

Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia en cáncer

Jorge H Eisenchlas

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:218-226

El término caquexia significa *mala* condición (del griego: *kakos hexis*) y se halla presente en distintas enfermedades agudas y crónicas, tales como el cáncer, HIV-SIDA, fallo renal crónico e insuficiencia cardíaca crónica, entre otras. En el paciente con cáncer su prevalencia e incidencia son elevas, siendo dicha prevalencia aún mayor en neoplasias del aparato digestivo y pulmón que en otros tumores sólidos. En pacientes con cáncer del tracto digestivo superior existe disminución sustancial del peso en el 80% de ellos al momento del diagnóstico.¹ En tanto, la prevalencia de caquexia aumenta desde el 50% a más del 80% antes de la muerte, siendo la causa principal de la misma en más del 20% de los pacientes con cáncer. Este síndrome está caracterizado por la presencia de fatiga, anorexia y disminución de peso, saciedad precoz, edemas y anemia en grado variable, a lo cual se suma el fuerte impacto emocional y sufrimiento que esta condición acarrea.²⁻³ La disminución en la sobrevida del paciente con síndrome de caquexia-anorexia (SCA) asociado al cáncer ha sido claramente demostrada hace ya varios años, cuando Dewys y col, analizando varios ensayos clínicos en cáncer que incluían a un total de 3047 pacientes, hallaron que una pérdida de peso mayor al 5% en los 6 meses precedentes se asociaba a menor sobrevida en relación a aquellos pacientes que no habían perdido más del 5% de peso corporal.⁴ Adicionalmente, el síndrome de caquexia-anorexia conlleva un aumento en las complicaciones dependientes de tratamientos quirúrgicos, de quimioterapia y radioterapia, siendo no infrecuentemente un obstáculo a la realización misma de dichos tratamientos.⁵

Clásicamente, se ha pensado en el síndrome caquexia-anorexia como una entidad caracterizada

por un alto consumo de energía por parte del tumor y por la producción de factores capaces de inducir anorexia, por lo cual el tratamiento lógico parecía ser la instauración de un enfoque nutricional agresivo. Hoy sabemos que este síndrome es la traducción clínica de una serie de trastornos fisiopatológicos mucho más complejos.

En primer lugar, a diferencia del ayuno, en el SCA existe pérdida de masa magra, la cual durante el ayuno se halla habitualmente preservada.⁶ En segundo término, puede advertirse la magnitud del problema al tener en cuenta que la masa corporal magra, constituye una extensa estructura donde asientan procesos tales como el metabolismo celular y otras actividades críticas para la preservación de la vida.⁷ Por último, existen estudios clínicos que revelan una relación directa entre el volumen de tejido magro y la sobrevida.⁸ Si bien la anorexia frecuentemente acompaña a la caquexia, los cambios en la composición corporal vistos en esta última no son explicables solamente por la disminución de la ingesta calórica e incluso en algunas oportunidades la caquexia no es acompañada por déficit en la ingesta.⁹ La visión actual del SCA responde a la interacción de diversas alteraciones metabólicas originadas a través de la acción de: a) productos generados por el huésped, tales como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleuquinas 1 y 6 y factor inhibidor de la leucemia, entre otros; y b) productos tumorales con efecto catabólico directo sobre los tejidos del huésped, del tipo del factor movilizador de lípidos y el factor inductor de proteólisis (PIF), responsables de la lipólisis y catabolismo proteico presentes en el SCA.¹⁰ Dichas moléculas, genéricamente conocidas como citoquinas, son responsables de la activación y modulación de una respuesta inflamatoria de fase aguda sostenida en el tiempo y que se relaciona con el grado y velocidad de la pérdida de peso y con el acortamiento de la sobrevida en pacientes con cáncer.¹¹ Vista la trascendencia, la

*Grupo de trabajo de Cuidados Paliativos
Hospital C. Bonorino Udaondo, Av. Caseros 2061, (1264)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia: E-mail: jeisen@fibertel.com.ar

elevada prevalencia y la complejidad fisiopatológica del SCA, a lo cual se suman las dificultades generadas por el desconocimiento de un tratamiento realmente efectivo, no resulta extraño que, en una revisión de la literatura biomédica, el término "caquexia" revele la existencia de más de 1600 artículos aparecidos desde 1999. Pero pese al vasto volumen de literatura publicado al respecto, existen escasos reportes basados en la evidencia acerca del tratamiento de este trastorno.¹²

