

Artículo

Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa

D. Cardona

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Resumen

La anorexia es uno de los síntomas más comunes en los enfermos con cáncer avanzado y se manifiesta con pérdida de apetito por saciedad. Por otro lado, la caquexia se describe en aquellos enfermos con pérdida de peso involuntaria. El proceso canceroso produce un desequilibrio en el balance energético al disminuir la ingesta y aumentar el catabolismo, produciéndose un balance netamente negativo. Se observan diferentes factores que determinan a la caquexia, desde los desequilibrios metabólicos producidos tanto por los productos tumorales como las alteraciones endocrinas o la respuesta inflamatoria producida por las citoquinas, todo ello conlleva a un incremento de la lipólisis, pérdida de proteína muscular y anorexia. Además las causas de la anorexia son múltiples desde el tratamiento con citostáticos, radioterapia o inmunoterapia donde pueden producir diferentes grados de náuseas, vómitos, diarreas y al mismo tiempo contribuyen a alterar las percepciones en el sabor y el olor, a la obstrucción del aparato digestivo, dolor, depresión, constipación... A partir de los conocimientos de los diferentes mecanismos que producen el síndrome anorexia-caquexia se han estudiado además de las dietas hipercalóricas de nutrición artificial con éxito relativo, una variedad de fármacos que fueran positivos a la ganancia de apetito como son los progestágenos, corticosteroides y con menor evidencia clínica los cannabinoides, ciprohepatidina, mirtazapina (antidepresivo) y la olanzapina (antipsicótico). Otros, se han estudiado por su efecto antiinflamatorio debido a su acción anticitoquinas como son la melatonina, ácidos polinsaturados omega-3, pentoxifilina y talidomida, excepto los segundos aún son escasos los datos clínicos para su utilización diaria. Otro tanto pasa con los fármacos anabolizantes derivados de la testosterona o los inhibidores metabólicos como el sulfato de hidracina. Sin duda alguna los progestágenos sobre todo el megestrol y los corticosteroides serán de primera línea de elección en el síndrome de anorexia-caquexia por incrementar el apetito y el primero el peso y repercutir en la mejoría de la calidad de vida y de confort en los enfermos con cáncer avanzado.

(Nutr Hosp 2006, 21:17-26)

Palabras clave: *Anorexia. Caquexia. Antiinflamatorio. Cáncer avanzado.*

Correspondencia: D. Cardona.
Servicio de Farmacia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CANCER ANOREXIA-CACHEXIA

Abstract

Anorexia is one of the most common symptoms of patients with advanced cancer and it presents as loss of appetite due to satiety. On the other hand, cachexia is described in those patients with unwanted weight loss. Cancerous processes produce an energy unbalance by decreased food intake and increased catabolism, resulting in a clearly negative balance.

Several factors determining cachexia are observed, from metabolic unbalances produced by tumoral products and endocrine impairments or the inflammatory response produced by cytokines, all of them leading to higher lipolysis, loss of muscle protein, and anorexia.

Besides, causes of anorexia are multiple, from chemotherapy agents, radiotherapy, or immunotherapy, which may produce different degrees of nausea, vomiting, diarrhea, and also leading to impairments of taste and smell, to obstruction of the digestive tract, pain, depression, constipation, etc.

From the knowledge of the different mechanisms producing the anorexia-cachexia syndrome, hypercaloric diets for artificial nutrition have been studied with varying success, and different drugs with a positive effect on appetite gain such as progestogens, steroids, and with lesser clinical evidence cannabinoids, cyproheptadine, mirtazapine (antidepressant), and olanzapine (antipsychotic). Other drugs have been studied because of their anti-inflammatory properties, anti-cytokine, such as melatonin, polyunsaturated omega-3 fatty acids, pentoxifylline, and thalidomide; with the exception of the latter, clinical data are still scant for daily usage. Similarly happens with testosterone-derived anabolic drugs or with metabolism inhibitors such as hydrazine sulfate. With no doubt, progestogens, especially megestrol, and corticosteroids will be first-line therapies for anorexia-cachexia syndrome to stimulate the appetite and increase weight (megestrol), and have an effect on quality of life improvement and comfort in patients with advanced cancer.

(Nutr Hosp 2006, 21:17-26)

Key words: *Anorexia. Cachexia. Antiinflammatories. Advanced cancer.*

Introducción. Un recordatorio de la fisiopatología de la anorexia-caquexia

La prevalencia de la caquexia se incrementa del 50% al 80% antes de la muerte, siendo la causa de la misma en más del 20% de los pacientes¹.

Este síndrome también está asociado a otras patologías como en la insuficiencia cardíaca congestiva, SIDA y en otros procesos inflamatorios como en la artritis reumatoidea, enfermedades inflamatorias intestinales, fibrosis quística...

La caquexia se manifiesta por una pérdida importante del peso a partir principalmente de la disminución principalmente de la masa muscular esquelética y también la cardíaca debidas a un proceso de respuestas a la neoplasia. La respuesta clínica que podemos observar son: anorexia, astenia, náuseas, fatiga, malestar general y una disminución muy significativa de la ingesta. Su incidencia, varía según el tipo de tumor, así en el cáncer gastrointestinal es del 80% y del 60% en la neoplasia de pulmón. Además a nivel clínico implica una menor respuesta tanto a nivel quirúrgico (la mayoría de cirugías mayores-gastrectomía total, duodenopancretectomía.. y medianas como la hemilectomía derecha por neo de colon ascendente) y a la quimio/radioterapia, todo ello conlleva a una disminución de la calidad de vida del enfermo.

Para Argilés², la pérdida de ingesta que se observa en la anorexia, parece ser más una consecuencia de la caquexia debido que se puede desarrollar cuando la pérdida de peso ya ha aparecido.

El metabolismo de la caquexia se manifiesta en dos aspectos: el hipermetabolismo a causa de la presencia del tumor y que Bosaeus³ demuestra en 295 enfermos con neoplasias gastrointestinales avanzadas. Valora por

calorimetría indirecta y define como hipermetabolismo > 10% de las necesidades de calorías en reposo según Harris Benedict. Encuentra un 48,5% de enfermos hipermetabólicos, 15% normometabólicos y solo el 1,4% hipometabólicos. Por otro lado la malnutrición debida a la anorexia por disminución de la ingesta. Este balance energético negativo conlleva a la pérdida de peso ya citada. Últimamente se sugiere que la etiología de este hipermetabolismo y otras alteraciones del metabolismo son debidas a mismo tumor que altera la respuesta hormonal, neuropéptidos, citoquinas y neurotransmisores del mismo paciente.

