

## Artículo

# Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica

Josep M. Argilés, Silvia Busquets, Francisco J. López-Soriano y Maite Figueras

*Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de Barcelona, Spain.*

### Resumen

Las alteraciones que acontecen durante el proceso canceroso y el envejecimiento comparten bastantes vías metabólicas así como también mediadores. Dado que afectan a gran cantidad de personas, la caquexia cancerosa y la sarcopenia del envejecimiento podrían ser dianas para futuras investigaciones clínicas. La caquexia cancerosa es un síndrome caracterizado por una gran pérdida de peso, anorexia, astenia y anemia. De hecho, muchos de los pacientes que mueren de cáncer avanzado sufren caquexia. El grado de caquexia está inversamente correlacionado con el tiempo de supervivencia de los pacientes y siempre implica una mala prognosis. En los últimos años, las enfermedades e incapacidades relacionadas con la edad han despertado un gran interés e importancia sanitaria. Concretamente, el desgaste muscular, también conocido como sarcopenia, disminuye la calidad de vida de la población geriátrica, aumentando la morbilidad y decreciendo la esperanza de vida. Deberían dedicarse más investigaciones al esclarecimiento de los factores/mediadores del proceso caquético (asociados a la pérdida de las reservas grasas y de tejido muscular) tanto en caquexia como en sarcopenia, ya que podría ser una buena estrategia terapéutica para la prevención y el tratamiento de la pérdida de masa muscular tanto en la enfermedad como durante el envejecimiento sano.

*(Nutr Hosp 2006, 21:38-45)*

Palabras clave: *Caquexia cancerosa. Mediadores. Desgaste muscular. Citoquinas. Envejecimiento.*

### PSYSIOLOGY OF SARCOPENIA. SIMILARITIES AND DIFFERENCES WITH NEOPLASIC CACHEXIA (MUSCLE IMPAIRMENTS IN CANCER AND AGIGN)

#### Abstract

Muscle wasting during cancer and ageing share many common metabolic pathways and mediators. Due to the size of the population involved, both cancer cachexia and ageing sarcopenia may represent targets for future promising clinical investigations. Cancer cachexia is a syndrome characterized by a marked weight loss, anorexia, asthenia and anemia. In fact, many patients who die with advanced cancer suffer from cachexia. The degree of cachexia is inversely correlated with the survival time of the patient and it always implies a poor prognosis. In recent years, age-related diseases and disabilities have become of major health interest and importance. This holds particularly for muscle wasting, also known as sarcopenia, that decreases the quality of life of the geriatric population, increasing morbidity and decreasing life expectancy. More research should be devoted to the understanding of muscle wasting mediators (associated with both depletion of fat stores and muscular tissue), both in cancer and ageing, in particular the identification of common mediators may prove as a good therapeutic strategies for both prevention and treatment of wasting both in disease and during healthy ageing.

*(Nutr Hosp 2006, 21:38-45)*

Key words: *Cancer cachexia. Mediators. Muscle wasting. Cytokines. Ageing.*

---

**Correspondencia:** Josep. M. Argilés  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular  
Facultad de Biología  
Universidad de Barcelona  
Diagonal 645  
08028 Barcelona  
E-mail: argiles@porthos.bio.ub.es

## El cáncer: un desorden inflamatorio

La presencia del tumor provoca claramente una respuesta inflamatoria sistémica que se traduce en anorexia, alteraciones metabólicas y neuroendocrinas. La respuesta inflamatoria sistémica está desencadenada por diferentes mediadores producidos tanto por el tumor como por las células no tumorales del paciente. Principalmente existen dos hipótesis básicas para explicar este fenómeno. La primera, también llamada hipótesis endotóxica, postula que el crecimiento tumoral resulta en una incrementada translocación de las bacterias intestinales al peritoneo, y en consecuencia, la liberación de endotoxinas que finalmente desencadena la cascada de citoquinas. La segunda es la hipótesis tumoral que implica la participación de compuestos específicos derivados del tumor así como citoquinas producidas por el mismo, las cuales desencadenan la respuesta inflamatoria. Con todo ello, la respuesta inflamatoria sistémica genera muchas alteraciones que afectan al metabolismo del paciente activando entre otros la degradación de proteínas y en consecuencia el desgaste muscular.

Probablemente la manifestación más común de una enfermedad maligna avanzada es el desarrollo de la caquexia cancerosa. En realidad, la caquexia ocurre en la mayoría de los pacientes con cáncer antes de morir, y es la responsable del 22% de las muertes de pacientes cancerosos<sup>1</sup>. Las anomalías asociadas a la caquexia cancerosa incluyen anorexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular y atrofia, anemia y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas<sup>2</sup>. El grado de caquexia está inversamente correlacionado con el tiempo de supervivencia del paciente y siempre implica una peor prognosis<sup>3-5</sup>. Es probable que una de las características más relevantes de la caquexia sea la astenia (o pérdida de fuerza muscular), la cual refleja el gran desgaste muscular que tiene lugar en el paciente canceroso caquético<sup>6</sup>. La astenia también se caracteriza por una debilidad general así como por una fatiga psíquica y mental<sup>7</sup>. Además, la pérdida de masa magra corporal es uno de los principales eventos de la caquexia, que implica no sólo al músculo esquelético, sino que también afecta a proteínas cardíacas, lo que resulta en importantes alteraciones en la funcionalidad del miocardio.

