

MECANISMOS DE LA CAQUEXIA

DR. LUIS CERECEDA G.
INSTITUTO ONCOLÓGICO.
CLÍNICA LAS CONDES.
HOSPITAL FACH.

RESUMEN

Se revisan los elementos fisiopatológicos que constituyen esta frecuente complicación, compartida por muchas enfermedades distintas (no sólo neoplásicas). Se trata de un síndrome complejo, las alteraciones se dan desde en los niveles metabólico (celular), nivel neurohumoral (con la modificación del apetito y de la ingesta) y nivel somatotrópico-hormonal (resistencia a las hormonas anabólicas), configurando un cuadro que gradualmente se conoce parcialmente.

La acción predominante de citocinas y de sustancias que promueven la movilización de proteínas (PIF) y lípidos (LMF), en el contexto de un estado inflamatorio juegan un rol central.

SUMMARY

This article look through the physiopathological elements that constitute this frequent complication (cachexia), that is part of several different diseases (not only neoplasics). It is a complex syndrome, because the alterations are presents at metabolic levels (cellular), neurohumoral level (appetite and ingestion modification) and hormonal-somatotropic level (anabolic hormones resistance), gradually shaping a syndrome that is partially known.

A central role has the inflammatory state, that promotes the cytokines action, and the movilization of substances like proteins (PIF) and lipids (LMF).

INTRODUCCIÓN

La caquexia (del griego kakos = mala y hexis= hábito o constitución corporal) es definida en el diccionario como un estado de extrema debilidad y desnutrición producido por enfermedades crónicas consuntivas (1-3). Es un cuadro que fácilmente reconocemos cuando lo vemos, y que frecuentemente se acompaña de otros síntomas que agravan el malestar y contribuyen a deteriorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Tal vez la asociación de síntomas más clara es el conjunto de anorexia y caquexia que terminan por formar un verdadero círculo vicioso, con mayor deterioro nutricional y mayor fatigabilidad. Se usa la denomina-

ción Síndrome Anorexia/Caquexia en pacientes de cáncer, el término Wasting Syndrome se ha utilizado en pacientes con SIDA y el término sarcopenia para la pérdida de masa muscular de los ancianos. Pese a su origen distinto, comparten mecanismos comunes, incluyendo el suceder en un escenario de cambios inflamatorios.

La presencia de este síndrome entraña un peor pronóstico, como se puede comprobar en pacientes de cáncer o de insuficiencia cardiaca con o sin caquexia (1).

Pese al fácil reconocimiento, uno de los primeros problemas al enfrentar esta situación clínica es que no existe una definición estándar.

Davis y Dickerson lo definen como: "pérdida de más de un 10% del peso premórbido, asociado a pérdida de proteína visceral y muscular y a lipolisis" (4).

Kotler lo describe como "pérdida acelerada de músculo esquelético en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica" (5).

En la Tabla 1, se pueden ver algunas de las diferentes proposiciones para su definición operativa.

TABLA 1. DIFERENTES CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CAQUEXIA

PÉRDIDA DE PESO:

- > 5% comparado con el peso estable pre-mórbido.
- > 5% durante los 6 meses previos.
- > 2% dentro del período de 1 mes.
- > 2-3 Kg durante los últimos 2 meses.
- Ingesta oral < 20 cal kg⁻¹ día⁻¹ y problemas de pérdida de peso.
- Disminución de 11 kg. en los 2 meses previos.

SÍNTOMAS ASOCIADOS:

- ANOREXIA
- REDUCCIÓN DE INGESTA CALÓRICA
- ASTENIA
- NÁUSEA CRÓNICA
- PÉRDIDA DE MÚSCULO Y TEJIDO GRASO
- ALBÚMINA SÉRICA BAJA
- EDEMA PERIFÉRICO

ARTÍCULO RECIBIDO: 27-08-07

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 24-09-07

Hasta hace algunos años, la caquexia era explicada en términos simples por la presencia de un tumor que condicionaba un aumento del metabolismo y una competencia por los nutrientes asociada a disminución de la ingesta.