En la figura 1, podemos observar los diferentes factores que contribuyen a la caquexia cancerosa.

Alteraciones metabólicas

Así las alteraciones metabólicas en los enfermos cancerosos son multifactoriales:

a) La formación del tumor en la producción de compuestos tumorales el Factor Inductor de Proteólisis (FIP), que es detectable en orina en pacientes con neoplasias gastrointestinales induciendo catabolismo del músculo esquelético mientras preserva la proteína visceral (albúmina) y también es responsable de las diferentes respuestas proinflamatorias que se observan en la caquexia⁵. El catabolismo observado en el tejido adiposo se atribuye al Factor Movilizador de Lípidos (FML) que estimula la lipólisis a través del ciclo intracelular del AMP, pero al mismo tiempo se ha observado en ratas la disminución del 26% catabolismo proteico⁶.

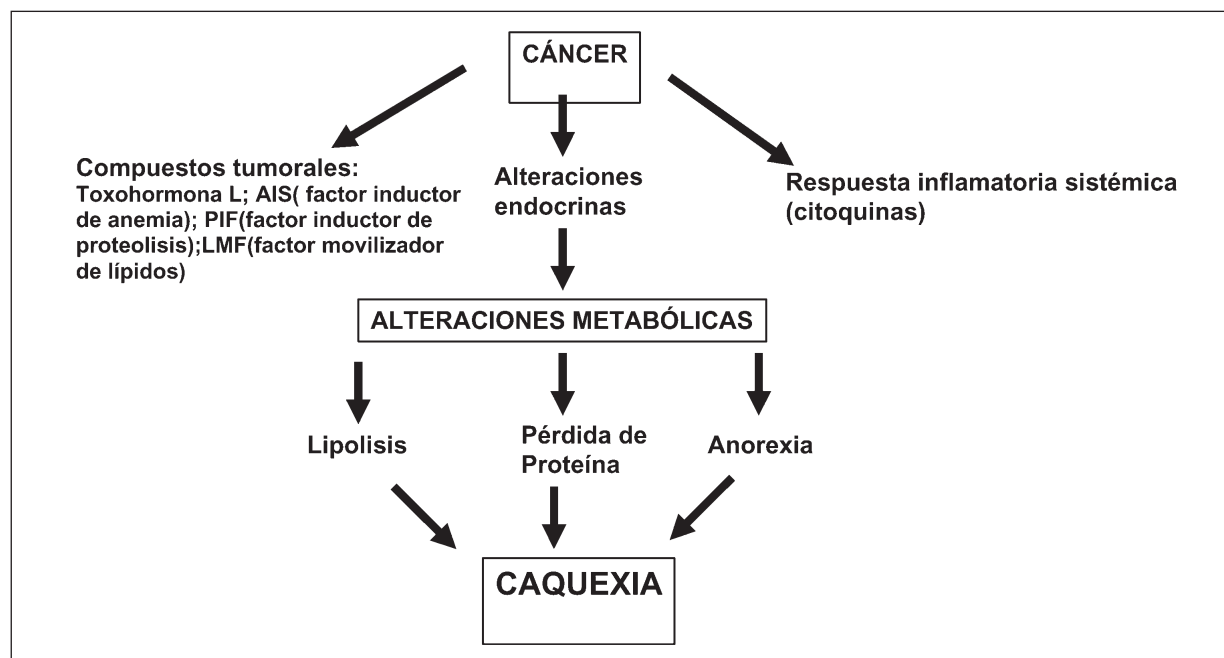


Fig. 1.—Diferentes factores que contribuyen a la caquexia neoplásica. Según Argilés⁴ JM: Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003.