A nivel bioquímico, existen diferentes hipótesis para explicar la caquexia inducida por el cáncer. En primer lugar, el crecimiento tumoral se halla asociado al estatus de malnutrición debido a la inducción de la anorexia (disminución de la ingesta). Además, la presencia del tumor promueve importantes alteraciones metabólicas, que incluyen un considerable flujo de nitrógeno desde el músculo esquelético hacia el hígado. Los aminoácidos se utilizan para la síntesis de proteínas de fase aguda y gluconeogénesis. Tanto los factores tumorales como los humorales (principalmente citoquinas) están asociados con la disminución de reservas grasas y de tejido muscular. En realidad, las células del sistema inmune liberan citoquinas que actúan en múltiples

células diana como las células de la médula ósea, miocitos, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales y neuronas, donde provocan una compleja cascada de respuestas biológicas que conducen a la pérdida de masa muscular asociada a la caquexia cancerosa. Entre las citoquinas que están implicadas en la respuesta caquética encontramos el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-6 (IL-6) y el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Lo interesante es que estas citoquinas comparten los mismos efectos metabólicos y sus actividades están estrechamente relacionadas, mostrando en muchos casos efectos sinérgicos.

El objetivo de esta revisión es resumir y comparar los diferentes mecanismos y mediadores implicados tanto en la caquexia cancerosa como en la sarcopenia del envejecimiento, ya que podrían ser objeto de prometedoras investigaciones clínicas en el futuro.

## Pérdida de masa muscular en cáncer

Una de las principales características de la caquexia cancerosa es la astenia o pérdida de fuerza muscular, la cual está directamente relacionada con el desgaste muscular observado en estados caquéticos. Durante el ayuno, las proteínas musculares son degradadas para proveer aminoácidos los cuales serán utilizados para la gluconeogénesis; por otra parte, durante largos periodos de inanición, la degradación proteica se encuentra disminuida para conservar el nitrógeno y mantener la masa magra corporal. Esta capacidad, que es esencial para la conservación del nitrógeno cuando se reduce la ingesta, parece que está ausente en el cáncer, conduciendo a una reducción de las proteínas vitales del huésped. El músculo esquelético, que contiene más de la mitad de toda la proteína corporal, está severamente afectado en la caquexia cancerosa, y se ha demostrado que el desgaste de proteína muscular se halla asociado a unas aumentadas tasas de recambio. Ya que la caquexia tiende a desarrollarse en estadios avanzados del crecimiento neoplásico, la prevención del desgaste muscular en pacientes cancerosos es de gran interés clínico.

Actualmente todavía se está debatiendo si un balance proteico negativo es el resultado de alteradas tasas de síntesis o degradación, o de cambios en ambos sentidos del recambio proteico muscular. Se ha sugerido que, durante la caquexia cancerosa, la masa muscular está disminuida como resultado de la baja tasa de síntesis proteica, mientras que los cambios en la degradación de proteína son secundarios. De manera contraria, investigaciones en las que se ha estudiado a la liberación de 3-metilhistidina (un marcador de degradación de proteína miofibrilar) del músculo periférico en pacientes con cáncer sugieren que la degradación proteica está incrementada. Nuestro grupo ha demostrado que la síntesis proteica está fuertemente alterada en músculo esquelético durante el crecimiento tumoral y que hay un gran aumento de la degradación proteica tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*<sup>8</sup>. Además,

hemos identificado el mecanismo proteolítico que está implicado en músculo esquelético durante la caquexia cancerosa<sup>9</sup>.

Hay evidencias que sugieren que el TNF- $\alpha$  participa en el desgaste proteico y la pérdida de nitrógeno asociada a situaciones caquéticas. El tratamiento crónico de ratas con TNF- $\alpha$  resulta en una reducción de la proteína corporal comparado con los animales control. En realidad, el tratamiento crónico con TNF- $\alpha$  o IL-1 resulta en una redistribución de la proteína corporal y en una disminución significativa del contenido proteico muscular, asociado a disminuciones coordinadas en los niveles de mRNA muscular para proteínas miofibrilares. Estudios utilizando la administración *in vivo* de TNF- $\alpha$  han demostrado que hay un aumento de la salida de nitrógeno del músculo esquelético en pacientes con cáncer diseminado sin pérdida de peso. Flores y cols.<sup>10</sup> realizaron estudios con ratas a las que infundieron <sup>14</sup>C-leucina y demostraron que la administración crónica de TNF- $\alpha$  aumentaba significativamente la degradación proteica muscular. Goodman<sup>11</sup>, valorando la liberación de tirosina y 3-metilhistidina en músculos incubados de ratas tratadas de manera aguda con la citoquina, concluyó que el TNF- $\alpha$  estaba implicado en la activación de la proteólisis muscular. Nuestro grupo de investigación también ha demostrado que el tratamiento con TNF- $\alpha$  crónico favorece la degradación proteica *in vivo* en músculo esquelético de rata. Además, hemos descrito que, al menos durante el crecimiento tumoral, el desgaste muscular está asociado con la activación de proteasas no lisosomales dependientes de ubiquitina<sup>9</sup> y que esta activación parece ser mediada via TNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. La ubiquitina puede encontrarse libre o conjugada en una unión isopeptídica con otras proteínas celulares, y proteína con múltiples ubiquitinas son dianas para la degradación mediante proteasas dependientes de ATP. Por otro lado, se ha sugerido que la actividad de este sistema, que está integrado en una estructura supramolecular llamada proteasoma, también puede estar relacionada con el recambio de proteínas de vida larga, como las que se encuentran en el músculo esquelético. Nuestro grupo también ha descrito que la administración *in vivo* de TNF- $\alpha$  crónico a ratas resulta en una incrementada proteólisis en músculo esquelético asociada con un aumento tanto de expresión génica así como también elevados niveles de ubiquitina libre y conjugada. Además, la acción *in vivo* del TNF- $\alpha$  durante la caquexia cancerosa no parece que esté mediada por IL-1 o glucocorticoides. En relación con la acción del TNF- $\alpha$  en la proteólisis muscular, se ha descrito la presencia de los dos receptores de TNF- $\alpha$  p55 y p65 y se ha demostrado que la acción de la citoquina sobre la inducción de la proteólisis dependiente de ubiquitina puede ser directa<sup>13</sup>.