Actualmente, conocemos que se trata de un fenómeno más complejo, de hecho es posible ver el desarrollo del cuadro de caquexia-anorexia aún en pacientes con tumores pequeños (del 0,01% del peso corporal), constituyendo un verdadero cuadro paraneoplásico (6).

Es frecuente que en estos pacientes su situación se vea agravada por factores transitorios que colaboran a disminuir la ingesta (dolor bucofaríngeo, infecciones agudas, disfagia, xerostomía, medicamentos, etc.) (7).

En los casos en que predomina un déficit de ingesta, el cuadro de desnutrición que se desarrolla muestra una disminución del gasto energético, con conservación inicial de las proteínas musculares-viscerales, uso de cuerpos cetónicos como combustible, resultando con una pérdida de peso a predominio de la grasa corporal, esto es conocido como Caquexia Secundaria, en inglés se denomina starvation y equivale aproximadamente a inanición.

Al contrario, en el caso del tema de este artículo, el fenómeno de caquexia se desarrolla desde el inicio y se acompaña de un aumento de la tasa metabólica basal, con movilización de proteínas y lípidos, resultando en una pérdida más acelerada de peso a expensas de los compartimientos proteicos y grasos. Esto lo conocemos como Caquexia Primaria. Una síntesis de las diferencias la vemos en la Tabla 2 (1- 2).

TABLA 2. ALTERACIONES METABÓLICAS

	CAQUEXIA PRIMARIA (metabólica)	CAQUEXIA SECUNDARIA (inanición)
Síntesis proteica	▲	▼
Proteínas musculares	▼	▼
Proteínas de fase aguda	▲	◀▶
Lipogénesis	▼	▼
Proteólisis	▲▲	◀▶
Lipólisis	▲	▲▲
Turnover de glucosa	▲	▼

Como hemos explicado, la caquexia es un fenómeno que no es privativo del ámbito oncológico, en otros escenarios clínicos también se da, aunque va adquiriendo algunas particularidades según cada entidad nosológica:

a- CAQUEXIA CARDIACA (8- 10)

- Se ha descrito un exceso de citocinas, específicamente: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e Interleukina 6 (IL-6).

- El exceso de TNF- α va asociado a peor status funcional y la mejoría funcional se acompaña de reducción del TNF- α .

- Se presenta una marcada activación neurohormonal.
- Paralelamente hay activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

b- CAQUEXIA RENAL (8,11-12)

- Se describe la existencia de un hipercatabolismo por exceso de citocinas.
- Existe un exceso de leptina, que induce cambios hipotalámicos a través de la melanocortina.

c- CAQUEXIA PULMONAR (8,13-14)

- En enfermos con EPOC, la caquexia va asociada a mayor debilidad muscular (especialmente diafragma).
- Mantiene hipercatabolismo, asociado a mayores niveles de TNF- α y otros factores inflamatorios, pudiendo existir una predisposición genética (13).
- Se ha descrito una disminución de síntesis proteica asociado a sobre-regulación NF- κ B.

d- CAQUEXIA REUMÁTICA (8, 15)

- Hasta un 67% de los pacientes llega a estar caquéticos en el curso de su enfermedad, se trata de un fenómeno multifactorial.
- Presentan un aumento del Gasto Energético Basal (GEB), que incide en el desarrollo de la caquexia, aún cuando hay disminución del Gasto Energético Total, por la disminución de la actividad, propia de las limitaciones físicas de estas enfermedades.
- Existe un exceso de citocinas.

e- CAQUEXIA RELACIONADA A SIDA (Wasting syndrome) (8, 16)

- También hay elevación de citocinas.
- Se eleva la miostatina (regulador negativo de la masa muscular).
- Presentan hipogonadismo

f- SARCOPENIA- CAQUEXIA DEL ANCIANO (8, 17-19)

- Es un fenómeno multifactorial, incluyendo mayor frecuencia de anorexia y disminución del GEB (17).
- Hay elevación de citocinas (TNF- α , IL-6, rIL-1) y actividad inflamatoria (PCR, proteína amiloide A).
- Es también frecuente el hipogonadismo, siendo la disminución de testosterona un factor que eleva la leptina.
- La hiperleptinemia conduce a más anorexia.
- Los mecanismos reparativos del músculo están deficientes (19).

