

# Tratamiento farmacológico de la anorexia y caquexia neoplásicas

R. de las Peñas\* y P. Sorribes\*\*

\*Jefe de Sección. Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón. Castellón

\*\*Unidad de Dietética. Hospital Provincial de Castellón. Castellón

## RESUMEN

*El síndrome de anorexia-caquexia tumoral está presente en la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado, participando de forma directa o indirecta en la muerte en los mismos. Conforme se han ido desarrollando líneas de trabajo que intentan analizar los factores patogénicos del síndrome de caquexia tumoral, se han originado diversas aproximaciones terapéuticas farmacológicas. En la actualidad, la anorexia y la caquexia, junto con el dolor, constituyen las manifestaciones de la enfermedad neoplásica avanzada que disponen de un mayor número de armas terapéuticas. Existen fármacos cuya utilidad en el tratamiento de la caquexia tumoral ha sido contrastada en estudios bien diseñados, entre ellos los fármacos procinéticos, los esteroides y los progestágenos. Otros, como los derivados de los cannabinoides y algunos fármacos que actúan a nivel del sistema de las citoquinas, tienen una utilidad más limitada pues aún son escasos los datos que avalan su uso en la clínica diaria. La prescripción de los diversos fármacos en el contexto de la caquexia tumoral mediante una guía clínica razonada en función de la sintomatología predominante y variables de supervivencia y tolerancia, puede conseguir una reducción significativa de los síntomas sin alterar la evolución del proceso tumoral, lo que puede repercutir en una mejoría de la calidad de vida y del confort de los pacientes con cáncer avanzado.*

## INTRODUCCIÓN

Aunque el síndrome de caquexia tumoral fue descrito hace ya años, los mecanismos relacionados

con su fisiopatología son conocidos desde hace relativamente poco. Así, un síndrome que clásicamente se relacionaba con la enfermedad neoplásica avanzada sólo desde el punto de vista del pronóstico vital, en la actualidad es considerado como un verdadero síndrome paraneoplásico<sup>1,2</sup>. En los últimos años se han ido desarrollando numerosas líneas de trabajo que intentan analizar los factores patogénicos del síndrome de caquexia tumoral, así como las posibles aproximaciones terapéuticas farmacológicas. En la actualidad, la anorexia y la caquexia, junto con el dolor, constituyen las manifestaciones de la enfermedad neoplásica avanzada que disponen de un mayor número de armas terapéuticas.

Se entiende por caquexia la pérdida acelerada de masa muscular esquelética en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica relacionada con condiciones neoplásicas o inflamatorias, que llevan a una respuesta de fase aguda, y en las que el aporte de alimentos no es capaz de revertir los cambios del estado nutricional. La caquexia se diferencia de la privación alimentaria –tras un ayuno prolongado, por ejemplo– en que en esta última existe una deficiencia calórica pura, en la que el organismo se adapta metabólicamente, conservando la masa corporal mediante el incremento del metabolismo de las grasas. En la privación alimentaria, al contrario que en la caquexia, el aporte de alimentos es capaz de revertir los cambios del estado nutricional<sup>3</sup>.

En el paciente con cáncer, la caquexia implica un síndrome complejo de pérdida de peso involuntaria con emaciación, causado por una serie de alteracio-

nes metabólicas resultantes de la conjunción de factores humorales (lipolíticos, proteolíticos) y de respuesta inmune (citoquinas) en el contexto de un cáncer avanzado. Frente a esta llamada “caquexia tumoral primaria”, la “caquexia tumoral secundaria” es la consecuencia de todos aquellos trastornos relacionados con el tumor o su tratamiento y que dan lugar a fenómenos de malabsorción o de daño del tracto gastrointestinal, y que son responsables de un fenómeno de privación alimentaria, que en muchos casos de enfermedad neoplásica se entremezcla con el fenómeno de la caquexia primaria.

Desde el punto de vista clínico, la caquexia tumoral constituye una constelación de síntomas (anorexia, astenia, náuseas, fatiga, malestar general), de signos (cambios en la imagen corporal, pérdida de masa muscular y tejido adiposo, reducción de la ingesta calórica) y de alteraciones biológicas (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperlactacidemia, hipoalbuminemia, anemia). Esta complejidad le confiere un rasgo de importancia clínica añadido si se tiene en cuenta que, al manifestarse en el contexto de una enfermedad neoplásica avanzada, existen además numerosas manifestaciones de la misma, como dolor, disnea, alteraciones cognitivas, etc.<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico farmacológico hay cinco posibles aproximaciones al síndrome de caquexia tumoral (tabla I).