Otras citoquinas como la IL-1 o el IFN- $\gamma$  también son capaces de activar la expresión génica de la ubiquitina. Por lo tanto, el TNF- $\alpha$  (sólo o en combinación con otras citoquinas) parece que media la mayor parte de los cambios que conciernen al metabolismo del nitrógeno asociado a estados caquéticos. Además de la

masiva pérdida de proteína muscular, durante la caquexia cancerosa el DNA muscular también está disminuido; esto conduce a la fragmentación del DNA, y en consecuencia, a la apoptosis<sup>14</sup>. Es interesante el hecho que el TNF- $\alpha$  puede mimetizar la respuesta apoptótica en músculo de animales sanos<sup>15</sup>. Así, podemos concluir que la degradación proteica muscular y la apoptosis son, probablemente, los eventos metabólicos más importantes durante el proceso caquético y futuros estudios se dedicarán, con casi toda probabilidad, al descubrimiento de compuestos que sean capaces de bloquear la activación de los sistemas proteolíticos responsables de la incrementada degradación.

### La respuesta inflamatoria hepática

El resultado de la incrementada proteólisis muscular es un gran flujo de salida de aminoácidos del músculo esquelético preferentemente alanina y glutamina. Esto se halla también potenciado por la inhibición del transporte de aminoácidos en el propio músculo esquelético. Mientras la glutamina es utilizada por el tumor para sustentar tanto su demanda energética como sus demandas de nitrógeno, la alanina es principalmente dirigida hacia el hígado para la gluconeogénesis y síntesis proteica. Se ha sugerido que la incrementada producción hepática de proteínas de fase aguda sería en parte responsable del catabolismo de la proteína del músculo esquelético, ya que los aminoácidos esenciales son en realidad requeridos para la síntesis de proteínas de fase aguda. A pesar de la incrementada síntesis de este tipo de proteínas, la hipoalbuminemia es común en pacientes cancerosos, aunque esto no parece que sea debido a una disminución en la síntesis de albúmina<sup>16</sup>.

La respuesta de fase aguda es una reacción sistémica del tejido dañado, típicamente observada durante una infección, inflamación o traumatismo, caracterizada por un aumento de la producción de proteínas plasmáticas derivadas de hepatocitos conocidas como de fase aguda (que incluye la proteína reactiva C (CRP), el amiloide A sérico (SAA), la  $\alpha$ 1-antitripsina, el fibrinógeno, y los factores del complemento (B y C3) y por una disminución de las concentraciones circulantes de albúmina y transferrina.

La respuesta de fase aguda se observa en una proporción significativa de pacientes con tipos de cáncer frecuentemente asociados con pérdida de peso (por ejemplo: páncreas, pulmón, esófago). La proporción de pacientes con cáncer de páncreas que presentan una respuesta de fase aguda avanza la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>. Durante muchos años los investigadores han estado buscando los mediadores implicados en la regulación de la síntesis de proteínas de fase aguda. Es interesante el hecho que las citoquinas IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  sean actualmente consideradas como los principales mediadores de la inducción de la fase aguda en el hígado<sup>18</sup>. De hecho, las proteínas de fase aguda pueden dividirse en dos grupos: tipo I y tipo II. Las proteí-

nas de tipo I incluyen SAA, CRP, C3, haptoglobina (rata) y  $\alpha 1$ - glicoproteína ácida, y son inducidas por IL-1 y TNF- $\alpha$ . Las proteínas de tipo II incluyen fibrinógeno, haptoglobina (humana),  $\alpha 1$ -antiquimotripsina y  $\alpha 2$ -macroglobulina (rata), y están inducidas por IL-6, LIF (factor inhibidor de leucemia), OSM (oncostatina M), CNTF (factor neurotrófico ciliar) y CT-1 (cardiotrofina-1). Desafortunadamente, el papel de las proteínas de fase aguda durante el crecimiento tumoral está todavía lejos de ser dilucidado.

## Envejecimiento, inflamación y sarcopenia

### El problema

El envejecimiento es un fenómeno biológico de gran importancia extremadamente complejo. Actualmente tenemos un pobre e incompleto conocimiento de los mecanismos moleculares fundamentales que están implicados. Aunque el término envejecimiento se usa de manera corriente para referirse a procesos post-maduracionales que son degenerativos y conducen a una aumentada vulnerabilidad, el término quizá más correcto podría ser senescencia. Sin embargo si el envejecimiento se refiere a cualquier proceso dependiente del tiempo, los términos envejecimiento y senescencia se pueden usar de manera indistinta. Todos los cambios de la edad tienen unas bases celulares, y el envejecimiento es probablemente el mejor estudiado, fundamentalmente a nivel celular bajo condiciones ambientales definidas y controladas.