MECANISMOS DE LA CAQUEXIA

1- Alteraciones Metabólicas (EJE MÚSCULO - HÍGADO)

a- ENERGÍA (1-2,6-7)

Uno de los fenómenos constantes es el aumento GEB (en relación a masa magra), es decir estamos frente a un HIPERMETABOLISMO. Esta

situación se mantiene hasta la etapa pre-terminal en que aparece más bien HIPOMETABOLISMO.

Otro factor notable es el aumento de la expresión de las Proteínas de Desacoplamiento Mitocondrial (UCP1, UCP2, UCP3), que significa un cambio en la relación normal de producción energética en la mitocondria, con la consiguiente disipación de energía como calor. Esto es acentuado por Lipid mobilizing Factor (LMF) (3).

b- CARBOHIDRATOS (Figura 1) (1-3,6-7).

Se hace evidente una mayor movilización de glucosa, parte de esto proviene del aumento de gluconeogénesis.

También observamos el aumento de actividad de ciclos fútiles del punto de vista de la generación energética (ej. ciclo de Cori), con pérdida neta de ATPs, ver Figura 1.

Se induce cierto grado de intolerancia a la glucosa (Insulina resistencia) y se ve la pérdida de efecto anabólico de insulina por presencia de inflamación.

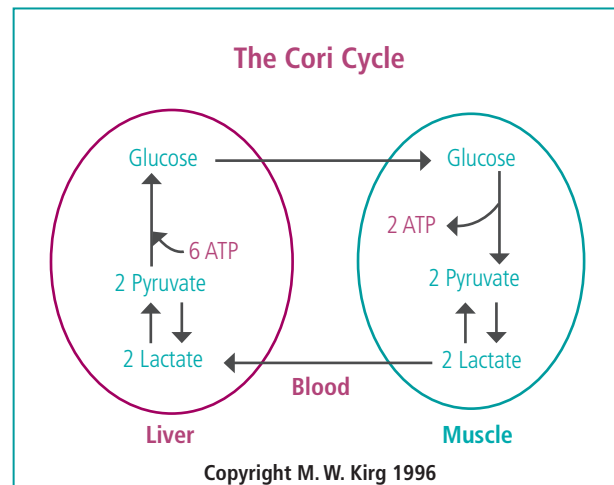
El uso de cuerpos cetónicos como combustible y la disminución de los sustratos, producen una disminución de éstos en la sangre.

c- LÍPIDOS (Figura 2) (1-3,6-7,20)

Ocurren fenómenos distintos según se trate de del tejido adiposo, donde vemos la disminución de la lipogénesis y activación de la lipólisis, que en la práctica se muestra con un aumento del glicerol en ayunas.

O según se trate del parénquima hepático, donde se verifica un aumento de la lipogénesis, con hipertrigliceridemia.