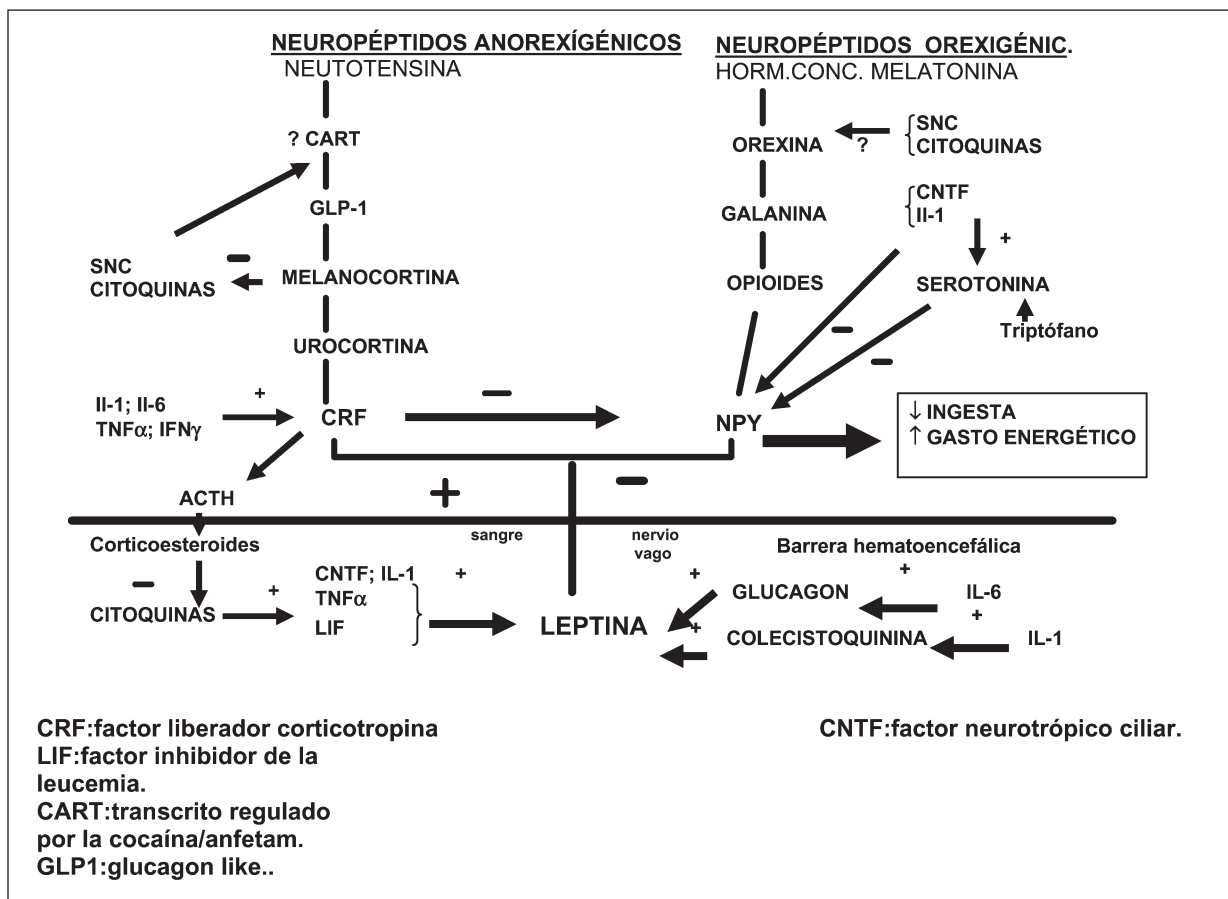


Fig. 2.—Interacciones en el circuito de neuropéptidos-hipotalámico. Según Inui A: *Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.

b) La respuesta inflamatoria sistémica a causa de las citoquinas.

Una de las principales responsables del proceso de pérdida de peso en los enfermos cancerosos. Son proinflamatorias principalmente las interleuquinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 y IL-8), el tumor necrosis factor (TNF α) y el Interferón γ (IFN- γ) ya que incrementan el factor liberador de corticotropina mediador principal en la respuesta (CRF) que activa las señales anorexígenas del hipotálamo y en una segunda línea también activan la actividad anorexígena debido a los altos niveles de leptina en el cerebro. Como se sabe la leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo y es un regulador del peso, así en el ayuno se observa que hay una relación entre la pérdida de masa grasa con la disminución de los niveles de leptina en el cerebro.

También las citoquinas proinflamatorias, interfieren en la respuesta del neuropéptido Y (sintetizado en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo) y que forma parte de la cascada de señales orexigénicas, estimulantes de la ingesta, que actúan a nivel del hipotálamo y que se activan frente a la caída de los niveles de leptina. Esta cascada también incluye la hormona concentradora de melatonina, orexina, galanina, opioides (fig. 2).

Otro neuropéptido, la serotonina que en condiciones normales controla la saciedad, y que su concentración en el cerebro depende del triptófano (aminoácido precursor). En los enfermos con cáncer se observa un incremento tanto la IL-1 como el factor neurotrópico ciliar (FNC) que aumentan la concentración cerebral de serotonina y negativizan la respuesta del neuropéptido Y.

Respuesta del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas frente a la presencia tumoral.

Una variedad de cambios en el metabolismo se han descrito en los enfermos con cáncer. A nivel del metabolismo de los hidratos de carbono, los tumores sólidos producen cantidades importantes de lactato que se convierten en glucosa por el ciclo de Cori parcialmente responsable del incremento del gasto energético⁶. También se observa una resistencia periférica a la insulina a causa del proceso proinflamatorio de las citoquinas.

El metabolismo proteico responde con una mayor degradación de proteína muscular esquelética para producir glucosa por el ciclo de la alanina y utilizando los aminoácidos ramificados. La pérdida de masa muscu-

Tabla I
Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa
 Según Mattox¹¹ TW: *Nutrition in Clinical Practice* 2005; 20:400-410

1. *Estimulantes del apetito (orexígenos)*
 - Progestágenos
 - Medroxiprogesterona[§]
 - Acetato de Megestrol[§]
 - Corticosteroides
 - Dexametaxona[§]
 - Metilprednisolona[§]
 - Prednisolona[§]
 - Cannabinoides
 - Dronabinol*
 - Ciproheptadina*
 - Antidepresivos
 - Mirtazapina. Antidepresivo tricíclico[‡]
 - Antisicótico atípico
 - Olanzapina Neuroléptico[‡]
2. *Anticitoquinas*
 - Melatonina*
 - Ácidos eicosapentanoico (EPA) o Docosahexaenoico (DHA)[‡]
 - Pentoxifilina[‡]
 - Talidomida*
3. *Anabolizantes. Derivados de la testosterona*
 - Fluoximesterona[‡]
 - Nandrolona decanoato[‡]
 - Oxandrolona[‡]
4. *Inhibidores metabólicos.*
 - Sulfato de hidracina[‡]

* Efectos controvertidos en el aumento del apetito en enfermos cancerosos. Acción de segunda línea de tratamiento. Algunos en esta categoría se han utilizado solo investigacionalmente.

[‡] Poco o ningún efecto positivo en el aumento del apetito en enfermos cancerosos. No recomendado como agente orexigénico.

[§] No investigado con trabajos randomizados en el efecto de ganancia en el apetito en enfermos cancerosos.

[‡] Fármacos orexigénicos de primera línea.

lar esquelética va relacionada con la presencia en el suero del factor inductor de proteólisis (FIP) que es capaz de inducir la degradación proteica y al mismo tiempo inhibir la síntesis proteica y activa la vía proteolítica ubiquitina-proteasoma. Esta vía en condiciones normales esta activada por los corticoesteroides y la hormona tiroidea y inhibida por la insulina.

En la composición corporal, la reserva de grasas son casi el 90% de energía. En la caquexia cancerosa observamos un incremento de la lipólisis por disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (inhibida por las citoquinas) del tejido blanco adiposo que conduce a un aumento de los triacilglicérolos circulantes, así se observa hipertrigliceridemia, incremento de la secreción hepática de VLDL. Además, el factor movilizador de lípidos (FML) incrementa la pérdida de masa grasa y incrementa el gasto energético.

Como muy bien define Argilés², todos estos desajustes metabólicos se creía que eran causados por algún factor segregado por el tumor o por la competencia

entre las células del tumor y las del paciente pero parece ser que estos factores proceden en mayor parte del paciente en respuesta al crecimiento tumor.