En los últimos años, las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad han llegado a ser de gran interés e importancia para la salud. Esto sucede particularmente en el mundo occidental, donde la gran

mejora de la salud médica, el estilo de vida y la higiene han reducido las principales causas de muerte prevalentes en otras épocas, sobre todo las más notables enfermedades infecciosas. Gracias al descubrimiento y desarrollo de antibióticos, vacunas y a la mejora de la higiene, la esperanza de vida media ha aumentado de manera sorprendente y ha convertido la estructura de pirámide de edad, de una población dominante en número por generaciones jóvenes, en una en la que los ancianos tienen mayor importancia.

La pérdida de peso es el principal factor que incrementa la mortalidad de la población geriátrica. La conexión entre el apetito y la buena salud se ha conocido desde hace cientos de años y trasciende a todas las culturas. Además, la pérdida de apetito brusco en los ancianos se asocia con su próximo fallecimiento. El tratamiento de la malnutrición y la pérdida de peso puede ayudar a mejorar diferentes condiciones médicas. Se ha demostrado que un soporte nutricional acorta el tiempo de rehabilitación después de fracturas de cadera<sup>19</sup>. En pacientes geriátricos hospitalizados, la presencia de concentraciones bajas de albúmina en suero acompañadas de pérdida de peso aumentan el riesgo de muerte en estos pacientes<sup>20</sup>.

La pérdida de peso en pacientes geriátricos responde a distintas causas (fig. 1). De acuerdo con Schneider y cols.<sup>21</sup> la pérdida de peso en la vejez conduce a una situación de caquexia con una pérdida preferencial de masa magra respecto a tejido adiposo. Los mismos autores demostraron que en la vejez hay un aumento del gasto energético basal que podría ser una de las causas de la pérdida de peso. El desgaste y la caquexia están asociados a severas consecuencias fisiológicas, psicológicas e inmunológicas<sup>22</sup>. La caquexia se ha asociado con un aumento del número de infecciones, úlceras de decúbito, y algunas muertes<sup>23</sup>. Wallace y cols.<sup>24</sup> describieron

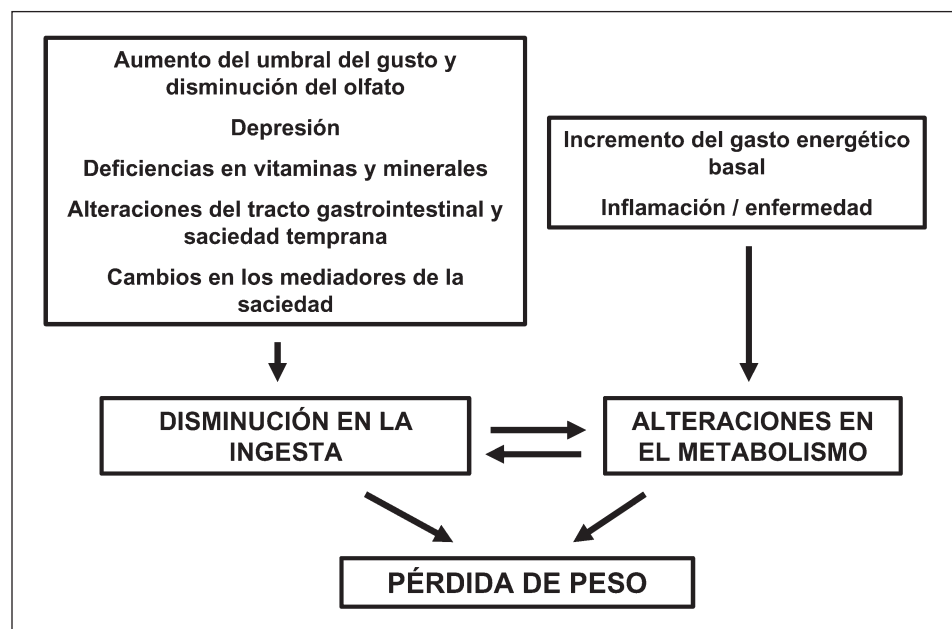
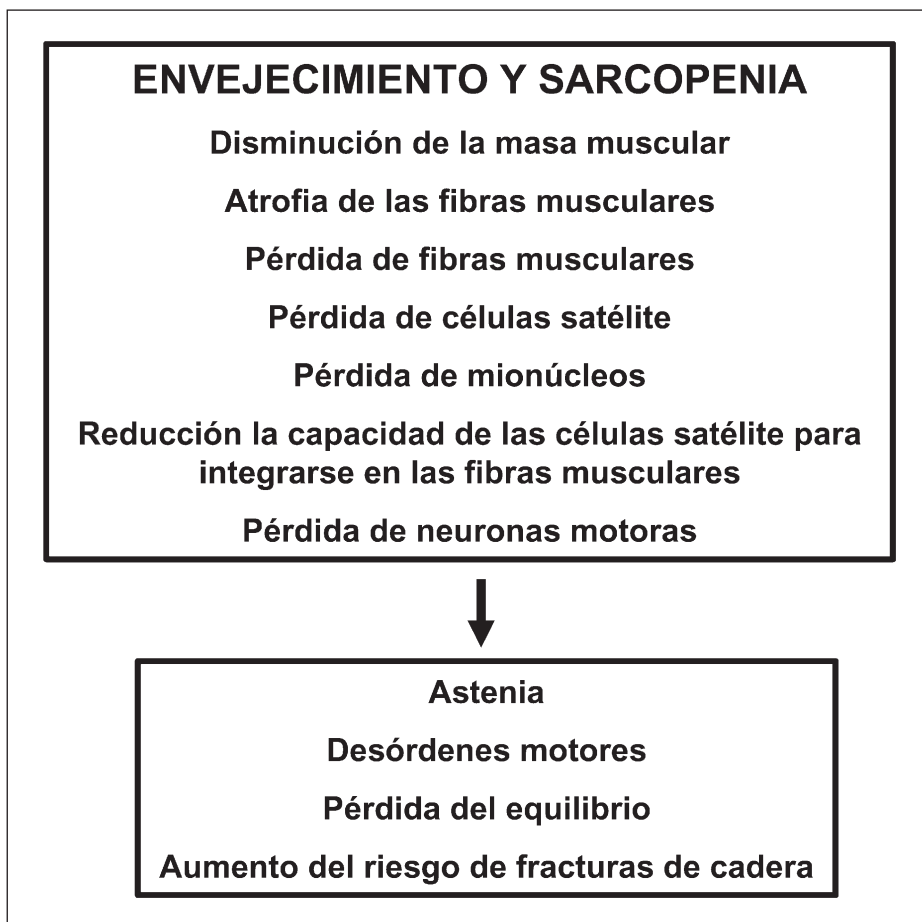