En las líneas que siguen se resumen cuatro artículos aparecidos en los últimos años que, a juicio del autor, configuran aspectos clave en cuanto a las posibilidades terapéuticas en el SCA. Los dos primeros son pruebas clínicas randomizadas que evalúan la eficacia de suplementos dietéticos (aceite de pescado) y de un grupo de fármacos estimulantes del apetito (progestágenos).^{13,14} Dado que los dos principales factores en el desarrollo del SCA están relacionados con una ingesta alimentaria reducida y con las alteraciones en el metabolismo del huésped, resulta lógico el intento de actuar sobre ambos mecanismos en forma simultánea,¹⁵ tal cual se ha intentado con el aceite de pescado con alto contenido en ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico. A su vez, los progestágenos (acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) han sido los fármacos más extensamente estudiados para el y tratamiento del SCA.^{16,17} Los otros dos resúmenes se refieren a nuevas modalidades de tratamiento, tales como la utilización de talidomida,¹⁸ una droga con propiedades antiinflamatorias y el tratamiento combinado con distintas drogas y elementos presentes en la dieta tales como vitaminas y antioxidantes.¹⁹

1. Un suplemento de ácido eicosapentanoico versus acetato de megestrol versus ambos para pacientes con depleción asociada al cáncer

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 Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:2469-2476.

Algunos estudios sugieren que el ácido eicosapentanoico (EPA), un ácido graso poliinsaturado ome-

ga-3 (EPA), incrementaría el peso, apetito y supervivencia en pacientes con caquexia asociada al cáncer. En este contexto, el mecanismo de acción del EPA estaría mediatizado por distintas vías: a) supresión de ciertos mediadores de la caquexia por cáncer, del tipo de la interleuquina-6, una citoquina inflamatoria;²⁰ b) supresión del factor inductor de la proteólisis (PIF);²¹ y c) actividad a nivel del sistema ubiquitín-proteosoma, considerada esta última la vía más importante en el mecanismo de degradación proteica presente en la caquexia asociada al cáncer.²² Por su parte, el AM se cita en este trabajo como un agente eficaz en cuanto al incremento del apetito y la ganancia de peso no relacionada con aumento de acumulación de líquidos.^{23,24} Así es que los autores intentaron evaluar, a través de un estudio randomizado y a doble ciego realizado en 26 centros, si un suplemento nutricional rico en EPA, ya sea solo o en combinación con AM, era más efectivo que el AM solo en cuanto a la mejoría del peso (objetivo primario), apetito, calidad de vida y supervivencia en pacientes con caquexia por cáncer. De esta manera, 421 pacientes con caquexia por cáncer fueron asignados a recibir: a) un suplemento nutricional conteniendo 1.09 g de EPA + placebo; b) 600mg de una suspensión líquida de acetato de megestrol más placebo; o c) ambos preparados a la vez. La racionalidad para adicionar un suplemento nutricional a la solución que contenía EPA se debe a que estudios previos sugieren que al adicionar un suplemento calórico al EPA existe aumento de peso y no solamente estabilidad del mismo.²⁵ Los pacientes incluidos debían tener cáncer sin posibilidades de curación, una expectativa de vida estimada clínicamente no menor a 3 meses y un *performance status* según ECOG no mayor a 2; una pérdida de peso mínima en los 2 meses previos de 2.3 kg y/o una ingesta de menos de 20 calorías/kg/día. Fueron excluidos los pacientes que presentaban edemas o ascitis, así como aquellos que habían recibido corticoesteroides, andrógenos, progestágenos u otros potenciales estimulantes del apetito durante el último mes. Los pacientes ingresados fueron controlados para todas las variables en estudio en forma semanal durante las primeras 4 semanas y luego en forma mensual, continuando en el estudio en tanto paciente y médico tratante lo consideraran benéfico o hasta que aparecieran efectos adversos intolerables. El objetivo primario radicaba en la ganancia de al menos un 10% de peso en relación al estado

