EL SÍNDROME DE ANOREXIA-CAQUEXIA

Vicente Alberola Candel

Servicio de Oncología Médica
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

La caquexia, definida por una pérdida acelerada de peso, en particular de masa muscular, es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, un factor de mal pronóstico y que condiciona la tolerancia al tratamiento citostático y en último término una causa importante de muerte. Se presenta en alrededor del 50% de enfermos con tumor extendido y hasta el 80% en fase terminal, siendo más frecuente en tumores gastrointestinales y de pulmón. Se acompaña habitualmente de anorexia configurando el "síndrome de anorexia-caquexia".

Desde el punto de vista **clínico** el "síndrome de anorexia-caquexia" se caracteriza por una disminución de ingesta calórica con depleción progresiva de tejido graso y muscular que llevan a una pérdida de peso que en general sobrepasa el 10% en 6 meses. Esta pérdida de peso se diferencia de otros tipos de adelgazamiento porque no revierte con la ingesta calórica. Al adelgazamiento se asocian: pérdida de apetito, debilidad progresiva, aumento del consumo energético en reposo (MB) y alteraciones metabólicas (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, respuesta excesiva a la sobrecarga de glucosa y proteolisis).

PATOGENIA

Recientes estudios sugieren que la activación de citocinas y diversas sustancias producidas por el tumor o como resultado de la respuesta inmune son responsables de la anorexia y alteraciones metabólicas y nutritivas. Se han detectado en las células mononucleares de sangre periférica concentraciones elevadas de factor de necrosis tumoral (TNF) e Il-6. Estas citocinas junto a la IL-1 son capaces de elevar el MB e inducen anorexia. Si bien es cierto que en la anorexia del paciente con cáncer intervienen diferentes factores (alteración del gusto, síndrome de náuseas crónicas, obstrucción intestinal, estreñimiento, depresión, etc) un papel importante hay que atribuirlo a las citocinas. Estas actúan modificando los niveles de péptidos recientemente identificados (leptina, hormona liberada del tejido graso, y neuropéptido Y) responsables del estímulo del apetito a nivel del hipotálamo.

En el suero y orina de pacientes con cáncer y caquexia se ha identificado un proteoglicano con capacidad de movilización de grasas y una sustancia con actividad proteolítica. Ésta última, al igual que las citocinas (TNF,IL-6), ejerce su acción activando la vía ATP-ubiquitina-proteasoma responsable de la lisis de proteínas. La lipolisis y proteolisis mediadas por estos mecanismo junto al déficit de ingesta calórica por la anorexia condicionan la caquexia.

La evaluación del estado nutritivo utiliza parámetros clínicos como la pérdida de peso superior al 10% en 6 meses, valoración de pliegue cutáneo y circunferencia del brazo. Los estudios de laboratorio (albúmina, transferrina, vit. B12, excreción de creatinina) tienen poco interés en la práctica clínica.

Con respecto al **tratamiento,** ningún estudio de intervención sobre alimentación oral, enteral o parenteral ha demostrado beneficio con respecto a la ganancia de peso, respuesta a la quimioterapia y calidad de vida, aunque algún estudio sugiere el efecto positivo sobre la anorexia de la administración oral de aminoácidos (leucina, isoleucina y valina). La investigación terapéutica se centra en diferentes fármacos con acción orexígena o con capacidad de inhibir los mediadores químicos de la caquexia.

Los fármacos más extensamente estudiados con acción orexígena son los corticosteroides y los progestágenos. La prednisolona y dexametasona inciden favorablemente sobre el apetito, aportando sensación de bienestar, aunque su eficacia sobre el aumento de peso es discutible y su efecto se agota con el tiempo. Con respecto a los progestágenos (acetato de megestrol y medroxiprogesterona) estudios aleatorizados utilizando dosis diferentes demuestran un incremento de apetito y peso. Se sugiere que el balance positivo ponderal es a costa de agua y grasa y el beneficio en la caquexia es relativo. El dronabinol, sustancia activa de la marijuana eficaz en el tratamiento de las náuseas y anorexia del paciente con HIV, se está investigando en los pacientes con cáncer habiéndose referido algunos resultados positivos.

Se están valorando diferentes sustancias capaces de modular los mediadores químicos de la anorexia-caquexia. Los resultados con melatonina y talidomida , fármacos que influyen en la producción de TNF, son contradictorios. Los antiinflamatorios no esteroideos asociados a orexígenos son una opción terapéutica que merecer seguir investigándose. Los resultados de estudios aleatorizados con ácido eicosapentanoico (EPA), un ácido graso alfa-3 omega, son contradictorios. Mientras que algunos trabajos demuestran una ganancia de peso en los pacientes con cáncer avanzado otros no lo confirman. Las diferencias podrían atribuirse a las dosis administradas y la tolerancia.

Aunque existe abierta una línea importante en la investigación de los mecanismos de la anorexia-caquexia y su tratamiento, en la práctica se ha avanzado muy poco. Los corticosteroides y progestágenos tiene su indicación y su eficacia está constrastada. Otras sustancias como la melatonina, talidomida, dronabinol, AINEs y EPA tienen aún por definir su lugar en el tratamiento de la anorexia-caquexia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. Br Med J 1997;315:1219-1222.
2. Tisdale MJ. The cancer cachectic factor. Support Care Cancer 2003;11:73-78.
3. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 2002;52-72-91.
4. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr et al. Central nervous system control of food intake. Nature 2000;404:661-671.
5. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteosome patway. N Engl J Med 1996;335:1897-1905.
6. Cabal-Manzano R, Bhargaba P, Torres-Duarte A et al. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weigh loss. Brit J Cancer 2001;84:1599-1601.
7. Oversen L, Allingstrup L, Annibal L et al Effects of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. J Clin Oncol 1993;11:2043-2049.
8. Barber MD, Fearon KC, Delmore G et al. Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutritional support? Eur J Cancer 1998;34:279-286.
9. American College of Physisians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. Ann Intern Med 1989;110:734-736.
10. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1966;88:550-552.
11. Bruera E, Ernst S, Hagen N et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomised, double-blind crossover study. Cancer Prev Control 1998;2:74-78.
12. Loprinzi CL, Kugler JV, Sloan JA et al. Randomised comparison of megestrol acetate versus dexametasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia-cachexia. J Clin Oncol 1999; 17:3299-3309.
13. Moses AGW, Slater C, Barber MD et al. An experimental nutrition supplement enriched with n-3 fatty acids and antioxidants is associated with an increased physical activity level in patients with pancreatic cancer cachexia. Clin Nutr 2001, 20 (Suppl 3):S21.
14. Bruera E, Strasser F, Palmer JL et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003;21:129-134.