Fig. 1.—Factores implicados en la malnutrición durante el envejecimiento. Los principales factores que contribuyen a la malnutrición se observan comúnmente en pacientes geriátricos.



*Fig. 2.—Principales eventos que conducen a la sarcopenia en el músculo esquelético. La reducción de la masa muscular está acompañada de una clara atrofia que implica cambios que afectan no sólo a las fibras musculares sino que también afectan a las células satélite, todo ello conduce a un considerable grado de astenia.*

que la pérdida de peso involuntaria excedía del 13% en un grupo de 247 varones residentes en centros de tercera edad de 65 años o más. También encontraron que la pérdida de peso involuntario de más de un 4% del peso corporal constituía un buen elemento para predecir una elevada tasa de mortalidad<sup>24</sup>. Goodwin y cols.<sup>25</sup>, Braun y cols.<sup>26</sup> y Moley<sup>27</sup> encontraron que la malnutrición podía también causar desórdenes cognitivos y de estado de humor. Otros autores han encontrado que la pérdida de peso y la caquexia también son predictivos de la morbilidad y la mortalidad<sup>28,29</sup>. En la vejez, los desórdenes médicos, cognitivos y psiquiátricos pueden disminuir la capacidad para la realización autónoma de las actividades de la vida diaria, reduciendo así la calidad de vida y aumentando la frecuencia de procesos secundarios, hospitalizaciones, y la necesidad de cuidados especiales. Por lo tanto, un peso y nutrición adecuados son necesarios para una buena calidad de vida y para una salud óptima en centros de la tercera edad.

*El desgaste muscular relacionado con la edad: mecanismos*

A pesar de las numerosas teorías y la investigación intensiva, los principales mecanismos moleculares

fundamentales en el proceso del envejecimiento todavía son desconocidos. Muchos, si no todos, van dirigidos a prevenir o parar el comienzo de las típicas enfermedades degenerativas asociadas con la edad aunque han sido muy poco satisfactorios. Las soluciones a los principales problemas que tratan de enfermedades relacionadas con la edad solo pueden lograrse con un análisis sistemático y molecular de los procesos del envejecimiento y un detallado conocimiento de sus causas. Así, las medidas efectivas para prevenir el comienzo de las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad dependen de un conocimiento científico sólido y detallado de sus mecanismos moleculares.

Algunos de estos mecanismos implican cambios hormonales (fig. 2). Los glucocorticoides parece que están implicados en la aparición de la atrofia muscular en la edad avanzada<sup>30-32</sup>. Estas hormonas parece que interfieren con otras hormonas anabólicas como la insulina o IGF-I<sup>30,33-37</sup>. Algunos estudios han sugerido que el ejercicio puede retrasar el comienzo del desgaste muscular en animales de experimentación de edad avanzada<sup>38-40</sup>. Otras investigaciones han demostrado que el tratamiento con agonistas  $\alpha 2$  puede retrasar el comienzo del desgaste muscular asociado al envejecimiento<sup>41</sup>. Teniendo en cuenta el hecho que el potencial regenerativo del músculo esquelético, y sobre todo de la masa muscular,