Tabla I  
Caquexia tumoral: aproximaciones terapéuticas farmacológicas

<b>Estimulantes del apetito (orexígenos)</b>	Corticoides Cannabinoides Progestágenos Ciproheptadina
<b>Procinéticos</b>	Metoclopramida
<b>Anabolizantes</b>	Andrógenos Hormona del crecimiento Agonistas $\beta$ -2
<b>Inhibidores del catabolismo</b>	Sulfato de hidracina Pentoxifilina Talidomida Ácidos poliinsaturados
<b>Tratamiento antineoplásico</b>	

## FÁRMACOS ESTIMULANTES DEL APETITO (OREXÍGENOS)

### Corticosteroides

Han sido utilizados con mucha frecuencia en pacientes con cáncer por su doble acción de estimulantes del apetito e inductores del bienestar. Sin embargo, no existe un acuerdo sobre la dosis óptima y el tipo de pacientes en los que están indicados. Se han desarrollado numerosos estudios clínicos que han evaluado su papel en el tratamiento del síndrome de caquexia tumoral. En general, los estudios no controlados han sugerido que los corticosteroides producen una mejoría de la anorexia y la astenia, con un aumento de la sensación de bienestar. Diversos estudios controlados o randomizados frente a placebo han confirmado los resultados obtenidos en los estudios no controlados<sup>5, 6</sup>. Se han mostrado superiores frente a placebo en el tratamiento de la astenia. Además, se han observado un efecto beneficioso en la anorexia, con un aumento de la ingesta de alimentos, así como un impacto positivo en la sensación de bienestar y de la capacidad funcional, sin efecto sobre la ganancia de peso en ninguno de los estudios. Posiblemente, muchos de sus efectos se deban a una acción euforizante de origen central.

Se han utilizado tanto la **dexametasona** como la **metilprednisolona** y la **prednisolona**, no encontrándose diferencias entre ellos. Entre las ventajas de su uso están el bajo precio y la posibilidad de actuar de forma coadyuvante con otros tratamientos, como el analgésico. Los diversos autores recomiendan dosis equivalentes (20-40 mg de prednisona o 4 mg de dexametasona diarios). Aunque esta dosis inicial puede aumentarse, si no se obtiene un beneficio en pocos días, el efecto antianorexígeno de los corticosteroides se pierde al cabo de pocas semanas. Esta circunstancia, unida al hecho de que es un tratamiento no exento de efectos indeseables cuando se prolonga en el tiempo (hiperglucemia, debilidad muscular, intolerancia digestiva, inmunosupresión, osteoporosis, etc) obliga a recomendar el tratamiento esteroideo para períodos de tiempo inferiores a las cuatro semanas.

### Cannabinoides

Se sabe que tanto la marihuana como sus derivados (sobre todo el **dronabinol**) producen una

estimulación del apetito y un aumento del peso corporal en individuos sanos. La mayoría de los estudios clínicos sobre su papel en el tratamiento de la caquexia se ha desarrollado en los pacientes con infección por VIH. En uno de esos estudios, 5 mg/día de dronabinol mostró un aumento del apetito y del estado de ánimo, con reducción de las náuseas, sin ganancia de peso. En estudios posteriores pudo comprobarse que al reducir la dosis de cannabinoide, los efectos beneficiosos sobre el apetito y el estado de ánimo persistían, con menos efectos secundarios centrales<sup>7</sup>. Recientemente se ha analizado el papel del dronabinol en el tratamiento de la caquexia tumoral, comparándolo frente a acetato de megestrol<sup>8</sup>. En este estudio, el acetato de megestrol se muestra superior al dronabinol en el tratamiento de la anorexia relacionada con el cáncer, no existiendo un beneficio añadido con la suma de ambos fármacos.

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo central (somnolencia, confusión y alteraciones de la percepción), lo que hace difícil su uso en pacientes de edad avanzada o con un nivel cognitivo reducido, como ocurre frecuentemente en los pacientes con cáncer avanzado.

En conclusión, no existen datos que permitan recomendar el tratamiento con cannabinoides en la práctica clínica diaria, siendo necesario esperar a los resultados de los diferentes ensayos clínicos en marcha para delimitar claramente su papel en el tratamiento de la caquexia tumoral.

### Progestágenos

Constituye el grupo de fármacos más ampliamente estudiado en la caquexia tumoral. Su fundamento en el tratamiento paliativo de la caquexia se basó en la observación inicial de que en los ensayos clínicos de los derivados progestágenos en el tratamiento de neoplasias hormono-dependientes se encontró una ganancia significativa de peso tanto en los pacientes con respuesta tumoral como en los que no la obtenían. Este hallazgo estimuló la investigación clínica en el uso de los progestágenos, en particular la medroxiprogesterona y el acetato de megestrol, en el síndrome de caquexia tumoral de pacientes con cáncer avanzado.