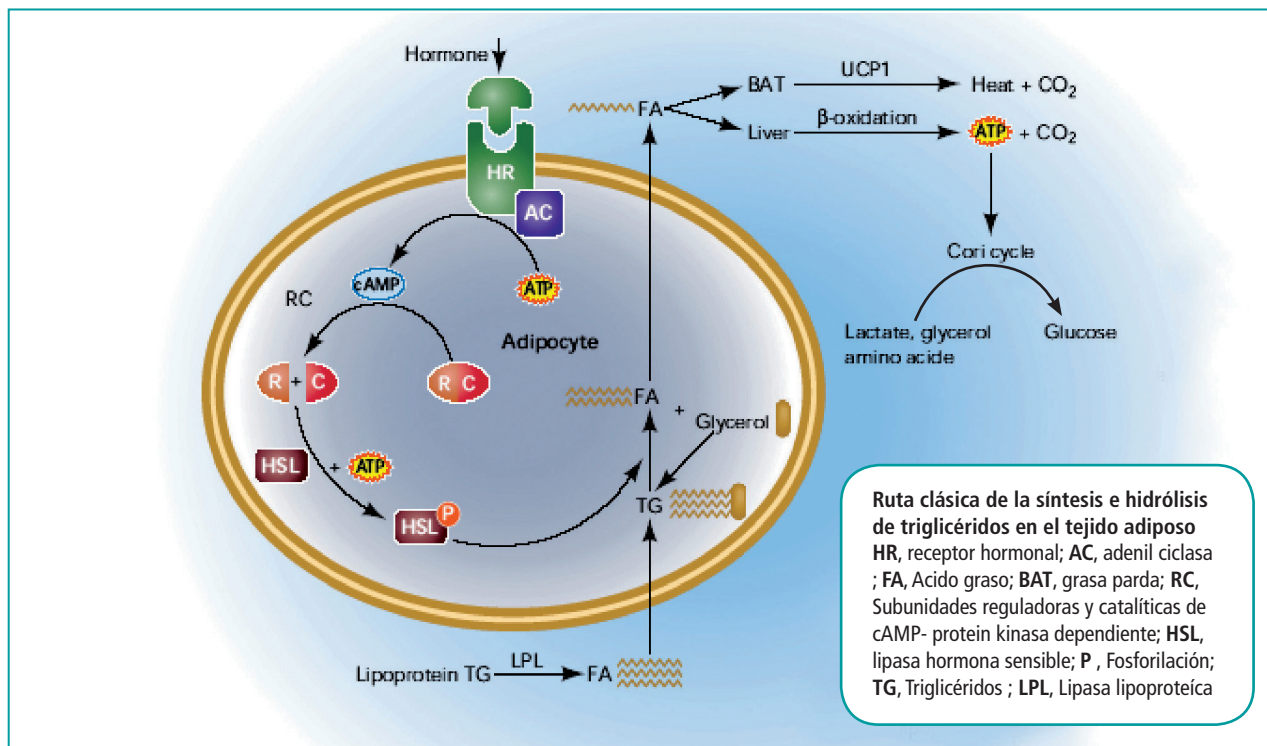
FIGURA 1. EL CICLO DE CORY



Un fenómeno sui generis, es el aumento de la termogénesis en la grasa parda, que sabemos que es un tejido atrófico en adultos, pero que está presente en el área perirrenal en 80% de los pacientes caquéticos, versus un 18% en los controles.

Otro fenómeno particular es la reesterificación de (ácidos grasos libres) AGL recién liberados, en el llamado ciclo del sustrato triacil-glicerol/ácido graso (ciclo fútil).

FIGURA 2.



Tisdale M. J. Molecular Pathways leading to Cancer cachexia. Physiology 20:340-348, 2005 (ref 6)

d- PROTEÍNAS (1-3, 6-7,21-24)

Otro fenómeno constante es el aumento de la movilización de proteínas.

Se verifica un viraje de la síntesis de proteínas musculares y tisulares hacia proteínas hepáticas (proteínas de fase aguda).

La proteólisis de miofibrillas, de las cuales la Miosina parece ser un blanco predilecto (21-22), es llevada a cabo en el complejo Ubiquitina-Proteosoma, que se muestra sobreactivado y parece jugar uno de los roles claves en este estado catabólico. En la práctica este complejo constituye la principal vía de degradación de proteínas en la célula (23-24).

Paralelamente se observa una reducción de la síntesis de proteínas, como es evidente por la disminución de los mRNA involucrados en ésta.

2- Alteraciones Neurohumorales (EJE CEREBRO- INTESTINO)

Las alteraciones en este eje influyen en la ingesta de alimentos y por tanto en la Homeostasis (1-2,25).

a- SEÑALES PERIFÉRICAS DE SACIEDAD:

En este aspecto se incluyen las señales (mecánicas, neurales, químicas y hormonales) del tubo digestivo alto, hígado y también la secreción de CCK (que es probablemente la principal señal de saciedad, con receptores que van asociados también con los receptores de leptina) y otros péptidos.

Gran parte de estas señales son transmitidas por el nervio Vago, en menor medida parecen participar algunas fibras del sistema simpático.

En cuanto a los factores hormonales, la GHRELINA (26), que es una hormona peptídica, producida por el estómago (y en menor grado por intestino, placenta, hipotálamo y otros tejidos), que tiene efectos anorexígenos (a través del Neuropeptido Y hipotalámico) y adipogénicos. Estimula la GH (de ahí su nombre).