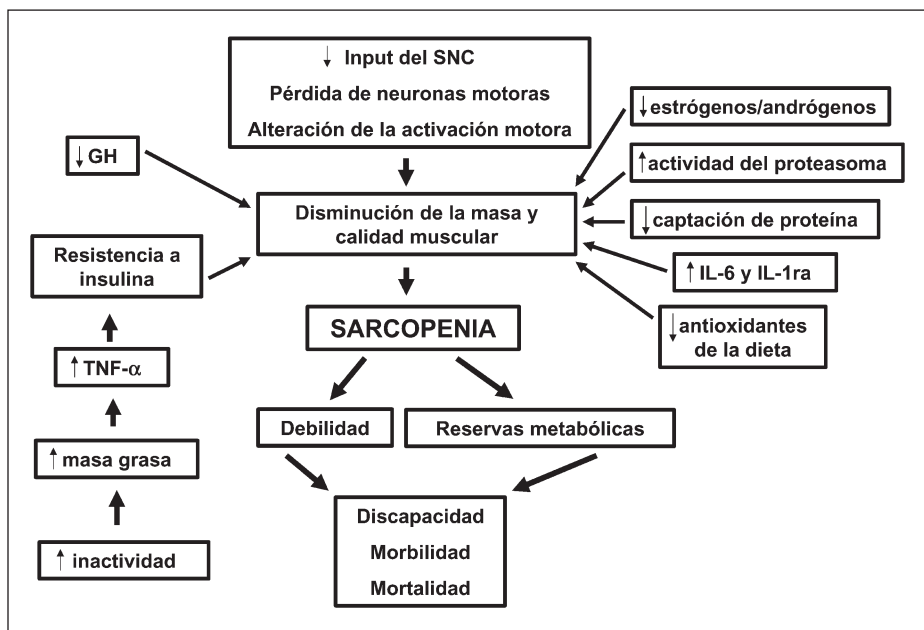


Fig. 3.—Etiología de la sarcopenia. La etiología de la sarcopenia implica numerosos factores diferentes, incluyendo cambios hormonales, alteraciones a nivel de citoquinas y de la ingesta, que resultan en deficiencias proteicas y vitamínicas.

disminuye con la edad, éste puede estar influido por factores de crecimiento intrínsecos del propio músculo. Los factores extrínsecos del huésped pueden influir en la regeneración muscular incluidas las hormonas, factores de crecimiento secretados de manera paracrina por células accesorias, innervación, y mecanismos antioxidantes<sup>42</sup> (fig. 3). Una respuesta inflamatoria resulta en una infiltración de diferentes poblaciones de macrófagos en el tejido afectado: algunas de estas células están implicadas en fagocitosis de fibras dañadas; otros macrófagos que llegan en estadios más tardíos pueden liberar factores de crecimiento o citoquinas que promueven la regeneración tisular. Entre ellos, el factor de crecimiento de fibroblastos y IGF-I, son reguladores importantes de precursores musculares del crecimiento celular y la diferenciación, así como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el cual es esencial para el mantenimiento o reestablecimiento de las conexiones neuronales. Otras citoquinas, entre las que se incluyen IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-15 y CNTF, tienen una fuerte influencia en el equilibrio entre la síntesis proteica la degradación musculares. Más allá de la severa reducción de la calidad de vida de una gran parte de la población anciana que sufre desgaste muscular, la pérdida de masa muscular relacionada con la edad deja a los individuos afectados más vulnerables frente a los factores de riesgo que afectan de manera adversa a su salud, incluyendo aislamiento social, estrés, depresión y accidentes.

Entre los factores que podrían estar implicados en la modulación del recambio proteico en el músculo esquelético durante el envejecimiento, el estatus hormonal juega un papel muy importante. Así, la resistencia a la insulina puede alterar las tasa de síntesis proteica en músculo esquelético. Se ha descrito que los glucocorticoides, que inducen la proteólisis muscular dependiente de ubiquitina en ratas jóvenes ayu-

nadas o acidóticas, no inducen esta proteólisis en ratas viejas<sup>31</sup> (fig. 4). De manera parecida, se ha descrito una reducida sensibilidad a una variedad de hormonas y factores de crecimiento en tejidos envejecidos<sup>43-45</sup>. Se podría sugerir que un defecto de la señal de transducción podría estar relacionada con el sistema de la ubiquitina en células senescentes.

Se han postulado otros mecanismos para explicar la debilidad del músculo esquelético asociada con el envejecimiento y la sarcopenia. Diferentes estudios sugieren que determinados canales iónicos y su respuesta frente a factores de crecimiento, como el IGF-I, pueden jugar un papel muy importante en el envejecimiento muscular<sup>46-48</sup>. En este sentido, la reducción de la expresión de los canales de  $Ca^{2+}$  de tipo L en ratones viejos reduce el pico de  $Ca^{2+}$  citosólico con la consecuente disminución de la fuerza del músculo esquelético<sup>46</sup>. Por otro lado, los canales de  $K^+$  son esenciales para inducir tanto la miogénesis como la proliferación de las células musculares<sup>49,50</sup>. Los canales de  $K^+$  están modulados por IGF-I y la sobreexpresión exclusivamente del IGF-I humano en el músculo esquelético aumenta el número de estos canales y previene la disminución de determinados canales de  $Ca^{2+}$  de tipo L en el retículo endoplasmático<sup>46,51</sup>. Teniendo esto en cuenta, está claro que los canales iónicos están implicados en la disminución de la fuerza muscular relacionada con la edad. Atendiendo a la actividad neuronal durante el envejecimiento, se suceden importantes cambios en la expresión de los canales iónicos. No está claro cual es la relación entre los cambios observados y la disminución de los contactos sinápticos, equilibrios iónicos o pérdida neuronal. Sin embargo, algunas hipótesis incluyen alteraciones a nivel de  $Ca^{2+}$  o de especies reactivas del oxígeno/nitrógeno en la actividad de los canales iónicos en el cerebro envejecido<sup>52-54</sup>. No obstante, parece