La **medroxiprogesterona** sólo está disponible en Europa y se ha utilizado en el cáncer de mama

metastásico desde hace treinta años. Sus principales efectos sobre los parámetros nutricionales son un aumento del balance proteico, así como de la ingesta, sin impacto significativo sobre la ganancia de peso<sup>9</sup>. Los efectos antianorexígenos de la medroxiprogesterona se observan en dosis que oscilan desde los 500 a los 4.000 mg/día.

El **acetato de megestrol** es otro derivado progestágeno que demostró una ganancia de apetito, ingesta y peso corporal en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico. Posteriormente ha sido sometido a varios ensayos clínicos randomizados, controlados frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado, para analizar su impacto real en la mejora del apetito, en la ganancia de peso y en la calidad de vida (tabla II). Estudios similares se han desarrollado en pacientes con caquexia en el contexto de una infección por VIH.

En el estudio de De Conno y cols., además de comprobarse la mejoría significativa del apetito, se objetivó que el efecto era máximo al cabo de una semana de tratamiento con una dosis de 320 mg/día<sup>10</sup>.

El estudio de Loprinzi y cols. incluyó un total de 136 pacientes con caquexia tumoral, a los que se randomizó a recibir acetato de megestrol a dosis de 800 mg/día o placebo<sup>11</sup>. Se encontró una mejoría significativa de apetito y de la ingesta de alimentos, con un aumento de más de 6,7 kg en un 16% de los pacientes que recibieron tratamiento con el derivado progestágeno. De forma significativa, los pacientes que recibieron acetato de megestrol experimentaron menos náuseas (13% vs 38%) y vómitos (8% vs 25%) que los que recibieron placebo.

Tchekmedyan y cols. publican un ensayo que incluye 89 pacientes con enfermedad neoplásica avanzada y hormonosistente<sup>12</sup>. Los pacientes son randomizados a recibir dosis altas de acetato de megestrol (1.600 mg/día) o placebo. Existe una mejoría del apetito y de la ingesta, así como de los parámetros nutricionales y de calidad de vida en el primer mes del estudio, no siendo valorables los datos del segundo mes, dado el escaso número de enfermos que sobreviven más allá de las cuatro semanas.

El estudio de Bruera y cols. tiene un diseño de estudio randomizado y cruzado, con 40 pacientes incluidos a recibir dosis intermedias de acetato de megestrol (480 mg/día) o placebo<sup>13</sup>. Existe un impacto significativo del acetato de megestrol sobre los parámetros nutricionales analizados, con escasa toxicidad.

Tabla II  
 Acetato de megestrol en caquexia tumoral: estudios randomizados

Autor	Tamaño muestra	Dosis y esquema	Efectos del acetato de megestrol
DeConno <sup>10</sup>	42	320 mg/día vs placebo	Aumento significativo de apetito. No impacto en calidad de vida
Tchekmedyan <sup>12</sup>	89	1600 mg/día vs placebo	Aumento significativo de peso, apetito, ingesta, calidad de vida y prealbúmina
Loprinzi <sup>11</sup>	136	800 mg/día vs placebo	Aumento significativo de apetito e ingesta
Bruera <sup>13</sup>	40	480 mg/día vs placebo	Aumento significativo de apetito, ingesta calórica y estado nutricional
Feliu <sup>14</sup>	150	240 mg/día vs placebo	Aumento significativo de peso y apetito
Vadell <sup>15</sup>	150	160 y 480 mg/día vs placebo	Aumento significativo de apetito. No impacto en calidad de vida
Parnes <sup>16</sup>	381	160-1600 mg/día vs placebo	Aumento significativo de apetito. No impacto en calidad de vida
Chen <sup>17</sup>	129	160 mg/día (+cisaprida) vs placebo	Aumento significativo de apetito e ingesta

Feliu y cols. confirman en un amplio estudio que dosis bajas de acetato de megestrol (240 mg/día) también mejoran de forma significativa el apetito y la ganancia de peso, sin toxicidad relevante<sup>14</sup>.

Los estudios de meta-análisis y de revisión sistemática han demostrado, en general, que el acetato de megestrol produce un aumento del apetito en pacientes oncológicos, con un impacto significativo en la ganancia de peso y en la calidad de vida<sup>18, 19</sup>.