Tratamiento farmacológico en la caquexia

Sin duda según Inui⁷, el mejor tratamiento para resolver la caquexia cancerosa es curar el cáncer, pero desafortunadamente esta situación no es propia en enfermos con cáncer avanzado. Otra opción es incrementar la ingesta oral o artificial e inhibir la pérdida muscular y lipídica a partir de diversos tratamientos farmacológicos. Antes que nada se ha de resolver la causa de la reducción de la ingesta como la náuseas, vómitos que estn relacionadas directamente con el tratamiento quimio/radioterapia como son la mucositis, obstrucción gastrointestinales, diarreas... La finalidad del tratamiento farmacológico es mejorar la calidad de vida y para muchos pacientes indirectamente mejora el apetito y la ingesta oral.

A pesar que la nutrición artificial hipercalórica no consta como tratamiento farmacológico es una primera opción en los enfermos con cáncer avanzado. Liviano⁸ publicó una guía para este tipo de enfermos y citaba que el soporte nutricional artificial no estaba indicado en los enfermos terminales ni en aquellos que no se quería seguir con el tratamiento antineoplásico. Hay algunos estudios^{9,10} que incluso no indican la nutrición parenteral en combinación con la quimioterapia/radioterapia.

Hay diferentes clasificaciones para explicar los fármacos que se utilizan para la caquexia, así Inui⁷ (fig. 3) los clasifica a partir de que la respuesta frente a la caquexia sea el adecuado y cita de primera línea: progestágenos (megestrol y medroxiprogesterona) y los corticoesteroides. De segunda línea: ciproheptadina y otros fármacos antiserotonérgicos; aminoácidos de cadena ramificada; procinéticos; ácido eicosapentanoico (EPA); cannabinoides y 5'-deoxi-5-fluorouridina. Y como fármacos emergentes: melatonina; talidomida, β_2 agonistas y AINES y finaliza con un grupo de "otros" con la pantoxifilina; sulfato de hidracina y anabolizantes.

Una buena clasificación es la que sigue Mattox¹¹ a partir de su mecanismo de acción (tabla I) donde también define los progestágenos y corticosteroides como fármacos de primera línea de tratamiento. También Mattox nos propone que características ideales debe cumplir un agente orexigénico (tabla II).

Tabla II
Características ideales de un fármaco orexigénico

1. Que se observe un efecto positivo en el incremento del apetito.
2. Que el aumento de peso repercuta en la masa muscular y no en la retención de agua.
3. Que se observen los mínimos efectos adversos.
4. Que no interfieran o que tengan un efecto mínimo en el tratamiento tumoral.
5. Ganancia en la calidad de vida.

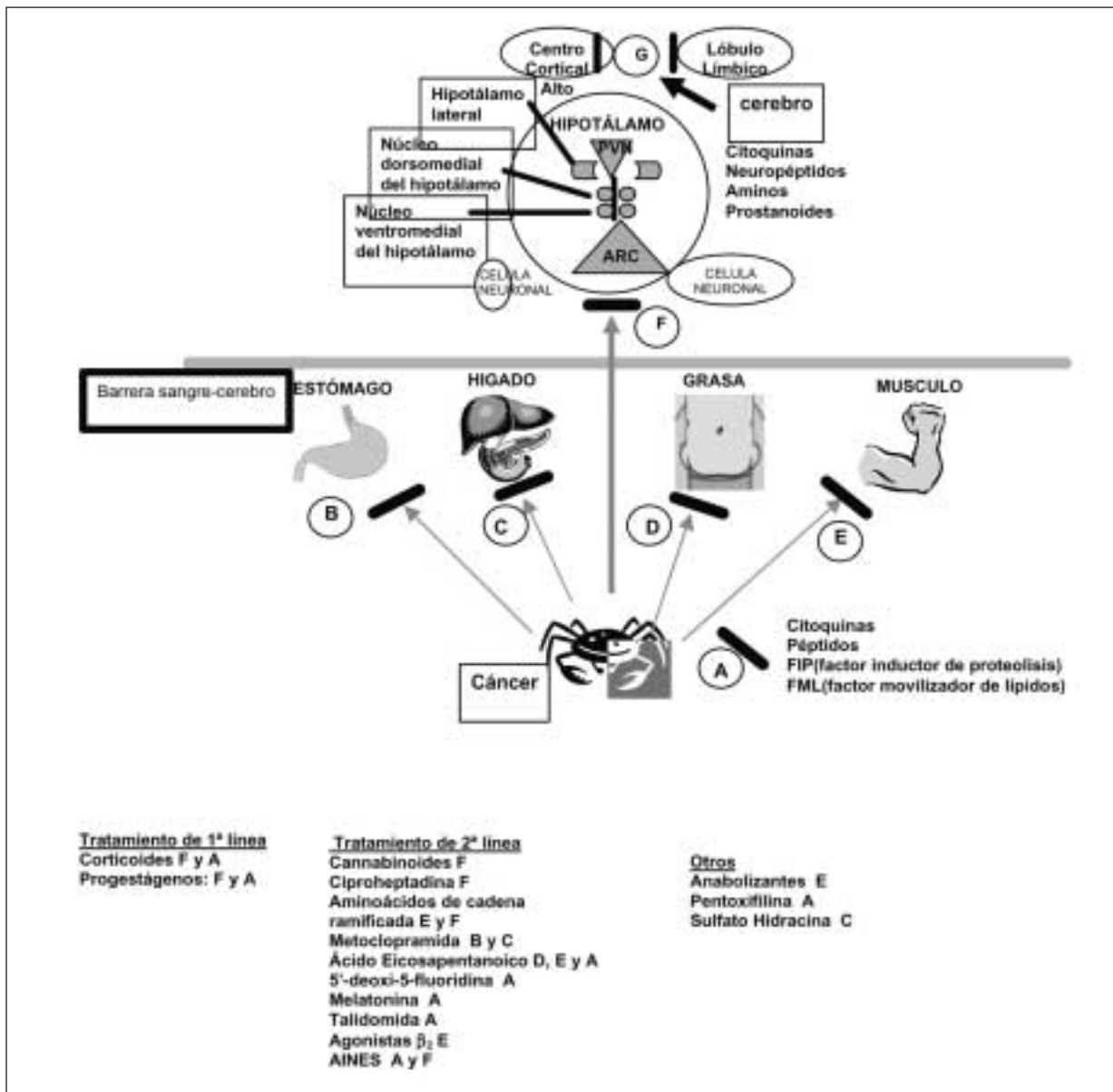


Fig. 3.—Lugares de acción de los fármacos anticaquéticos. Según Inui⁷.

