, estos efectos son antagonizados por anti-IFN- $\gamma$  mostrando así su importancia en el proceso de caquexia.<sup>24</sup> Diversos estudios nombran la existencia de tumores más caquécticos que otros. Los tumores producen factores lipolíticos y proteolíticos que favorecen la aparición de caquexia en el huésped.<sup>25</sup> Coincide con los efectos que produce el factor inductor de proteólisis, derivado de tumores, el cual puede inducir una respuesta coordinada que involucre NF-kB, STAT3 y NF-IL-6.<sup>26</sup> El factor inductor de proteólisis (PIF) favorece y aumenta la liberación de citoquinas proinflamatorias mediante el factor de transcripción NF-kB, lo que confirma que la caquexia sea, en parte, un proceso inflamatorio. En la afirmación de la presencia de factores lipolíticos<sup>25</sup>, el factor movilizador de lípidos (LMF) produce una disminución de peso corporal por el agotamiento del tejido adiposo.

En estudios de ratones ob/ob, la administración de LMF provoca el aumento de las concentraciones séricas de glicerol, lo cual confirma un aumento de la lipólisis.<sup>30</sup> También mostraron un aumento de la termogénesis<sup>27</sup> que coincide otro estudio que muestra que LMF producido por el tumor estimula la lipólisis aumentando el AMP cíclico intracelular mediante el adenilato ciclase.<sup>30</sup> En pacientes con cáncer, el gasto energético en reposo aumenta significativamente. En el estudio del factor de movilización de lípidos (LMF) influyen también los receptores β-adrenérgicos. El β1-AR, β2-AR y β3-AR son receptores que median la lipólisis en el tejido adiposo blanco en estudios de ratones y ratas, favorecen la termogénesis en WAT y la producción de efectos inotrópicos negativos de las catecolaminas en el corazón.<sup>27</sup> Uno de los efectos tempranos de la caquexia es el pardeamiento de WAT en el que se favorece el aumento del gasto energético (aumento de la termogénesis en adipocitos) y la movilización de lípidos. El pardeamiento en WAT es perjudicial en la enfermedad del cáncer, favoreciendo la disipación de energía y la progresión de caquexia.<sup>30</sup> Este mismo estudio muestra un cambio de adipocitos blandos a marrones en WAT de ratones caquécticos. Se muestra una prevención del pardeamiento de WAT mediante antagonistas β3-AR o con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos mejoraron ese proceso de desgaste.<sup>30</sup>

Un estudio reciente encontró un nuevo mediador potencial en el proceso de caquexia cancerosa. El proteoglicano 24k producida por tumores humanos y de ratones inductores de caquexia, inicia el catabolismo proteico en el músculo esquelético y una pérdida de peso mediante un proceso que no implica anorexia. La capacidad de detectar el 24KDa depende más de la tasa de pérdida de peso que de la etapa del cáncer del paciente.<sup>31</sup>

## **CONCLUSIONES**

La caquexia sigue siendo un síndrome complejo de una gran importancia debido a su prevalencia y fuertes efectos negativos en la calidad y durabilidad de vida de los pacientes oncológicos. Los ensayos y estudios experimentales nos acercan cada día más a la posibilidad de comprender mejor esta patología. Influyen numerosos factores en el desarrollo de la caquexia cancerosa. La propia patología del cáncer favorece su aparición. Como se ha visto a lo largo de la revisión, la presencia de un tumor en el organismo genera un ambiente caquéctico, propiciado por un estado inflamatorio característico del síndrome de caquexia.

El desarrollo de un estado de desnutrición y anorexia se ve claramente favorecido. La pérdida continua de peso tanto de masa muscular como de tejido adiposo empeora el estado del paciente, disminuyendo el efecto de los tratamientos, pero sobre todo su esperanza de vida. Entendiendo mejor los mecanismos de actuación de factores caquécticos se podrán encontrar posibles tratamientos anti caquécticos, evitar la aparición de desnutrición y posiblemente reducir la

incidencia de defunciones por causa de la caquexia cancerosa. Finalmente, en base a esta revisión, se muestran las principales citoquinas influyentes en la patología de la caquexia (**tabla 5**).