basal; dicha ganancia de peso no debía producirse a expensas de retención hídrica, un efecto conocido del AM. Los pacientes que salieron del estudio antes de tener una evaluación del peso intra-tratamiento fueron considerados como fallas del tratamiento, en el contexto de una modalidad de análisis según intención de tratar. Las características basales y los días intra-estudio de los 3 grupos fueron comparables. El porcentaje de pacientes que aumentó 10% del peso en relación al peso basal fue mayor en el grupo AM que en el de EPA y en el de tratamiento combinado: 18%, 6% y 11% respectivamente ($p = 0.004$ para EPA vs AM). Es de notar, de todas maneras, que no hubo diferencias entre grupos para calidad de vida ni tiempo de sobrevida. En resumen, en este estudio la eficacia del EPA comparada con el AM no resultó en mejoría notoria del peso, sobrevida o calidad de vida en pacientes con caquexia relacionada al cáncer. Asimismo, de acuerdo a estos resultados, un tratamiento combinado (EPA+AM) no aportaría mayores beneficios que el AM solo.

2. Estudio randomizado, doble ciego y comparado con placebo de diester de ácido eicosapentanoico en pacientes con caquexia por cáncer

Fearon KCH, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, et al. **Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients With Cancer Cachexia.** *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3401-3407.

Se ha demostrado que la administración de aceite de pescado a corto plazo (2 semanas) no resulta beneficiosa en pacientes con caquexia asociada al cáncer.²⁶ Sin embargo, estudios no controlados con preparaciones de ácido eicosapentanoico (EPA) desde 2 hasta 6 g/día han reportado estabilización del peso en pacientes portadores de cáncer de páncreas tratados durante 8 semanas, (27,28). En tanto otros estudios no han demostrado beneficio alguno con dicho tratamiento.²⁹

En este estudio se evaluaron las supuestas propiedades anticaquéticas del EPA, comparando dicha sustancia con placebo. La respuesta fue evaluada en términos de los cambios en el peso y la masa corporal magra. Este estudio multicéntrico incluyó a 518

pacientes con cáncer avanzado del tubo digestivo y pulmón, con una pérdida previa de peso no inferior al 5% y una expectativa de sobrevida no menor a 2 semanas, excluyéndose a los pacientes que habían recibido cualquier tipo de tratamiento oncoespecífico en las últimas 4 semanas.

Los pacientes ingresados al estudio fueron asignados en forma randomizada a recibir preparaciones de EPA purificado a razón de 2 g/d, 4 g/d o placebo (2g EPA, n 175; 4 g EPA, n 172; placebo, n 171). El estudio fue realizado a doble ciego y los pacientes fueron evaluados en forma basal y a las 4 y 8 semanas.

Los tres grupos se hallaban bien balanceados en cuanto a variables demográficas, así como con respecto al resto de las variables medidas al inicio del tratamiento. La pérdida media de peso entre los grupos a nivel basal era del 18% (n 518). El estudio fue analizado de acuerdo a un análisis de intención de tratar, como asimismo, a un análisis según protocolo. A lo largo de las 8 semanas ninguna de las técnicas de análisis reveló mejorías estadísticamente significativas en relación a sobrevida, peso u otras variables nutricionales. Sin embargo, se halló una tendencia a favor del EPA cuando se analizaron los resultados según el objetivo primario (peso), evidenciándose a las 8 semanas un efecto marginal no significativo del tratamiento ($p 0.066$). En comparación con el placebo, el peso promedio se incrementó en 1.2 kg en el grupo de 2 g EPA (IC 95% 0 kg a 2.3 kg) y de 0.3 kg en el grupo 4g EPA (IC 95% 0.9 kg a 1.5 kg).

Los autores concluyen que no existieron beneficios estadísticamente significativos con la terapia con EPA como agente único en el tratamiento de la caquexia asociada al cáncer, por lo cual estudios futuros deberían incluir otros agentes o bien una combinación de distintos regímenes terapéuticos.

3. Talidomida en el tratamiento de la caquexia por cáncer: una prueba clínica randomizada controlada con placebo

Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T y Goggin PM. **Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomized placebo controlled trial.** *Gut* 2005;54:540-545.