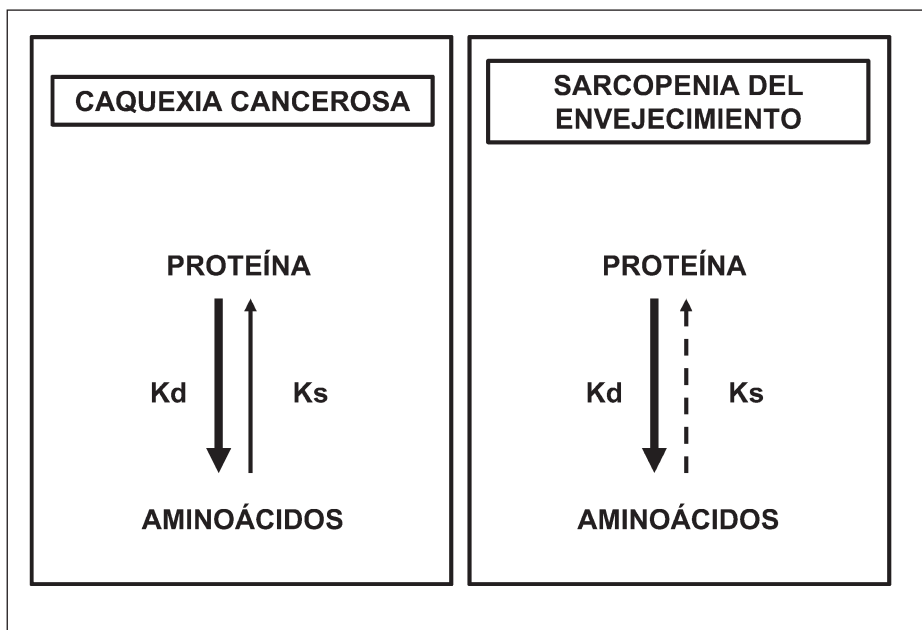


Fig. 4.—Diferencias en el recambio proteico en la caquexia cancerosa y la sarcopenia muscular. Mientras que en la caquexia cancerosa la degradación proteica es el principal factor implicado, en la sarcopenia del envejecimiento también hay una dramática disminución de la síntesis de proteínas miofibrilares.

poco claro que los cambios en la expresión de los canales iónicos en el sistema nervioso pueda modificar el comportamiento, aprendizaje y conductas cognitivas durante el envejecimiento, los cuales afectan al desgaste muscular en la sarcopenia.

La citoquinas parece que juegan un papel importante en el desgaste muscular, al menos durante condiciones patológicas, las citoquinas son conocidas como mediadores de la defensa del huésped ante estímulos invasivos. Sin embargo, algunas de ellas (TNF- $\alpha$ , IL-1 y IL-6 en particular) pueden modular procesos de reparación en el músculo esquelético después de un daño y pueden estar la viabilidad sostenida de las células musculares. La reparación muscular también requiere contacto neuronal influido por otras citoquinas (como NGF y CNTF) así como la angiogénesis y la formación de la matriz conectiva tisular. Un envejecimiento muscular exitoso dependerá, en parte, de si el propio músculo puede repararse satisfactoriamente después de un daño. La pérdida de masa o función muscular relacionada con la edad puede ser el resultado acumulativo de repetidos episodios de reparación incompleta. Una producción anormal o la sensibilidad a citoquinas por parte de las células envejecidas puede contribuir a estos cambios en la masa y función muscular. Recientemente, Grounds<sup>55</sup> ha sugerido que las citoquinas proinflamatorias podrían estar implicadas en la sarcopenia por interferencia con la señalización del IGF-I en el músculo esquelético. Las citoquinas –interleuquinas en particular– estimulan la producción del factor liberador de corticotropina (CRF) y de prostaglandina E1 $\alpha$ , los cuales son poderosos agentes anorécticos, contribuyendo así a la disminución de la ingesta asociada con la edad<sup>56</sup>. Además, las citoquinas inhiben la salida de péptidos orexigénicos como el

neuropéptido Y. Parece claro que las citoquinas alteran el balance entre señales orexigénicas y anorexigénicas en el cerebro y, en consecuencia, contribuyen significativamente a las alteraciones observadas en el apetito asociado a la vejez<sup>56</sup>. Es interesante destacar que algunas citoquinas también causan un incremento de la disponibilidad de leptina la cual, a su vez, contribuye más a disminuir la ingesta de alimentos<sup>56</sup>.

## Referencias

1. Warren S: The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184:610-613.
2. Argilés J.M.y cols.: The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17:477-498.
3. De Wys WD: Management of cancer cachexia. *Semin Oncol* 1985; 12:452-460.
4. Harvey K.B.y cols.: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 1979; 43:2065-2069.
5. Nixon DWy cols.: Protein-caloric undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68:491-497.
6. Argilés JMy cols.: The role of cytokines in muscle wasting: its relation with cancer cachexia. *Med Res Rev* 1992; 12:637-652.
7. Adams R, Víctor M Asthenia: Adams R, Víctor M, eds. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill. 1981;341-345.
8. Costelli Py cols.: Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest* 1993; 92:2783-2789.
9. Llovera My cols.: Ubiquitin gene expression is increased in skeletal muscle of tumour-bearing rats. *FEBS Lett* 1994; 338:311-318.
10. Flores EAy cols.: Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989; 83:1614-1622.
11. Goodman MN: Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Am J Physiol* 1991; 260:E727-E730.
12. García-Martínez Cy cols.: Ubiquitin gene expression in skele-