Es inhibida por la Leptina y por IL-1beta.

Los niveles de ghrelina están con frecuencia elevados en pacientes caquéticos (insuficientes cardiacos, cáncer), en lo que parece ser un mecanismo de compensación (27-29).

La LEPTINA es una hormona producida por el tejido graso, cristalógraficamente ha sido identificada como miembro de la familia helical (relacionada con IL-6 y IL-11). Su efecto es anorexígeno y catabolizante. Reduce los depósitos grasos, no afecta el compartimiento muscular (30).

El TNF- α regula directamente los niveles de Leptina (hiperleptinemia secundaria a citocinas). Y ésta se observa aumentada en algunos modelos de inflamación. De hecho existe correlación entre la síntesis de Proteínas de fase aguda y los niveles de Leptina.

Sus niveles son variables en casos de caquexia por cáncer, o pueden estar levemente deprimidos en casos de caquexia cardiaca (inapropiadamente bajos) (31), mientras que están elevados en la caquexia renal (11-12, 32).

b- CONTROL HIPOTALÁMICO:

A este nivel existen distintas sustancias (30) y vías que interactúan:

- NEUROPEPTIDO Y (NPY), es estimulado por el descenso de Insulina

o la presencia de Leptina. Su acción tiene efecto anabólico y oréxigeno. Su efecto está interferido en pacientes con cáncer.

- Existen otras sustancias anorexígenas en el Hipotálamo, como -melanocito hormona estimulante, la TRH, la CRH, la serotonina.
- SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (30,33-34), pese al conocimiento ancestral de la cannabis, sólo en los últimos años se pudo identificar sus receptores en el sistema nervioso. El antagonismo del receptor cannabinoide tipo-1 produce reducción de ingesta de alimento.
- Su acción puede estar regulada en parte por Leptina, que reduciría los niveles tónicos de endocannabinoide (anandamida, 2 araquinoil glycerol).
- SISTEMA DE LA MELANOCORTINA (30,35), es uno de los sistemas conocidos de hace más tiempo. Este sistema permanece muy activo en ratas caquéticas, estimulado por factores proinflamatorios y tiene efectos anorexígenos.

c- OTRAS CONDICIONES (2)

- NÁUSEA CRÓNICA/ FALLA AUTONÓMICA, la nausea crónica es un fenómeno conocido en enfermos de cáncer avanzado. La presencia de alteraciones neurovegetativas (disautonómicas), a menudo es otro factor responsable que contribuye a ésta, con la aparición de alteraciones del vaciamiento gástrico (gastroparesia).
- El DISTRESS PSICOSOCIAL Y ESPIRITUAL, también puede contribuir a desequilibrar los niveles de ingesta alimentaria.

3- Alteraciones del Anabolismo (EJE SOMATOTRÓPICO-HORMONAL)

En pacientes caquéticos el balance entre factores anabolizantes y catabolizantes está frecuentemente perturbado.

Por ejemplo la GH produce un aumento de la síntesis proteica, estimula al IGF-1 en el hígado, para ejercer sus efectos mitógenos y anabolizantes, sin embargo, la inflamación sistémica induce resistencia a GH, incluyendo la disminución de IGF-1.

La administración de GH a pacientes con caquexia cardiaca, pulmonar y por SIDA o sarcopenia, ha resultado en ganancia de masa magra.

El uso de esteroides anabólicos ha resultado positivo en pacientes con SIDA (que frecuentemente presentan hipogonadismo) y en menor grado con problemas renales o de cáncer.

La reducción de testosterona en varones ancianos es otro ejemplo, con consecuencias en elevación de leptina y pérdida de la inhibición de la producción de IFN- α e IL-1 α y del efecto trófico sobre mioblastos (8).

FACTORES CAUSALES**1- Alteraciones Proinflamatorias (1-2) CITOKINAS (36)**

Su efecto ha sido documentado en la patogénesis de numerosas enfermedades. Sus acciones son múltiples, variadas, frecuentemente interrelacionadas a distintos niveles.