Entre las citoquinas proinflamatorias que juegan un papel en el desarrollo de caquexia por cáncer, el

factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) ha sido habitualmente considerado de gran importancia. Especulando con que la talidomida, un fármaco con propiedades antiinflamatorias capaz de disminuir la producción de FNT-alfa y otras citoquinas proinflamatorias podría atenuar o revertir la pérdida de peso en la caquexia por cáncer, los autores de este trabajo realizaron un ensayo clínico controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de la talidomida en la atenuación de la pérdida de peso en pacientes con caquexia secundaria a cáncer de páncreas avanzado. De esta forma, 50 pacientes que habían perdido como mínimo el 10% del peso en el transcurso de los últimos 6 meses, fueron randomizados a recibir 200 mg diarios de talidomida o placebo durante 24 semanas. Fueron excluidos los pacientes que hubieran recibido cualquier tipo de tratamiento específico para el cáncer de páncreas en las últimas 6 semanas, así como aquellos que, según juicio clínico, tenían una supervivencia esperada menor a 6 semanas. El objetivo principal del trabajo fue evaluar los cambios en el peso y el estado nutricional. Al ingreso se registraron, altura, peso, circunferencia a mitad del brazo (MAC, cm), pliegue tricipital (TSF, mm), calidad de vida por medio del cuestionario EORTC QLQ-C30 junto con el módulo específico PAN26 (para cáncer de páncreas), recuento hematológico completo, hepatograma, proteína C reactiva (PCR), ESD y fuerza muscular. Los participantes fueron subsecuentemente evaluados cada 4 semanas durante 6 meses con las mismas mediciones realizadas a nivel basal. Se realizó una randomización en dos ramas (200mg de talidomida vs placebo). La dosis de talidomida fue reducida a 100mg en aquellos pacientes que presentaban somnolencia diurna marcada, constipación o *rash* cutáneo. Si dichos síntomas no mejoraban, los pacientes eran apartados del estudio. El objetivo primario fue evaluar los cambios en el peso; los objetivos secundarios fueron los cambios en la masa muscular magra, fuerza muscular, calidad de vida y supervivencia. Se realizó análisis estadístico según intención de tratar (*intention to treat analysis*). A las 4 semanas de iniciado el estudio fueron evaluados 33 pacientes (16 controles y 17 del grupo talidomida) y 20 pacientes (8 y 12 respectivamente) a las 8 semanas. Las principales causas de salida del estudio fueron el fallecimiento o la progresión de la enfermedad, por lo cual a las 8 semanas quedaban muy

pocos pacientes como para proseguir el estudio por el tiempo inicialmente planeado de 24 semanas. A las 4 semanas, los pacientes del grupo talidomida habían ganado en promedio 0.37 kg de peso, en comparación con una pérdida de 2.21 kg en el grupo control (diferencia absoluta -2.59; IC95% -4.3 a -0.8). Asimismo, la masa muscular del brazo se había incrementado en 1 cm³ en la rama talidomida y perdido 4.46 cm³ (p = 0.002) en quienes recibieron placebo. A las 8 semanas los pacientes del grupo talidomida habían perdido 0.06 kg de peso en comparación con pérdida de 3.62 kg (diferencia absoluta 3.57 kg; IC 95% -6.8 to -0.3; p 0.034) en el grupo placebo. La mejoría en la función física se correlacionó positivamente con la ganancia de peso (r = 0.56, p = 0.001). No se hallaron diferencias significativas en la fuerza, evaluada por dinamometría, en los *scores* globales de salud ni en el funcionamiento físico. Sin embargo, hubo correlación entre cambios en el funcionamiento físico y aumento de peso (r = 0.56, p = 0.001) y una correlación positiva, aunque no significativa entre aumento de peso y calidad de vida global. Asimismo, tampoco hubo diferencias significativas en el tiempo de supervivencia de los pacientes luego de que hubieran ingresado al estudio para ninguno de los dos grupos. En general, la talidomida pareció ser bien tolerada. Dos pacientes presentaron neuropatía periférica y otros dos *rash* cutáneo, desapareciendo todos esos fenómenos al suspenderse su administración. La constipación fue más frecuente en el grupo talidomida (p = 0.04) y el insomnio menos común (p = 0.023). El estudio realizado muestra que la talidomida logró atenuar la pérdida de peso y de masa muscular magra en pacientes con caquexia secundaria a cáncer de páncreas. Sin embargo, los autores admiten que la pérdida de casos para el seguimiento dentro del estudio (30% y 57% perdidos a las 4 y 8 semanas respectivamente) conlleva un potencial sesgo en los resultados. En conclusión, los autores demostraron que la talidomida sería segura y efectiva en atenuar la pérdida de peso en pacientes con cáncer avanzado de páncreas y que su administración se asoció a una reducción en la pérdida de masa muscular magra. No puede saberse a partir de este estudio si estas mejoras influyen en aumento de la supervivencia de estos pacientes y si los mismos efectos ocurren en cáncer de otras localizaciones primarias más allá del páncreas.