En la figura 3, Inui⁷ nos informa los posibles lugares de acción de cada fármaco anticaquético.

Estimulantes del apetito

Progestágenos

Es el grupo de fármacos de primera línea en el tratamiento de la caquexia tumoral y son los que han elaborado mas literatura tanto de acetato de megestrol como quizá en menor grado la medroxiprogesterona. Son fármacos sintéticos que se utilizaban en un principio en el tratamiento de las neoplasia hormona-dependientes y donde se observó una ganancia de peso y una estimula-

ción del apetito tanto en los enfermos que respondieron al tratamiento como los que no^{11,12}. Su mecanismo de acción no queda claro pero podría estar relacionado con la actividad de los corticosteroides ya que a nivel químico son similares a aquellos. Actúan induciendo el apetito vía estimulación del neuropéptido Y (neuropéptido orexigénico) en el hipotálamo, modulando los canales de calcio en el núcleo ventromedial hipotálamo (NVH) — conocido centro de la saciedad—. También inhiben la actividad de las citoquinas proinflamatorias como la iL-1; IL-6 y el TNF- α (estas disminuyen a nivel plasmático después del tratamiento con progestágenos).

Últimamente se han realizado dos importantes revisiones, uno, por Yavuzsen¹³ en 55 estudios controlados

y aleatorizados en el tratamiento de la anorexia en enfermos neoplásicos que han perdido peso y el segundo de Pascual¹⁴, 26 estudios controlados y aleatorizados y mucho más centrado en el papel del acetato de megestrol en el tratamiento del síndrome de la anorexia/caquexia de los enfermos oncológicos.

En el trabajo de Pascual, valora la seguridad y eficacia del acetato de megestrol en el síndrome de la caquexia-anorexia tanto en pacientes oncológicos como en SIDA y otras patologías. Incluye 26 estudios (n = 3.887 pacientes), a partir de Medline (1996 a marzo 2002), estudia comparando el megestrol oral con placebo; con otros orexígenos, diferentes dosis de Megestrol valora de 160 a 1.600 mg/día pero compara en el estudio estadístico < de 800 mg/d frente a > 800 mg/d.

En oncológicos se valoran 3.368 pacientes (86%), un 40% de pulmón; 23% de origen gastrointestinal, 7% de cabeza y cuello, 2% pancreáticos y un 26% en otros lugares.

SIDA 427 pacientes (11%) y 81 (2%), donde se incluyen 12 niños/niñas con fibrosis cística, geriátricos. Estudian: mejora del apetito, ganancia de peso, calidad de vida, efectos adversos y la retirada del estudio.

En el resultado de todos los estudios, todos mejoran de peso apetito, calidad de vida. En el subgrupo de enfermos oncológicos también mejoraron en el apetito [(RR2, 33 (95% CI 1, 52-3, 59)], ganancia de peso [(RR2, 16 (CI 95% 1,45-3,21)] y en mejoría de la calidad de vida [(RR 1, 81(CI 95% 1,13-2,89)]. En cuanto a la dosis, en el grupo oncológico era estadísticamente significativo a mayor dosis (> 800 mg/d) mayor aumento de peso [RR1, 65 (95% CI 1,00-2,73)]. El efecto adverso más frecuente en el grupo de megestrol es la impotencia en hombres, edemas en las extremidades inferiores, trombosis venosa profunda e intolerancia gastrointestinal.

En la revisión de Yavuzsen, estudia 55 estudios donde se utilizan fármacos para el tratamiento del síndrome de la anorexia/caquexia. Revisa el Medline 1966 a octubre 2004. Divide por grupos farmacológicos: progestágenos 29 estudios (4.139 pacientes), 23 estudios son de acetato de megestrol (3.436 pacientes) y solo 6 (703 pacientes) de acetato de medroxiprogesterona.

Encuentra:

- El acetato de megestrol mejor que el placebo en la ganancia de peso, apetito y calidad de vida.
- Discusión en la dosis. 1 trabajo observa que altas dosis 1.200 mg/d no es mejor que 800 mg/d. En otro trabajo, la dosis óptima está entre 480-800 mg/d y en cuatro trabajos comparando altas y bajas dosis, las primeras se observa ganancia de peso sin estímulo de apetito. Un trabajo que el megestrol era mejor que el dronabinol (cannabinóide) ya que un derivado de la testosterona como es la fluoximesterona en el apetito. El acetato de megestrol es equivalente a los corticosteroides en

la estimulación del apetito. En otro estudio, el megestrol es mejor en menor pérdida de peso y aumento del apetito que la cisaprida.

- La medroxiprogesterona a dosis entre 300-1.200 mg/d. Se observa que a altas dosis es mejor que el placebo en aumento del apetito y aumento de peso. A dosis de 300 mg/d solo mejora el apetito.

Los efectos adversos ya citados anteriormente en los progestágenos debemos añadir: hiperglicemia, hipertensión. Sangrado uterino, supresión en insuficiencia adrenal (si el fármaco es interrumpido bruscamente).

La Federación Nacional Francesa de Centros de Cáncer¹⁵, revisó los fármacos de los estimulantes del apetito y para el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona recomiendan un nivel B de evidencia. En cuando la dosis, el primero, a dosis bajas (160 mg/d) y altas dosis 1.200 continúan con evidencia B, mientras que a las dosis media de 480 mg/d recomiendan una evidencia C.

Corticoesteroides

El mecanismo de acción de los corticoesteroides en el apetito incluye la inhibición de la síntesis de las proteínas proinflamatorias IL-1 y TNF α que disminuyen la ingesta y también actúan sobre los mediadores anorexígenos como la leptina, el factor de liberación de la corticotropina y la serotonina (fig. 3). Por último, incrementan los niveles del neuropéptido Y que es responsable del aumento de apetito.

La duración de la acción del apetito y bienestar general (disminuye las náuseas y mejora la astenia) es limitante máximo a 4 semanas. Sus efectos adversos como la osteoporosis, debilidad, delirio e inmusupresión a primado más la utilización de los progestágenos en el enfermo de cáncer avanzado. Las pautas de dosificación son: prednisolona —acción intermedia—: 5 mg/8 h oral y dexametasona —acción de larga duración—: 3-6 mg/día oral. Mejor administrar una sola dosis por la mañana y si es cada 12 horas después del desayuno y comida ya que disminuye el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y al mismo tiempo se evita insomnio. La metilprednisolona (Solu Moderin®, Urbason®) a 125 mg/dIM, mejora la calidad de vida.