No se han podido vincular con precisión a la presencia de caquexia, entre

otros motivos porque son difíciles de medir, a menudo tiene una vida media muy corta, y muchas veces su acción es ejercida a nivel paracrino. Una muestra de su complejidad es que algunas de ellas son PROINFLAMATORIAS (IL-1, IL-6, TNF- α , INTERFERON- γ), mientras otras tienen más bien un rol ANTIINFLAMATORIO (IL-4, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, Receptor soluble de TNF).

Participan en la respuesta de fase aguda fisiológica.

Consistentemente se han encontrado muy elevadas en casos de parasitosis que cursan con caquexia (malaria, leishmaniasis).

Tal vez el principal argumento es que su administración puede provocar muchas de las alteraciones presentes en Síndrome de Caquexia-

Anorexia. Por ejemplo, la administración de TNF- α remedia muchas de las alteraciones provocadas en la caquexia.

Sin embargo en experimentos de ratas con cáncer, el bloqueo de la acción de TNF- α , no logra eliminar todas las manifestaciones.

No hay un rol claro para IL-6, IL-1 e IFN- γ ...¿epifenómenos?

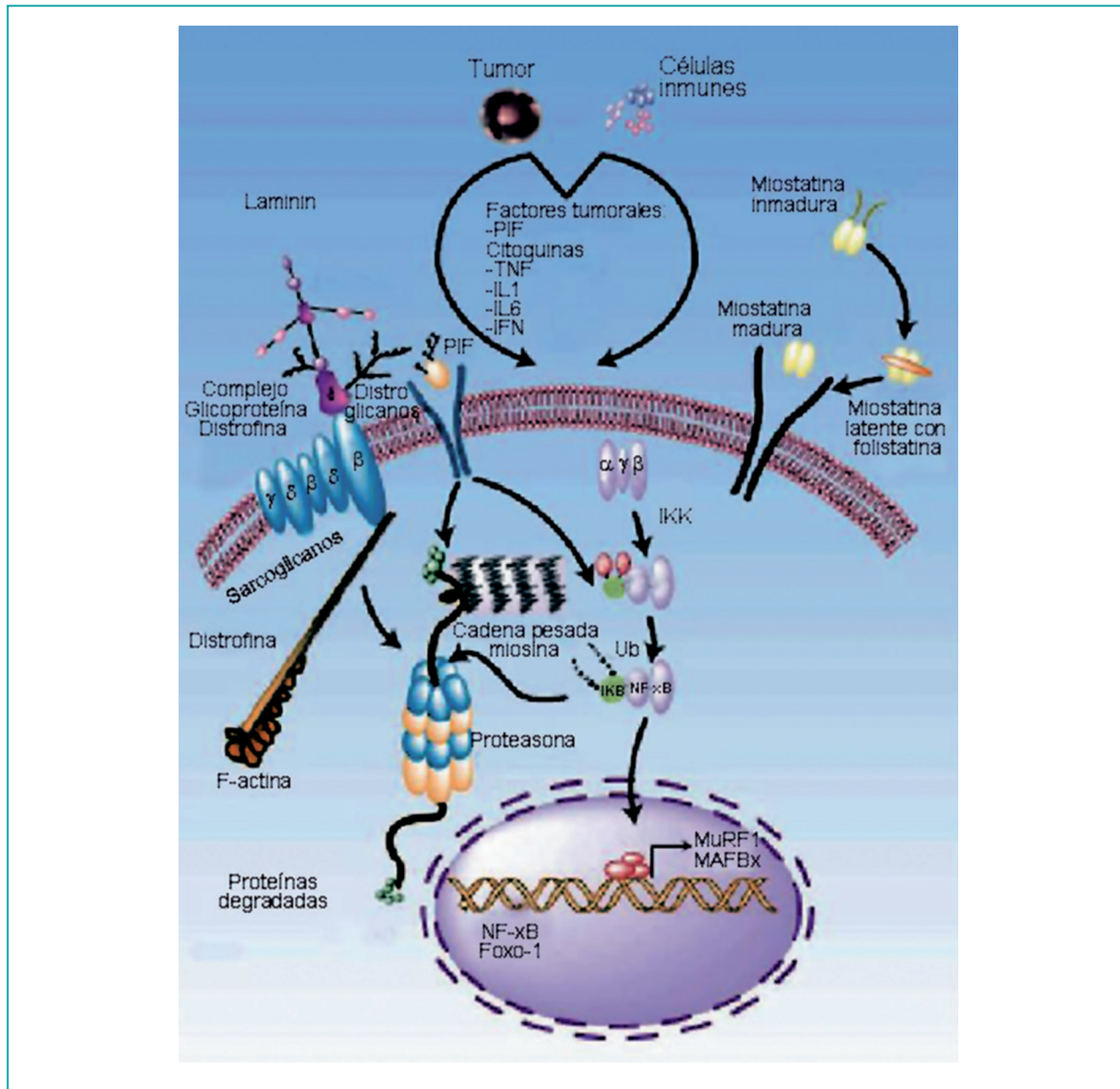
2- Glicoproteínas Derivadas Del Tumor (1-3, 6-7)