**Tabla 5.** Citoquinas proinflamatorias<sup>17</sup>

|              |  |
|--------------|--|
| TNF $\alpha$ | Promueve la proteólisis tisular y la activación de NF- $\kappa$ B.<br>Promueve la anorexia y la fatiga en pacientes con cáncer.  |
| IL-1         | Promueve la anorexia.<br>Los polimorfismos genéticos que resultan en un aumento de los niveles de IL-1 $\beta$ son marcadores de mal pronóstico.   |
| IL-6         | El aumento de los niveles circulantes son marcadores de mal pronóstico.<br>Puede ser producida directamente por el tumor y desencadenar la caquexia.<br>Aumento del pardeamiento del tejido graso. |
| IFN $\gamma$ | Sinergizar con TNF $\alpha$ en la promoción del desgaste muscular.   |

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer. (s/f). Who.int. Recuperado el 29 de noviembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Sistema. (2022, febrero 1). *El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019*. Seom.org. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. Argilés, J. M., Busquets, S., López-Soriano, F. J., & Figueras, M.. (2006). Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutrición Hospitalaria*, 21(Supl. 3), 4-9. Recuperado en 29 de noviembre de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112006000600002&lng=es&tlang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000600002&lng=es&tlang=es)
4. Paval, D. R., Patton, R., McDonald, J., Skipworth, R. J., Gallagher, I. J. & Laird, B. J. (2022). A systematic review examining the relationship between cytokines and cachexia in incurable cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(2), 824-838. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12912>
5. Fearon, K. C. H., Glass, D. J., & Guttridge, D. C. (2012). Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*, 16(2), 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.011>
6. Melstrom, L. G., et al. “Mechanisms of Skeletal Muscle Degradation and Its Therapy in Cancer Cachexia.” *Histology and Histopathology*, 2007, <http://hdl.handle.net/10201/27602>
7. Ni, J., & Zhang, L. (2020). Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Management and Research*, Volume 12, 5597–5605. <https://doi.org/10.2147/cmar.s261585>
8. Wang, Y., An, Z., Lin, D., & Jin, W. (2022). Targeting cancer cachexia: Molecular mechanisms and clinical study. *MedComm*, 3(4). <https://doi.org/10.1002/mco2.164>
9. Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8491. <https://doi.org/10.3390/ijms22168491>
10. Granda-Cameron, C., & Lynch, M. P. (2018). Clinical Framework for Quality Improvement of Cancer Cachexia. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 5(4), 369–376. [https://doi.org/10.4103/apjon.apjon\\_18\\_18](https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_18_18)
11. Zhu, R., Liu, Z., Jiao, R., Zhang, C., Yu, Q., Han, S., & Duan, Z. (2018). Updates on the pathogenesis of advanced lung cancer-induced cachexia. *Thoracic Cancer*, 10(1), 8–16. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12910>

12. Blum, D., Stene, G. B., Solheim, T. S., Fayers, P., Hjermstad, M. J., Baracos, V. E., Fearon, K., Strasser, F., Kaasa, S., Block Lieve, V. den, Koen, M., Sarah, B., Augusto, C., Joachim, C., Massimo, C., Anneke, F., Richard, H., Higginson Irene, J., Stein, K., & Karen, L. (2014). Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Annals of Oncology*, 25(8), 1635–1642.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu086>
13. Peixoto da Silva, S., Santos, J. M. O., Costa e Silva, M. P., Gil da Costa, R. M., & Medeiros, R. (2020). Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(3), 619–635.  
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12528>
14. Argilés, J. M., Busquets, S., Stemmler, B., & López-Soriano, F. J. (2014). Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews Cancer*, 14(11), 754–762.  
<https://doi.org/10.1038/nrc3829>
15. Strassmann, G., Fong, M., Kenney, J. S., & Jacob, C. O. (1992, May 1). *Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia*. [Www.jci.org](http://www.jci.org).  
<https://www.jci.org/articles/view/115767/pdf>
16. Mahony, S., & Tisdale, M. (1988). Induction of weight loss and metabolic alterations by human recombinant tumour necrosis factor. *British Journal of Cancer*, 58(3), 345–349. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.216>
17. Porporato, P. E. (2016). Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis*, 5(2), e200–e200. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2016.3>
18. Espan, N. J., Auffenberg, T., Rosenberg, J. J., Rogy, M., Martin, D., Fang, C. H., Hasselgren, P. O., Copeland, E. M., & Moldawer, L. L. (1996). Ciliary neurotrophic factor is catabolic and shares with IL-6 the capacity to induce an acute phase response. *The American Journal of Physiology*, 271(1 Pt 2), R185-190.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.1.R185>
19. Busquets, S., Sanchís, D., Alvarez, B., Ricquier, D., López-Soriano, F. J. y Argilés, J. M. (1998). In the rat, tumor necrosis factor  $\alpha$  administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: ¿a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Letters*, 440(3), 348–350. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)01485-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)01485-9)
20. Langstein, H. N., Doherty, G. M., Fraker, D. L., Buresh, C. M., & Norton, J. A. (1991). The roles of gamma-interferon and tumor necrosis factor alpha in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Research*, 51(9), 2302–2306.  
<https://aacrjournals.org/cancerres/article/51/9/2302/497675/The-Roles-of-Interferon-and-Tumor-Necrosis-Factor>