Loprinzi¹⁶, en un estudio aleatorizado de 495 enfermos, donde compara en enfermos con neoplasia de pulmón (40%), gastrointestinales (36%) y otras neoplasias (24%) y que no son candidatos a quimio/radioterapia, a recibir durante como mínimo 1 mes: acetato de megestrol: 800 mg/d o dexametasona 0,75 mg/12 h o fluoximesterona (derivado de la testosterona), 10 mg/12 h oral. Finalizan el estudio 348 enfermos. Valoran: ganancia de peso, incremento del apetito, efectos adversos y calidad de vida. Mientras que se observa un mayor estímulo en el apetito en el megestrol frente a la fluoximesterona y no se observan diferencias entre el progestágeno y la dexametasona, en la ganancia de peso no hay diferencia

significativa al comparar los tres, si que en el grupo del megestrol se observa un mayor número de pacientes que incrementan su peso > 10%. En los efectos adversos, en el grupo de la dexametasona, el número era importante con diferencia significativas al compararlo con el megestrol. No diferencia significativa entre los tres grupos en la calidad de vida.

Ácidos grasos omega 3. Eicosapentaenoico (EPA) y Docosahexaenoico (DHA)

Inhiben la lipólisis y la degradación de la proteína muscular a partir de la inhibición del factor inductor de la proteólisis. Barber¹⁷, 20 enfermos con irreseccable neoplasia de páncreas que habían perdido 2,9 kg/mes reciben durante 7 semanas, 2 brics/día (310 cal, 16,1 g proteínas y 1,09 g EPA). A las tres semanas se observó una ganancia media de 1 kg ($p = 0,024$) y a las 7 semanas ganancia media de 2 kg ($p = 0,002$). Bruera¹⁸ aleatorizó 91 pacientes con cáncer metastásico a recibir 18 cápsulas /día que contenían 1 g de aceite de oliva + 180 mg de EPA, 120 mg de DHA y 1 mg d vitamina E. frente al grupo placebo 1 g de aceite de oliva. Se observa apetito, bienestar, náuseas, fatiga al tiempo 0 y a los 14 días. 16 pacientes finalizaron el estudio tomando una media diaria de 1,8 g EPA + 1,2 g DHA. No diferencias significativas en el apetito y cambios de peso. Fearon¹⁹, también en pacientes con cáncer pancreático avanzado y con pérdidas medias de 3,3 kg/mes, aleatoriza además de la ingesta normal en dos grupos, grupo 1 recibe 2 brics/d (620 kcal, 32 g de proteínas; 2,2 g EPA y vitaminas AE yC y en grupo 2: dieta isocalórica e isonitrogenada. Promedio de brics admitidos por los enfermos es de 1,4/d. Se valora a las 8 semanas la ganancia de peso y la calidad de vida. Se observa una pérdida de peso en los dos grupos de 0,25 y 0,37 kg/mes respectivamente, sin diferencia significativa. Tampoco se observó diferencias en la calidad de vida en ambos grupos.

Un trabajo del grupo North Central Cancer treatment²⁰, 481 enfermos con todo tipo de neoplasias avanzadas excepto los tumores hormona dependientes (cerebro, ovario, mama, próstata y endometrio) fueron aleatorizados a recibir suplementos de EPA (1,09 g/2 veces/día) más placebo; Acetato de megestrol suspensión 600 mg/día más una dieta isocalórica e isonitrogenada administrada dos veces al día. Se valora a los 3 meses. Los resultados de la ganancia de peso de miden a partir de un aumento del 10%. El megestrol solo fue superior al grupo EPA y a la combinación de ambos (18% frente 6% y 11% respectivamente), pero es importante resaltar que entre el 55% y 63% de todos los pacientes en cada grupo no ganaron peso. En el apartado de aumento del apetito supervivencia y calidad de vida, no se observaron diferencias entre grupos.

Tampoco un trabajo realizado por Persson²¹ en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado observa grandes ganancias de peso al comparar ácidos grasos omega 3 y melatonina. 24 pacientes eran aleatorizados a

recibir 30 ml/d de una emulsión que contiene 4,9 g EPA y 3,2 g de DHA o melatonina 18 mg/d oral, valora cambios bioquímicos, citoquinas plasmáticas y cambios de peso. Duración 4 semanas. Observa estabilización del peso en el 38% de los pacientes que reciben ácidos grasos omega-3 frente un 27% de los de melatonina.

Cannabinoides

La marihuana y sus derivados han demostrado la estimulación al apetito, la ganancia de peso en personas sanas y sobre todo su efecto antiemético en aquellos pacientes con quimioterapia. El mecanismo de la posible ganancia de peso en cancerosos no está claro puede ser que inhiba la secreción de IL-1 o las prostaglandinas. Los efectos adversos son : euforia, empeoramiento de las funciones conictivas, vértigos, somnolencia. El dronabinol es el ingrediente activo y responsable de estos efectos.

La mayoría de trabajos en la caquexia se han desarrollado en el SIDA. Nelson²² abrió las esperanzas de la utilización del dronabinol (2,5 mg/8 h oral) en un estudio en fase II en 19 enfermos cáncer avanzado con caquexia, observa un aumento del apetito del 68% de los pacientes.

Recientemente se ha analizado el papel del dronabinol en el tratamiento de la caquexia tumoral comparándolo con el megestrol²³ mayoritariamente neoplasias de pulmón y gastrointestinales. 485 enfermos son aleatorizados a recibir 800 mg/d de megestrol suspensión ó dronabinol 2,5 mg/12 h oral o ambos a las mismas dosis. Valoran el cambio de peso mensual, apetito, episodios de náuseas y vómitos, efectos adversos y calidad de vida. Eran incluidos los que seguían tratamiento radio/quimioterapia. Al mes solo cumplieron el tratamiento el 63% de los pacientes. Observan: grupo de megestrol un 75% ganaron peso por solo el 49% del grupo de dronabinol ($p = 0,0001$) y en el apetito 11% megestrol frente 3% dronabinol ($p = 0,02$), la combinación de ambos no se observaron diferencias significativas. También en la calidad de vida con el grupo de megestrol. Efectos adversos eran similares en los tres grupos. El grupo francés sobre recomendaciones para el uso de estimulantes del apetito¹⁵ da una evidencia C.