- tal muscle is increased by tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Biochem. Biophys Res Commun* 1994; 201:682-686.
13. Llovera My cols.: TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem. Biophys Res Commun* 1997; 230:238-241.
  14. Van Royen My cols.: DNA fragmentation occurs in skeletal muscle during tumour growth: a link with cancer cachexia? *Biochem. Biophys Res Commun* 2000; 270:533-537.
  15. Carbó Ny cols.: TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2002; 86:1012-1016.
  16. Fearon KCy cols.: Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg* 1998; 227:249-254.
  17. Falconer JSy cols.: Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219:325-331.
  18. Moshage H: Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181.: 257-266.
  19. Bastow My cols.: Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomized controlled trial. *Br Med J* 1983; 287:1589-1592.
  20. McMurtry CTy cols.: Predictors of 2-year mortality among older male veterans on a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1123-1126.
  21. Schneider SMy cols.: Lack of adaptation to severe malnutrition in elderly patients. *Clin Nutr* 2002; 21:499-504.
  22. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1:688-69.
  23. Pinchofski-Devin GDy cols.: Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34 435-440.
  24. Wallace Jly cols.: Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:329-337.
  25. Goodwin JSy cols.: Association between nutritional status and cognition in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249:2917-2921.
  26. Braun JVy cols.: Failure to thrive in older persons: a concept derived. *Gerontologist*. 1988; 28:809-812.
  27. Morley JE: Anorexia in the elderly. *Neurobiol. Aging* 1998; 9:9-16.
  28. Marton KIy cols.: Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med* 1981; 95:568-574.
  29. Rabinovitz My cols.: Unintentional weight loss: an analysis of 154 cases. *Arch Intern Med* 1986; 146:186-187.
  30. Dardevet Dy cols.: Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-1 regulated muscle protein metabolism during aging. *J Endocrinol* 1998; 156:83-89.
  31. Dardevet Dy cols.: Sensitivity and protein turnover response to glucocorticoids are different in skeletal muscle from adult and old rats. Lack of regulation of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in aging. *J Clin Invest* 1995; 96:2113-2119.
  32. Savary Iy cols.: Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. *Br J Nutr* 1998; 79:297-304.
  33. Dardevet Dy cols.: Phosphatidylinositol 3-kinase and p70 S6 kinase participate in the regulation of protein turnover in skeletal muscle by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1996; 137:4087-4094.
  34. Sinaud Sy cols.: Diazoxide-induced insulin deficiency greatly reduced muscle protein synthesis in rats: involvement of eIF4E. *Am J Physiol* 1999; 276:E50-E61.
  35. Vary TCy cols.: Differential regulation of skeletal muscle protein turnover by insulin and IGF-1 after bacteremia. *Am J Physiol* 1998; 275:E584-E593.
  36. Vary TCy cols.: Modulation of skeletal muscle lactate metabolism following bacteremia by insulin or insulin-like growth factor-I: effects of pentoxifylline. *Shock* 1997; 7:432-438.
  37. Vary TCy cols.: Obled, Pentoxifylline improves insulin action limiting skeletal muscle catabolism after infection. *J Endocrinol* 1999; 163:15-24.
  38. Lambert CPy cols.: Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2100-2106.
  39. Mosoni Ly cols.: Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995; 268:E328-E335.
  40. Sientz CAy cols.: Body composition of physically inactive and active 25-month-old female rats. *Mech. Ageing Dev* 1993; 69:161-166.
  41. Carter WJy cols.: Comparison of the effects of salbutamol and clenbuterol on skeletal muscle mass and carcass composition in senescent rats. *Metabolism* 1994; 43:1119-1125.
  42. Cannon JG: Cytokines in aging and muscle homeostasis. *J Gerontol* 1995; 50:120-123.
  43. Carlin Cy cols.: Diminished *in vitro* tyrosine kinase activity of the EGF receptor of senescent human fibroblasts. *Nature* 1983; 306:617-620.
  44. Harley CBy cols.: Decreased sensitivity of old and progeric human fibroblasts to a preparation of factors with insulin-like activities. *J Clin Invest* 1981; 68:988-99.
  45. Plisko Ay cols.: Growth factor responsiveness of cultured human fibroblasts. *J Gerontol* 1983; 38:513-518.
  46. Delbono O: Molecular mechanisms and therapeutics of the deficit in specific force in ageing skeletal muscle. *Biogerontology* 2000; 3:265-270.
  47. Delbono O: Regulation of excitation contraction coupling by insulin-like growth factor-1 in aging skeletal muscle. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:162-164.
  48. Renganathan My cols.: Overexpression of IGF-1 exclusively in skeletal muscle prevents age-related decline in the number of dihydropyridine receptors. *J Biol Chem* 1998; 273:28845-28851.
  49. Fisher-Lougheed Jy cols.: Human myoblast fusion requires expression of functional inward rectifier Kir2.1 channels. *J Cell Biol* 2001; 153:677-685.
  50. Grande My cols.: Voltage-dependent K<sup>+</sup> channel  $\beta$  subunits in muscle: differential regulation during postnatal development and myogenesis. *J Cell Physiol* 2003; 195.: 187-193. Gamper Ny cols.: IGF-1 up-regulates K<sup>+</sup> channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch* 2002; 443:625-634.
  51. Gamper Ny cols.: IGF-1 up-regulates K<sup>+</sup> channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Arch* 2002; 443:625-634.
  52. Annunziato Ly cols.: Modulation of ion channels by reactive oxygen and nitrogen species: a pathophysiological role in brain aging? *Neurobiol Aging* 2002; 23:819-834.
  53. Dirksen RT: Reactive oxygen/nitrogen species and the aged brain: radical impact of ion channel function. *Neurobiol Aging* 2002; 23:837-839.
  54. Foster TCy cols.: Calcium dysregulation in the aging brain. *Neuroscientist* 2002; 8:297-301.
  55. Grounds MD: Reasons for the degeneration of ageing skeletal muscle: a central role for IGF-1 signalling. *Biogerontology* 2002; 3:9-24.
  56. Morley JE: Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001; 17:660-663.