La dosis analizada en los diversos estudios ha sido variable, pudiendo afirmarse que el acetato de megestrol es eficaz desde dosis bajas (160-200 mg/día) hasta dosis de 1.600 mg/día. Puesto que la estimulación del apetito se observa ya con dosis bajas y los efectos secundarios del fármaco parecen ser dosis-dependientes (riesgo de tromboflebitis, hipercalemia, sangrado vaginal, edemas periféricos, hiperglucemia, alopecia, hipertensión, síndrome de Cushing), unido al elevado coste del tratamiento, se aconseja iniciar dicho tratamiento desde las dosis inferiores, con un posterior incremento en función de la respuesta clínica, recomendándose no superar los 800 mg/día. Actualmente, con la presentación en forma de suspensión oral, es posible administrar el fármaco con un mejor cumplimiento en pacien-

tes ya politratados, habiéndose objetivado un impacto en la calidad de vida de estos pacientes en un estudio reciente<sup>20</sup>.

La ganancia de peso con el acetato de megestrol es controvertida: por un lado, está demostrado que dicha ganancia se produce a expensas del tejido adiposo y no por un simple efecto de retención de fluidos. Por otro lado, el hecho de que las dosis bajas produzcan una mejoría de la astenia y la anorexia sin que se acompañen de una ganancia ponderal significativa, subraya el efecto fundamentalmente orexígeno del fármaco y, por tanto, su beneficio clínico no se relaciona sólo con el aumento del peso<sup>13</sup>. El efecto orexígeno del acetato de megestrol parece estar mediado por su acción a nivel central (hipotálamo ventro-medial y estimulación de neuropéptido- $\alpha$ ), así como por su acción a nivel del sistema de las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF.

### Ciproheptadina

Es un fármaco antihistamínico con propiedades antiserotoninérgicas, utilizado en el tratamiento de las alergias. En las primeras observaciones clínicas ya se apreciaron efectos sobre el apetito y el peso de

los pacientes, lo que dio lugar a la puesta en marcha de un estudio randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado<sup>21</sup>. El resultado de dicho estudio sugirió un cierto impacto de la ciproheptadina a dosis de 24 mg/día en la estimulación del apetito y la ingesta, sin afectar de forma significativa la ganancia de peso. Los efectos secundarios del fármaco son fundamentalmente de tipo central, sobre todo alteración del nivel de conciencia.

Actualmente se considera que no hay datos suficientes para recomendar la ciproheptadina como fármaco antianorexígeno en el contexto de la caquexia de tumores avanzados.

## FÁRMACOS PROCINÉTICOS

El más útil parece ser la **metoclopramida**. Es un fármaco procinético de acción fundamentalmente antidopaminérgica pero, a ciertas dosis, puede actuar como antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub>. Su acción periférica lo hace muy útil en el tratamiento de las náuseas y vómitos por irritación gastrointestinal o por retraso en el vaciamiento gástrico, lo que explica su eficacia en la náusea crónica y en la saciedad precoz, características del síndrome de caquexia tumoral<sup>22</sup>.

Se recomienda su uso a dosis bajas-intermedias (30-120 mg/día), a través de la vía oral o parenteral.

Los efectos secundarios más severos se deben a su acción central por la depleción de dopamina que da lugar a efectos de tipo extrapiramidal, que se potencian cuando se utiliza asociada a neurolépticos como el haloperidol, antidepressivos tricíclicos y otros antieméticos.

Aunque la metoclopramida no está recomendada para el tratamiento de la anorexia, parece ser que su uso prolongado en el tratamiento de la náusea crónica tiene un cierto efecto de estímulo del apetito y de la ingesta, aunque no hay estudios clínicos que confirmen esta observación.

Otros procinéticos como la **cisaprida** y la **domperidona** son igualmente útiles en el manejo de la náusea crónica asociada al síndrome de caquexia tumoral. La cisaprida, a dosis de 40 mg/día en dosis repartidas antes de las comidas, tiene un mayor efecto sobre la motilidad colónica, lo que la hace muy útil cuando los pacientes están siendo tratados con opioides.

## FÁRMACOS ANABOLIZANTES

Se trata del grupo de fármacos que mayor interés está mostrando en el campo de la terapéutica de la caquexia en enfermedades no neoplásicas, en particular en los pacientes con infección por VIH. En la caquexia tumoral la experiencia es muy corta, generalmente preclínica, con unos resultados contradictorios y, en algunos casos, muy controvertidos.