21. Oliff, A., Defeo-Jones, D., Boyer, M., Martinez, D., Kiefer, D., Vuocolo, G., Wolfe, A., & Socher, S. H. (1987). Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell*, 50(4), 555–563. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90028-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90028-6)
22. Strassmann, G, et al. “Mechanisms of Experimental Cancer Cachexia. Local Involvement of IL-1 in Colon-26 Tumor.” *The Journal of Immunology*, vol. 150, no. 6, 15 Mar. 1993, pp.2341–2345, <https://journals.aai.org/jimmunol/article/150/6/2341/25856/Mechanisms-of-experimental-cancer-cachexia-Local>
23. Henderson, J. T., Mullen, B. J. M., & Roder, J. C. (1996). Physiological Effects of CNTF-Induced Wasting. *Cytokine*, 8(10), 784–793. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0104>
24. Patrick Matthys, Hubertine Heremans, Ghislain Opdenakker, Alfons Billiau, Anti-interferon- $\gamma$  antibody treatment, growth of Lewis lung tumours in mice and tumour-associated cachexia, European Journal of Cancer and Clinical Oncology, Volume 27, Issue 2, 1991, Pages 182-187, ISSN 0277-5379,[https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90483-T](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90483-T).
25. Beck, S. A., y Tisdale, M. J. (1987). Production of Lipolytic and Proteolytic Factors by a Murine Tumor-producing Cachexia in the Host. *Investigación del cáncer*, 47(22), 5919–5923. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/47/22/5919/492336/Production-of-Lipolytic-and-Proteolytic-Factors-by>
26. Watchorn, T. M., Waddell, I. D., Dowidar, N., & Ross, J. A. (2001). Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF- $\kappa$ B and STAT3. *The FASEB Journal*, 15(3), 562–564. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0534fje>
27. Russell, S. T., Hirai, K., & Tisdale, M. J. (2002). Role of  $\beta$ 3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. *British Journal of Cancer*, 86(3), 424–428. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600086>
28. Maltoni, M., Fabbri, L., Nanni, O., Scarpi, E., Pezzi, L., Flamini, E., Riccobon, A., Derni, S., Pallotti, G., & Amadori, D. (1997). Serum levels of tumour necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 5(2), 130–135. <https://doi.org/10.1007/bf01262570>
29. Acharyya, S., Ladner, K. J., Nelsen, L. L., Damrauer, J., Reiser, P. J., Swoap, S., & Guttridge, D. C. (2004). Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *Journal of Clinical Investigation*, 114(3), 370–378. <https://doi.org/10.1172/JCI200420174>
30. Petruzzelli, M., Schweiger, M., Schreiber, R., Campos-Olivas, R., Tsoli, M., Allen, J., Swarbrick, M., Rose-John, S., Rincon, M., Robertson, G., Zechner, R., & Wagner,

Erwin F. (2014). A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia. *Cell Metabolism*, 20(3), 433–447.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.011>

31. Todorov, P., Cariuk, P., McDevitt, T., Coles, B., Fearon, K. y Tisdale, M. (1996).

Characterization of a cancer cachectic factor. *Naturaleza*, 379(6567), 739–742.

<https://doi.org/10.1038/379739a0>