4. Un estudio Fase II con Antioxidantes, tanto en la dieta como suplementados, soporte fármaco nutricional, progestágenos e inhibidores de la Cyclooxygenasa-2, mostrando eficacia y seguridad en pacientes con Anorexia/Caquexia y stress oxidativo relacionado al cáncer

A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacnutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1030-1034.

La compleja fisiopatología del síndrome de caquexia-anorexia (SCA) asociado al cáncer ha hecho pensar que un enfoque polimodal de tratamiento, dirigido a los diferentes procesos fisiopatológicos en juego, pudiera resultar más efectivo que los tratamientos con un agente único, y los resultados controversiales y a menudo limitados de múltiples ensayos clínicos reforzarían esta noción. En el paciente con cáncer se hipotetiza que los sistemas oxidativos corporales, que incluyen enzimas y moléculas de bajo peso con acción antioxidante podrían estar sobre expresados.^{30,31} Con este concepto en mente, los autores llevaron a cabo un estudio abierto destinado a evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento integrado de la caquexia asociada al cáncer. Dicho tratamiento se basó en la administración de soporte fármaco nutricional, antioxidantes y drogas, administrados todos por vía oral en una población de pacientes con SCA por cáncer.

La eficacia fue evaluada en términos de respuesta clínica, mejoría de variables nutricionales/funcionales, cambios en el laboratorio de test relacionados con caquexia y stress oxidativo, y mejoría en la calidad de vida. Si bien este era un estudio abierto, el mismo fue realizado de acuerdo al diseño de dos estadios de Simon, lo cual agrega validez a los resultados. Los pacientes recibieron: dieta con alto contenido en polifenoles (300 mg/d); tratamiento antioxidante: 300 mg/d de ácido lipoico, más 2.7 g/d de sal de lisina-carbocisteína, más 400 mg/d de vitamina E, más 30,000 UI/d de vitamina A, más 500 mg/d de vitamina C; soporte fármaco nutricional con un preparado comercial enriquecido con ácidos

grasos omega-3 (1.1 g de ácido eicosapentaenoico + 0.46 g de ácido docosahexaenoico; 310 kcal por lata): 2 latas diarias; 500 mg/d de acetato de medroxiprogesterona y 200 mg/d de celecoxib.

Los objetivos del estudio estuvieron relacionados con variables: a) clínicas; b) nutricionales/funcionales; c) de laboratorio; y d) de calidad de vida, siendo evaluadas las variables correspondientes en forma basal y a 1, 2 y 4 meses. (Tabla 1)

Tabla 1. Lista de las variables de eficacia medidas y criterios de respuesta de muy respondedores.

-
- a. Variables clínicas. Criterio de respuesta: mejoría del PS si el valor inicial era de 1 o estabilidad si el valor inicial = 0.
Performance status (ECOG).
 - b. Variables nutricionales/funcionales. Criterio de respuesta: mejoría de, al menos, 3 de las variables con estabilidad del resto.
Peso corporal
Masa corporal magra
Apetito
Gasto energético de reposo
Fuerza muscular
 - c. Variables de laboratorio. Criterio de respuesta: mejoría de, al menos, 3 o más (incluyendo al menos una de niveles de citoquinas o ROS), independientemente de las otras.
Niveles séricos de IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)
Niveles séricos de leptina (aumento 100%)
Niveles séricos de especies reactivas al oxígeno (ROS)
 - d. Cuestionarios de calidad de vida. Criterio de respuesta: mejoría de, al menos, 2 de los cuestionarios sin empeoramiento de los otros.
EORTC QLQ-C30 versión 3
EuroQol-5D
MSFI-SF (inventario multidimensional de síntomas de fatiga- forma abreviada-)
-