Los **andrógenos** han suscitado un importante interés como fármacos promotores del anabolismo proteico en situaciones de catabolismo aumentado. Aunque la base fisiopatológica real no se conoce, los andrógenos son responsables de un aumento de la hipertrofia muscular y de la síntesis proteica, con el consiguiente impacto en la masa corporal. En base a estos conocimientos, se han utilizado suplementos de andrógenos, no sólo en los estados hipogonádicos, sino también en individuos sanos. En este último caso, la administración a corto plazo de andrógenos, acompañada de ejercicio muscular controlado, se siguió de un aumento de la masa muscular no grasa, así como de la fuerza y tamaño de los músculos<sup>23</sup>. Con estos datos, se postuló la hipótesis de su probable utilidad en los procesos inflamatorios crónicos y en la caquexia de origen tumoral.

La testosterona, administrada por vía oral, tiene una rápida absorción con su consiguiente acumulación hepática, en donde sufre un proceso de degradación. Para conseguir un efecto anabolizante, los andrógenos deben alcanzar unos niveles estables en sangre, lo que se ha conseguido aceptablemente mediante diversas formas farmacológicas:

Los derivados 17  $\beta$ -alquilantes de la testosterona tienen una inactivación hepática muy reducida, lo que permite que tengan un efecto anabolizante mayor, pero con una superior hepatotoxicidad. Pueden administrarse por vía oral y se consideran indicados, al menos en teoría, para el tratamiento de los estados de caquexia. Los más utilizados son la fluomestrona y la metiltestosterona.

Los derivados 17  $\beta$ -hidroxiesterificados de la testosterona tienen una vida media prolongada debido a su solubilidad en aceite y por su liberación retardada, requiriendo una administración por vía intramuscular. En este grupo se incluyen el propionato, el enantato y el cipionato de testosterona. Debido a su acción escasamente anabolizante y pre-

dominantemente androgénica, son especialmente útiles en el tratamiento sustitutivo de los hipogonadismos.

El uso de andrógenos en pacientes con caquexia tumoral ha sido escaso y sólo un estudio ha comparado la eficacia de la fluoximesterona frente a la dexametasona y el acetato de megestrol, no encontrándose superioridad del andrógeno en la mejoría de los parámetros nutricionales analizados (apetito y variables objetivas)<sup>24</sup>.

El hecho de que el impacto de los anabolizantes androgénicos en la masa muscular se acompañe de un aumento en el consumo de oxígeno tisular y de que la eficacia sea mayor cuando existe un aumento del ejercicio muscular, sugiere que el uso de estos fármacos en el contexto de la caquexia tumoral estaría justificado sólo como adyuvante de otras terapias, y siempre que los pacientes no tuvieran impedida o dificultada la movilidad muscular voluntaria.

La **hormona del crecimiento** estimula la síntesis proteica, aumenta la movilización y la oxidación de las grasas, reduce la oxidación proteica e incrementa el peso corporal a expensas de un incremento de la masa magra. El uso de la hormona del crecimiento en individuos sanos se acompaña, si existe ejercicio muscular mantenido, de un aumento de la fuerza y ganancia de peso, pero con un mayor consumo de oxígeno tisular, lo que hace muy difícil su uso en pacientes ancianos o caquéticos. Además, su uso teórico en pacientes con cáncer es muy controvertido dada la posibilidad de que la hormona estimule el crecimiento tumoral. Existe un estudio, por otro lado, que observaba un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con hormona del crecimiento, debido, posiblemente, a un mayor consumo de energía y de aminoácidos esenciales<sup>25</sup>.

Otros fármacos anabolizantes apenas han sido utilizados en la clínica y algunos de ellos no han superado todavía los estudios preclínicos. En el grupo de los agonistas de los adrenorreceptores- $\beta$ , el **clembuterol** es un fármaco ampliamente utilizado en animales debido a su efecto de engorde, al producir un aumento de la masa muscular sin requerir un aumento de la ingesta o del ejercicio. Se sugiere que su efecto anabolizante se produce por inhibición de la proteólisis muscular a través de la vía ubiquitina-proteasoma, que está estimulada en los estados caquetizantes primarios.

## FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CATABOLISMO

### *Sulfato de hidracina*

Es un inhibidor de la neoglucogénesis a través de la inactivación de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa. La observación de que el sulfato de hidracina podría interferir el proceso de la caquexia en modelos animales a través de la vía metabólica dio lugar a una serie de estudios clínicos en humanos, con resultados contradictorios: los estudios iniciales, no controlados, sugirieron su utilidad en el tratamiento de los pacientes con cáncer y caquexia. Posteriormente fueron publicados dos ensayos randomizados, uno de ellos en pacientes sometidos a tratamiento de quimioterapia, en los que se sugería un impacto del sulfato de hidracina sobre la mejoría del apetito y sobre la estabilización o la ganancia de peso de los pacientes<sup>26</sup>. A raíz de estos resultados, se publicaron tres ensayos randomizados amplios, multicéntricos y controlados frente a placebo, en los que de forma definitiva se demostró que el sulfato de hidracina no tiene un efecto significativo sobre los parámetros nutricionales o sintomáticos de los pacientes con cáncer avanzado. Desde el momento de la publicación de esos estudios, el sulfato de hidracina cae en desuso y, actualmente, ya no se recomienda en la clínica diaria ni como brazo control en futuros estudios comparativos.