Se han identificado al menos 2 glicoproteínas con efectos caquetizantes.

Proteolysis Inducing Factor (PIF), Figura 3.

Se trata de una glicoproteína sulfatada de 24 kDA, detectable en orina

FIGURA 3.



Acharya S, Guttridge DC. Cancer cachaxia signaling Pathways continue to emerge yet much still points to the proteosomc. Clin. Cancer Res; 13(5): 135, 2007 (rekey).

de pacientes con caquexia tumoral y en el tumor. Su identificación habría sido lograda hace poco tiempo.

El PIF provoca proteólisis muscular por el mecanismo directo de ATP-ubiquitina (via ubiquitin-proteosoma).

El PIF provoca liberación de ácido araquidónico y liberación de PGE₂, P G F₂ α y 15-HETE. El 15-HETE, podría ser el mediador de la lisis proteica.

En el hepatocito activa al NF- κ B (factor nuclear kappa B, que es un factor de transferencia), resultando en producción de IL-6 y de IL-8 y en proteólisis (37).

LIPID MOBILIZING FACTOR (LMF)

También se ha encontrado en suero y orina de pacientes con caquexia se trata de una o más proteínas de 43 kDA.

Tisdale aisló una candidata ZAG (zinc- α glycoprotein).

Estimula la liberación de glicerol, en incubación con adipocitos, vía estimulación de cAMP. Actuaría también, produciendo lipólisis a través de estímulo beta adrenérgico. También induce la producción de UCP-1, UCP-2 y UCP-3, es decir parece producir varios de los efectos presentes en pacientes con caquexia.

La ZAG sería producida por algunos tumores y por tejidos normales (grasa blanca y parda).

CONCLUSIONES

El síndrome de caquexia es un fenómeno complejo, que ocurre como grave complicación de numerosas enfermedades.

- Sus mecanismos varían según el cuadro originario.
- Lo constante, es la pérdida de masa proteica y grasa, asociada a cambios inflamatorios.
- Las perturbaciones metabólicas son complejas siendo muy significativo el rol del proteosoma en la proteólisis.
- Los agentes involucrados no han sido identificados con precisión, pero existe evidencia del rol preponderante de las citocinas y existe evidencia del rol del PIF y el LMF en las acciones catabolizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strasser F, Bruera E. Cancer anorexia/cachexia syndrome: epidemiology, pathogenesis, and assessment. In *Gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients*. Oxford University Press 2002.
2. Strasser F. Pathophysiology of the anorexia/cachexia syndrome. In *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, third edition. Oxford University Press 2002.
3. Martignoni ME; Kunze P; Friess H. *Molecular Cancer*. 2: 36, 2003
4. Davis MP; Dickerson D. Cachexia and Anorexia: cancer's covert killer. *Supportive Care in Cancer* 8: 180-7, 2000.

5. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 133: 622-634. 2000.