Ciproheptadina y fármacos antiserotonérgicos

La serotonina y el triptófano como fuente de la misma inhiben la acción orexigénica del neuropéptido Y (fig. 2). La ciproheptadina es un antiserotonérgico con propiedades antihiastamínicas. Un estudio aleatorizado, a doble ciego, placebo frente a control en pacientes con cáncer avanzado²⁴ y administrando 8 mg/8 h oral no se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso al contrario se observó un deterioro en el peso en ambos grupos. La evidencia clínica¹⁵ es C.

Los receptores antagonistas de 5HT₃ como los antieméticos ondansetron y granisetron mejoran el apetito y previenen la caída de peso.

Melatonina

La melatonina es una hormona endógena producida por la glándula pineal y que se utiliza para desordenes del sueño. Su mecanismo de acción en la caquexia cancerosa es la inhibición de la TNF α . Un solo trabajo de Lissoni²⁵, enfermos con cáncer avanzado que no responden al primer ciclo de quimioterapia, se aleatorizan a recibir 20 mg/día de melatonina oral durante 2 meses. En 1.440 enfermos, los que reciben melatonina se observan menor astenia, anorexia y caquexia que los que no la reciben. No citan ningún resultado sobre la evolución del peso y apetito. Si que la respuesta parcial a la enfermedad es superior el grupo de melatonina. Sorprendentemente con solo dos estudios, el grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito¹⁵ le otorga una evidencia B2.

Talidomida

Las primeras indicaciones fueron como sedante y antiinflamatorio. Se abandonó su utilización por sus efectos teratogénicos. Inhibe el TNF α en enfermos con cáncer, SIDA y otras enfermedades. En cuidados paliativos²⁶ actualmente se utiliza además del síndrome de caquexia-anorexia, náuseas crónicas, insomnio, fiebre de origen neoplásico, angiogénesis y dolor. Dos trabajos, el primero²⁷ en 11 enfermos con neoplasia de esófago irresecable y no obstrucción total y que son candidatos a colocar una prótesis esofágica por obstrucción o tratamiento con láser, después de las dos primeras semanas con dieta líquida isocalórica se siguen dos más con talidomida 200 mg/d y la misma dieta líquida. Las pérdidas de peso en las dos primeras semanas fue de un promedio de 1,43 kg mientras que en la cuarta semana (con talidomida) ganaron un promedio de 1,43 kg. En el segundo estudio Bruera²⁸, 72 enfermos con cáncer avanzado se les administra talidomida 100 mg/día por la noche) por un periodo de diez días. Se observa mejora en los diferentes parámetros estudiados como el insomnio, las náuseas, inquietud y al mismo tiempo también mejora el apetito y el bienestar.

Anabolizantes

Son derivados de la testosterona: fluoximesterona, nandrolona decanoato y oxandrolona. Los anabolizantes incrementan la masa muscular en personas sanas. No se conocen sus efectos sobre las citoquinas pero se quiere utilizar su efecto de estímulo de masa muscular para equilibrar las pérdidas musculares. Se ha utilizado principalmente en SIDA. Se han estudiado en 57 pacientes neoplasia de pulmón no resecable²⁹.

Se administran 200 mg de nandrolona decanoato, 1 ampolla IM por semana durante 4 semanas. Observan menor pérdida de peso en el grupo de la nandrolona que el grupo control ($0,21 \pm 0,18$) frente ($0,8 \pm 0,15$ kg). No citan el efecto sobre el apetito.

Un trabajo más reciente ya comentado¹⁶ que se compara la utilización del megestrol, dexametasona y fluoximesterona en enfermos con cáncer avanzado (un 75% pulmón y gastrointestinal) que reciben megestrol 800 mg/d; dexametasona 0,75 mg/12 h oral y fluoximesterona 10 mg/12 h oral. Estudian los cambios de peso, apetito y efectos adversos. La fluoximesterona no mejora ni en la ganancia de peso ni en el apetito cuando se compara con los otros dos fármacos.

Fármacos procinéticos

La mayoría de enfermos con cáncer avanzado se observa un incremento de la gastroparesia y por ello aumento de las náuseas, saciedad y constipación, todo ello conlleva a disminución de la ingesta. La metoclopramida 10 mg oral, diez minutos antes de las comidas mejora la tolerancia a la dieta la pauta también es importante. Bruera³⁰, compara metoclopramida oral 40 mg/12 h frente a placebo en un ensayo cruzado se inicia por un período de 4 días a partir del 5º día se cambia tratamiento. Observa mejoría en los episodios de náusea pero no en el incremento del apetito. No efectos adversos de la metoclopramida (extrapiramidales) por su condición de antidopaminérgico. El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito¹⁵ lo clasifica como evidencia C.

Aminoácidos ramificados

La proteólisis muscular es una de las causas de desnutrición en los enfermos con cáncer avanzado y también es conocida la acción de los aminoácidos ramificados como ahorradores de proteína actuando como "fuel" en las situaciones de proteólisis. Por otro lado los aminoácidos ramificados compiten con el triptófano que es un precursor de la serotonina. Cangiano³¹ 28 enfermos anoréxicos, no pérdida de peso importante y candidatos a cirugía para resección del tumor. 15 pacientes reciben 4,8 g/8 h de aminoácidos ramificados y 13 placebo (glicina). La incidencia de anorexia disminuye de 100% al 45% de los pacientes mientras en el grupo placebo del 100% pasan al 84%.

Fármacos sin una evidencia clara frente a la caquexia cancerosa

Pantoxifilina

Es un derivado de la metilxantina, tiene propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la fosfo-

diesterasa y actividad anti TNF α . Un trabajo a doble ciego placebo frente a control en enfermos de cáncer con caquexia o pérdida de peso, aleatorizan a recibir pentoxifilina 400 mg/8 h oral o placebo. No se observaron ni ganancias de peso ni de apetito en los dos grupos³². El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito¹⁵ lo clasifica como evidencia C.

Sulfato de Hidracina

Inhibe la gluconeogénesis hepática. Al interrumpir el ciclo de Cori deberían normalizarse algunos aspectos del metabolismo de los hidratos de carbono. Tres estudios randomizados placebo-control no se observa beneficio ni en la ganancia de peso ni en el apetito³³⁻³⁵. El grupo francés sobre la evidencia de los estimulantes del apetito¹⁵ sentencia que no debe usarse en la caquexia cancerosa.