### *Pentoxifilina*

Es un derivado metilxantínico recomendado para el tratamiento de vasculopatías a dosis de 1.200 mg/día. Tras haberse demostrado su acción inhibidora de las citoquinas (en particular del TNF), se sugirió su posible papel en el tratamiento de la caquexia tumoral. Sin embargo, a pesar de su escasa toxicidad, en un estudio randomizado multicéntrico no ha demostrado tener impacto alguno en los parámetros nutricionales, por lo que su uso en este campo no está justificado<sup>27</sup>.

### *Talidomida*

Es un fármaco con una gran capacidad inmunomoduladora. Ejerce su acción a través de la inhibición del sistema de las citoquinas (TNF- $\alpha$ ) y es muy eficaz en la enfermedad injerto contra huésped y

otras reacciones agudas de tipo inmune. En una serie de pacientes que recibieron 100 mg/día de talidomida se encontró una mejoría significativa del apetito y de la sensación de bienestar. Este dato, no confirmado todavía mediante un estudio controlado y prospectivo, sugiere su posible eficacia en el tratamiento de la caquexia tumoral<sup>28</sup>.

### Ácidos poliinsaturados

Los ácidos eicosapentanoicos tienen una acción antilipolítica y parecen frenar la caquexia en animales de laboratorio. Su estudio clínico se ha desarrollado fundamentalmente en las unidades de pacientes críticos, dando lugar a la publicación de un meta-análisis de los ensayos randomizados publicados, que confirma el impacto de dichos agentes sobre la reducción de las complicaciones infecciosas<sup>29</sup>. En pacientes con cáncer destaca un estudio desarrollado en enfermos con cáncer avanzado de páncreas, en el que parecen ejercer un efecto beneficioso sobre la ganancia de peso, aunque este dato prometedor necesita ser confirmado mediante estudios controlados<sup>30</sup>.

## NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Con el avance de los conocimientos sobre los fenómenos implicados en la fisiopatología de la ca-

quexia se han ido explorando nuevas alternativas terapéuticas, algunas de ellas en fase de experimentación preclínica, por lo que no existe todavía evidencia suficiente para recomendar su uso en la práctica clínica diaria. Sin embargo, algunas de estas opciones de tratamiento, que generalmente se dirigen a potenciar el anabolismo o a frenar el catabolismo, se plantean como vías razonables de tratamiento de la caquexia tumoral (tabla III)

La **melatonina** constituye una de las nuevas alternativas terapéuticas con más futuro potencial en el tratamiento de la caquexia tumoral. Su mecanismo de acción se desarrolla a través de la inhibición de las citoquinas, sobre todo del TNF. Su escasa toxicidad y la demostración de que uno de sus efectos clínicos es la ganancia ponderal apoya la puesta en marcha de nuevos estudios clínicos en el contexto de la caquexia y la anorexia<sup>31</sup>.

El uso de los **antiinflamatorios no esteroideos** se justifica por su acción inhibitoria de las prostaglandinas, que parecen estar aumentadas (sobre todo la PgE2) en las situaciones de caquexia en modelos animales. Los estudios más recientes se encaminan a valorar el efecto de los inhibidores de la COX-2 en el mecanismo fisiopatológico de la caquexia, así como su potencial uso clínico en esta situación<sup>32</sup>.

El **adenosin-trifosfato (ATP)** comenzó a utilizarse como fármaco antineoplásico, aun con escaso éxito, pero se observó una ganancia de peso en los

Tabla III  
Mecanismos y beneficios potenciales de las nuevas alternativas terapéuticas

Fármaco	Mecanismo	Beneficio	Efectos secundarios
Melatonina	□ TNF	Ganancia peso	Molestias gastrointestinales, vasodilatación
AINEs	□ PgE2	↑ Grasa	Allteración en la agregación plaquetaria, molestias gastrointestinales
Desensibilización NF-□□	↑ Producción mioblastos	???	???
Ac. Anti-TNF	□ TNF	□ Anorexia	Infecciones
ATP	↑ Gluconeogénesis	Ganancia peso	Disnea, hiperuricemia
Inhibidores de miostatina	↑ Síntesis proteica muscular	↑ Masa muscular	???
Sensibilizadores insulina	Bloqueo inhibición insulínica de TNF	Ganancia peso	Hepatotoxicidad

individuos tratados. Recientes estudios en pacientes con cáncer cuestionan su efecto en estados de caquexia tumoral, sobre todo en los parámetros nutricionales<sup>33</sup>.