6. Tisdale MJ. Molecular Pathways leading to Cancer cachexia. *Physiology* 20: 340-348, 2005.

7. Inui A. Cancer Cachexia-anorexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52:72-91. 2002.

8. Morley JE; Thomas DR; Wilson MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*; 83: 735, 2006.

9. Anker SD; Cotas AJ. Cardiac cachexia. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*; 115: 836-847, 1999.

10. Steinborn W; Anker SD. Cardiac cachexia : Pathophysiology and clinical implications. *Basic Appl Myol* 13 (4): 191-201, 2003.

11. Cheung W; Yu PX; Little BM; et al. Role of leptin and melanocortin signalig in uremia-associated cachexia. *The Journal of Clinical investigation* 115 (6), 2005.

12. Mitch WE. Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *The Journal of Clinical investigation* 115 (6), 2005.

13. Breokhuizen R; Grimble RF; Howell WM; et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin1 –511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr*82: 1059-64, 2005.

14. Schols AM. Nutritional and metabolic in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Resp J* 22: suppl. 46: 81s-86s, 2003.

15. Roubenoff R; Roubenoff RA; Cannon JG; et al. Rheumatoid Cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation *The Journal of Clinical investigation* 93: 2379-2386, 1994.

16. Grunfeld C; Feingold KR. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wating of AIDS. *J Nutr* 122: 749-753, 1992.

17. Wilson MM; Morley JE. Physiology of aging . Invited review: aging and energy balance. *J Appl Physiol* 95: 1728-1736, 2003.

18. Argilés JM; Busquets S; López-Soriano FJ; Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp*. 21: 38-45, 2006.

19. Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function; impairment of gene expresion. *J Musculoskelneuron Interact*; 4 (2):143-147, 2004.

20. Rydén M.; Arner P. Fat Loss in cachexia- is there a role for adipocyte Lipolysis. *Clinical Nutrition* 26: 1-6. 2007.

21. Chamberlain JS. Cachexia in cancer- Zeroing in on myosin. *N Engl J Med* 351; 20, 2004.
22. Acharyya S; Ladner KJ; Nelsen LL; et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *The Journal of Clinical Investigation*, 114 (3), 2004.
23. Camps C; Vega I; Bremnes RM. Anorexia-cachexia syndrome in Cancer: implications of the ubiquitin-proteasome pathway. *Support cCare Cancer* 14: 1173-1183. 2006.
24. Acharyya S; Guttridge DC. Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res*; 13 (5): 1356, 2007.
25. Koturek SJ; Konturek JW; Pawlik T, et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55, 1:137-154. 2004.
26. Hosoda H; Kojima M; Kangawa K; Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molecular Interventions* 2 (8): 494-502. 2002.
27. Nagaya N; Uematsu M; Kojima M; et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic Heart failure: Relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 104: 2034-2038. 2001.
28. Shimizu Y; Nagaya N; Isobe T; et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cncer Research* 9: 774-778. 2003.
29. Wolf I; Sadetzki S; Kanety H; et al. Adiponectin , ghrelin , and Leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer* 106: 966-73. 2006.
30. Inui A; Cancer anorexia-cachexia síndrome: are neuropeptides the key?. *Perspectives in Cancer Research*, 59: 4493-4501. 1999.
31. Murdoch DR; Rooney E; Dargie HJ. Inappropriately low plasma leptin concentration in cachexia associated with chronic Herat failure. *Heart* 82: 352-356. 1999.
32. Bossola M; Muscaritoli M; Tazza L; et al. Does leptin contribute to uremic cachexia?. *Nephrol Dial Transplant* 21:1125. 2006.
33. Rodríguez de Fonseca F; Del Arco I; Bermúdez-Silva F; et al; The endocannabinoid system : physiology and pharmacology. *Alcohol & Alcoholism* 40, 1: 2-14. 2005.
34. Fride E; Bregman T; Kirham TC; Endocannabinoids and food Intake: Newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol. Med* 230: 225-234, 2005.
35. Marks DJ; Butler AA, Turner R; et al . Differential role of melanocortin receptor subtypes in cachexia. *Endocrinology* 144, 4: 1513-1523. 2003.
36. Saini A; Al-Shanti N; Stewart CEH; Waste management- Cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine & Growth Factors Review* 17: 475-486. 2006.
37. Cai D; Frantz D; Tawa N; et al . IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice . *Cell* 119, 285-298. 2004.