A modo de conclusión

Se han realizado numerosos trabajos para evaluar la eficacia de fármacos que estimulen el apetito y aumenten el peso de los pacientes. Sin duda los progestágenos acetato de megestrol y la medroxi-progestrona han demostrado una evidencia B después de dos trabajos de meta-análisis y diferentes trabajos randomizados, controlados. En cuando a la dosis adecuada, en el megestrol son 480-500 mg/d en forma de solución Maygace altas dosis[®] Megostat alta dosis[®] o 160 mg comprimidos o sobres/8 h. Borea[®] Maygace[®] Altas dosis 1.200 mg/día no aporta incremento del apetito pero sí de peso el problema es que y aumentan los efectos adversos. La medroxi-progestrona, Progevera 250[®] la dosis donde se ha observado un incremento del apetito y ganancia de peso es entre 300-1.200 mg/d. También hay un estudio que a dosis bajas 300 mg/d, mejora el apetito pero no se observa ganancia de peso. El efecto adverso más importante es la impotencia en hombres, edema de las extremidades inferiores y la trombosis venosa profunda.

Los corticoesteroides son también de primera línea en el tratamiento de la caquexia cancerosa, sus efectos beneficiosos en la ganancia de peso, apetito y bienestar, es en las primeras 4 semanas después bajan los efectos. Los efectos adversos más importantes son la debilidad muscular, Cushing, astenia, osteoporosis... Es importante utilizar un corticosteroide de acción intermedia para disminuir la acción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, así mejor prednisolona, Estilisona[®] 5 mg/8 h oral frente a la Dexametasona Fortecortin[®] 3-6 mg/día oral. Metilprednisolona, Solu Moderin[®] acción intermedia, 125 mg/d IM.

El dronabinol, ácidos grasos omega-3 (EPA-DHA), melatonina, talidomida, nandrolona (Deca Durabolin[®], pentoxifilina (Elorgan[®]), aminoácidos ramificados, no se observan evidencias de justificar de rutina para estimular el apetito a pesar que los ácidos grasos omega-3

han demostrado un mantenimiento y ganancia moderada de peso en la neoplasia de páncreas. La ciproheptadina (Periactin[®]) tiene una acción moderada en el estímulo del apetito pero lo limita sus efectos adversos.

La metoclopramida es efectiva como procinético frente a las náuseas, y en la saciedad precoz, esto puede conllevar a una mayor ingesta, pero no es un estimulante directo del apetito. El Sulfato de Hidracina no debería utilizarse por su ineffectividad como estimulante del apetito.

Referencias

1. Bruera E: ABC of palliative care. Anorexia/cachexia and nutrition. *BMJ* 1997; 315:1219-22.
2. Argilés JM, Busquets S, López FJ: Trastornos nutricionales: fisiopatología. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Editores: García Candela C y A. Sastre. Ed. You&Us SA, Madrid, 2004, págs. 57-69.
3. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K: Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002; 132 (Supl. 11):3465S-3466S.
4. Argilés JM, Busquets S, López FJ: Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:401-406.
5. Tisdale MJ: Biochemical mechanism of cellular catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:401-405.
6. Islam-Ali BS, Tisdale MJ: Effect of a tumor-produced lipid-mobilizing factor on protein synthesis and degradation. *Br J Cancer* 2001; 84:1648-1655.
7. Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
8. Laviano A, Meguid MM: Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12:358-371.
9. Body JJ: Metabolic sequelae of cancers (excluding bone marrow transplantation) *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2:339-344.
10. Body JJ: The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:255-260.
11. de las Peñas R, Sorribes P: Tratamiento farmacológico de la anorexia y caquexia neoplásicas. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Editores: García Candela C y Sastre A. Ed. You&Us SA, Madrid, 2004. p. 213-222.
12. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C: Managing cancer-related anorexia/caquexia. *Drugs* 2001; 61(4):499-514.
13. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R: Systematic review of the treatment of cancer associated anorexia and weight loss. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8500-8511.
14. Pascual A, Roqué M, Urrutia G, Berestein EG, Almenar B, Balcells M, Herdman M: Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 27:360-369.
15. Desport JD, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, Bachmann P, Béal J, Benamouzig R y cols.: Standards, options and recommendations for the use appetite stimulants in oncology (2000). *British Journal of Cancer* 2003; 89(Supl.): S98-S100.
16. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA y cols.: randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of canceranorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17:3299-3306.
17. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH: The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1999; 81:80-86.
18. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, Baracos V: Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:129-1343.

19. Fearon KHC, Von Meyenfeld MF, Mosses AGW y cols.: Effect of protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-1486.
20. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi ChL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, y cols.: An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer associated wasting: a North Central Cancer treatment group and National Cancer Institute of Canada Collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004; 22:2469-2476.
21. Persson C, Glimelius B, Rönnelid J, Nygren P: Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition* 2005; 21:170-178.
22. Nelson K, Walsh D, Deeter P y cols.: A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10:14-18.
23. Jatoi A, Windschiti HE, Loprinzi ChL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer associated anorexia: a North Central Cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):567-573.
24. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ y cols.: A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/o cachexia. *Cancer* 1990; 65:2657-2662.
25. Lissoni P: Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care cancer* 2002; 10:110-116.
26. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E: Potential novel uses of thalidomide. *Drugs* 2000; 60(2):273-292.
27. Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT y cols.: Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:677-682.
28. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J: Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Annals of Oncology* 1999; 10:837-859.
29. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I y cols.: Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58:183-186.
30. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A: A double blind, crossover study of controlled release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 19(6):427-435.
31. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, Rossi-Fanelli F: Effects of administration of oral branched chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88:550-552.
32. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA y cols.: Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2856-2859.
33. Kosty MP, Fleishman SB, Herndon JE y cols.: CisPlatin, vinblastina and hydrazine sulfate in advanced, non small cell lung cancer: a randomized placebo -controlled, double blind phase III study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1994; 12:1113-1120.
34. Loprinzi CL, Kuross AS, O'Fallon JR y cols.: Randomized placebo controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1121-1125.
35. Lopreznzi CL, Goldberg RM, Su JQ y cols.: Placebo controlled trial of hydrazine sulfaye in patients with newly diagnosed non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1126-1129.