El **bezafibrato** es un activador de la lipoproteinlipasa de acción hipolipemiente, con efecto inhibidor de la caquexia en modelos animales, aunque todavía no ha sido estudiado en humanos en ese contexto.

Los **inhibidores de la miostatina**, como la filostatina, han demostrado inhibir el catabolismo proteico de los estados de caquexia en modelos animales. Asimismo, los llamados **fármacos sensibilizadores de la insulina**, como las tiozolidinedionas, producen un aumento de la utilización periférica de la insulina, con un claro efecto anabolizante.

Diversas estrategias de **inhibición de las citoquinas** se están desarrollando, todavía en fase de experimentación preclínica, con el fin de aumentar la producción muscular: la desensibilización del factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa$ B) inhibe la molécula citosólica esencial para la formación de miofibrillas; los anticuerpos antirreceptor de IL-6 (suramina), los anticuerpos monoclonales anti-TNF (infliximab) y los receptores solubles recombinantes del TNF unidos a inmunoglobulinas (etanercept) son vías de tratamiento anticitoquinas que muestran junto a su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora un efecto sobre la anorexia y los parámetros nutricionales en modelos animales<sup>34</sup>.

## GUÍA CLÍNICA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CAQUEXIA TUMORAL

Intentando desterrar la idea de que la caquexia es el estado natural e inevitable del paciente con cáncer, es posible actualmente desarrollar unas líneas de tratamiento de la anorexia y caquexia, basadas en tres proposiciones:

1. La única forma de tratar de forma efectiva la caquexia es eliminando la causa que la produce.
2. Cuando la causa no puede ser eliminada, la mejor alternativa es reducir la percepción del síntoma, permitiendo que el proceso avance.
3. Una actuación sobre los procesos biológicos y fisiopatológicos que dan lugar a la caquexia puede ser una forma razonable de enlentecer el desarrollo del proceso de la caquexia y, con ello, mejorar el nivel de calidad de vida de los pacientes.

De forma general, hay que intentar una nutrición por vía oral siempre que sea posible, tomando como referencia las tomas de alimentos a la hora de cualquier actuación médica o de cuidados de enfermería, así como para la prescripción de fármacos.

La utilización de fármacos viene avalada, en algunos casos, por los resultados de estudios bien diseñados, por lo que hoy hay suficiente evidencia clínica para recomendar un algoritmo de tratamiento (tabla IV).

Tabla IV

### Guía clínica de tratamiento farmacológico en la anorexia-caquexia tumoral

#### Predomina náusea crónica:

1. Fármacos procinéticos: Metoclopramida (10 mg/4-6-8 h, oral, sc, iv); cisaprida (10 mg/6-8 h, oral) o domperidona (10 mg/6-8 h, oral).
2. Asociar antieméticos centrales (ondansetron, haloperidol), sedantes vestibulares o dexametasona.

#### Predomina anorexia:

*Pronóstico vital > 1 mes:*

- Acetato de megestrol (160-200 mg/día, oral), con aumento progresivo de dosis (dosis máxima recomendada: 800 mg/día). Precaución en pacientes de riesgo para enfermedad tromboembólica. Puede ser útil asociar antidepresivos.
- Si no responde a acetato de megestrol puede utilizarse dronabinol (2.5 mg/12 h, oral), si no hay trastornos cognitivos.

*Pronóstico vital < 1 mes:*

- Dexametasona (4-10 mg/12-24 h, oral, sc, iv). Retirada si no hay efecto en una semana. Precaución con efectos secundarios.



Cuando predomina la náusea crónica, el uso de fármacos procinéticos es prioritario, a los que podrían incluso asociarse fármacos antieméticos de origen central. Cuando predomina la anorexia, el uso de los fármacos que han sido contrastados por estudios controlados vendrá determinado en función de variables como la supervivencia prevista o la contraindicación de alguno de ellos en base a sus potenciales efectos indeseables. Si un paciente con anorexia tiene una supervivencia prevista superior a cuatro semanas, se recomienda el uso de un progestágeno sintético como el acetato de megestrol, dado que necesita de un uso prolongado para tener impacto en los parámetros nutricionales. Si, por el contrario, el pronóstico vital es corto, es mejor utilizar esteroides, dado que su efecto antianorexígeno es de inicio más precoz, aunque dicho efecto se agote pronto.

Recientemente, el Grupo Francés de Consenso, ha desarrollado una guía clínica para el uso de estimulantes del apetito, con las siguientes conclusiones<sup>35, 36</sup>:

1. Los corticoides y los progestágenos son fármacos útiles para estimular el apetito.
2. Ambos grupos de fármacos son útiles en el tratamiento de la anorexia asociada al cáncer, a pesar de sus potenciales efectos secundarios.
3. Los ensayos clínicos desarrollados en este ámbito del tratamiento de soporte deben ser considerados prioritarios.
4. Fármacos como la ciproheptadina, metoclopramida, nandrolona y pentoxifilina no deben utilizarse fuera de ensayos clínicos.
5. El sulfato de hidracina no está indicado en el tratamiento de la anorexia asociada al cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grace M, Richard H. Prevalence and pathophysiology of cancer cachexia. In: Portenoy R, Bruera E (eds): *Topics in Palliative Care*, vol 2. New York: Oxford University Press, 1998; 91-129.
2. Jaskoviak N, Alexander H. The pathophysiology of cancer cachexia. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds): *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998; 534-48.
3. Kotler DP. Cachexia (review). *Ann Intern Med* 2000; 133:622-34.
4. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome. *J Clin Oncol* 1994; 12:213-225.
5. Bruera E, Roca E, Cedaro I, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751-754.
6. Del Cuna GR, Pellegrini A, Piazzi M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: A placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1990; 25:1817-1821.
7. Nelson KA, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10:14-18.
8. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus Megestrol Acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:567-573.
9. Goss PE, Ashley, Powles TJ, et al. High-dose oral medroxy progesterone acetate in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1988; 70:777-779.
10. DeConno F, Martini C, Zecca E, et al. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: A double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1997; 34:1705-1709.
11. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid J, et al. A controlled trial of Megestrol Acetate treatment of cancer anorexia and cachexia. *JNCI* 1990; 82:1127-1132.
12. Tchekmedyian NS, Hickman M, Siau J, et al. Megestrol Acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992; 69:1268-1274.
13. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, et al. A controlled trial of Megestrol Acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer* 1990; 66:1279-1282.
14. Feliu J, González-Barón M, Berrocal A, et al. Usefulness of Megestrol Acetate in cancer cachexia and anorexia. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:436-440.
15. Vadell C, Seguí MA, Giménez-Arnau JM, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:347-351.
16. Parnes HL, Conaway M, Aisner J, et al. Megestrol acetate for the treatment of cachexia in patients with advanced lung or colorectal cancer. *Cancer Ther* 1999; 2:75-82.
17. Chen HC, Leung SW, Wang CJ, et al. Effect of megestrol acetate and prepulsid on nutritional improvement in patients with head and neck cancers undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 43:75-79.
18. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12:289-300.
19. Pascual-López A, Roque M, Urrutia G, et al. Systematic review of Megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:360-369.
20. Tomiska M, Tomiskova M, Salajka F, et al. Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma* 2003; 50:227-233.

21. Kardinal C, Loprinzi CL, Shaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. *Cancer* 1990; 65:2657-2662.
22. Nelson KA. The Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome. *Semin Oncol* 2000; 27:64-68.
23. Bhasin S, Storer T, Berman N, et al. The effect of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335:1-7.
24. Loprinzi CL, Kugler J, Sloan J. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17:3299-3306.
25. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341:785-792.
26. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, et al. Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:9-15.
27. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2856-2859.
28. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: focus in palliative care. *Drugs* 2000; 60:273-292.
29. Heys SD, Walker LG, Smith I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229:466-467.
30. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996; 12 (suppl 1):S27-30.
31. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996; 32A:1.340-1.343.
32. MacMillan DC, O'Gorman P, Fearon KC, et al. A pilot study of megestrol acetate and ibuprofen in the treatment of cachexia in gastrointestinal cancer patients. *Br J Cancer* 1997; 76:788-790.
33. Agteresch HJ, Rietveld T, Kerkhofs LGM, et al. Beneficial effects of adenosine triphosphate on nutritional status in advanced lung cancer patients: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:371-378.
34. Strassman G, Kambayashi T. Inhibition of experimental cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy. *Cytokines Mol Ther* 1995; 1:107-113.
35. Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options and recommendations (SOR) for the use of appetite stimulants in oncology: Work group-Federation of the French Cancer Centers (FNCLCC). *Bull Cancer* 2000; 87:315-328.
36. Desport JC, Gory-Delabaere G, Blanc-Vincent MP, et al. Standards, options and recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer* 2003; 89:S98-S100 (suppl 1).