Entre julio de 2002 y enero de 2005 fueron incluidos 44 pacientes, de los cuales 39 completaron el tratamiento y fueron evaluables. De los pacientes evaluados, 56% no había perdido peso al ingresar al estudio y 32% había perdido menos del 10% del peso corporal. Si bien 97.4% presentaba estadio tumoral IV; 95% de los pacientes tenía PS 1-2 al ingreso al estudio. Desde el punto de vista de las variables clínicas existió una respuesta objetiva en todos los pacientes (n 39), más allá de que en 16 de ellos existió progresión de la enfermedad. El peso

corporal se incrementó significativamente (1.9 kg; p 0.031), al igual que la masa corporal magra (1.7kg; p 0.024) y el apetito (p 0.004), en tanto no hubo mejoría significativa de la fuerza muscular. Las citoquinas IL-6 y TNF- α disminuyeron significativamente y ROS y glutatión peroxidasa disminuyeron y aumentaron respectivamente, pero sin cambios significativos. En tanto, mejoraron las variables de calidad de vida en general y las relacionadas con fatiga en particular. Se halló una correlación negativa significativa entre masa corporal magra y cambios en el nivel sérico de IL-6 (p = 0.013). En relación a la seguridad, el tratamiento fue bien tolerado, no existiendo efectos adversos serios ni abandonos del protocolo por toxicidad, a excepción de 1 paciente en quien se suspendió medroxiprogesterona por trombosis venosa de miembro inferior. Al final del estudio, 22 de los 39 pacientes fueron catalogados como respondedores (17 respondedores y 5 altamente respondedores). Los autores reconocen que, de todas maneras, los criterios de efectividad prefijados, aunque cuidadosamente seleccionados, eran arbitrarios. Como conclusión de este trabajo puede decirse que, dados los resultados hallados mediante este enfoque innovador de tratamiento, que al mismo tiempo es posible de ser realizado en pacientes ambulatorios, resulta plenamente justificada y necesaria la realización de un estudio de Fase III con diseño randomizado. La correlación negativa entre IL y masa corporal magra refuerza lo ya conocido respecto al rol de diversas citoquinas en el SCA. Aún resta evaluar en estudios ulteriores los resultados de este estudio en una población más homogénea, dado que el presente trabajo incluyó a pacientes con cáncer de muy diversa localización primaria.

Comentario

Los estudios reseñados constituyen una muestra del estado actual de los conocimientos relacionados con el tratamiento del SCA. La lectura de los mismos permite apreciar la dificultad existente no solo en el tratamiento de este síndrome, sino también ciertos problemas de tipo metodológico que pueden estar presentes incluso en estudios detalladamente diseñados y ejecutados como los que han sido resumidos. Un problema inicial, tanto en la clínica como en la investigación, es que no existe una definición unívoca del SCA. Frecuentemente, el mismo es definido de acuerdo a la presencia de sus componentes clíni-

cos, lo cual de ninguna manera constituye una definición en sentido estricto. Una clasificación basada en puntos de corte bien definidos del índice de masa corporal podría ser satisfactoria. De todas maneras, la depleción de tejido adiposo y masa magra merece consideraciones adicionales, dado que la depleción de masa magra puede coexistir con depleción de grasa, pero también acompañar a la obesidad. Asimismo, una definición de caquexia debería abarcar el nivel umbral de reservas fisiológicas de energía, proteínas o ambas, por debajo del cual existen riesgos de daño potencial. Es así que la inexistencia de una clasificación y gradación de severidad globalmente acordadas constituye un problema importante, dado que impide la puesta en marcha de lineamientos de tratamiento generalizados. Desde el punto de vista metodológico, los estudios de Jatoi y Fearon^{13,14} merecen algunos comentarios. En un estudio de Fearon realizado años antes al comentado en este artículo³² se destaca la importancia de chequear la adherencia al tratamiento con ácidos grasos omega-3 poliinsaturados del tipo del EPA, el cual puede no ser bien tolerado dado su gusto o la presencia de saciedad precoz. En dicho estudio, un grupo de pacientes recibió una solución proteica hipercalórica a la cual se asoció EPA más antioxidantes versus una solución isocalórica e isonitrogenada. A las 8 semanas de tratamiento ambos grupos estabilizaron el peso y la masa magra, sin diferencias significativas entre grupos. En vista de la evidente falta de adherencia a la intervención indicada, fueron analizados los niveles plasmáticos de EPA, los cuales tuvieron fuerte correlación positiva con el aumento de peso y masa magra. En el estudio de Jatoi¹³ no existe ninguna referencia al grado de adherencia al EPA. Asimismo, la falta de un grupo control que hubiera recibido solamente el suplemento nutricional sin EPA imposibilita una comparación directa entre dichos grupos. Por otra parte, el estudio de Fearon¹⁴ aportó solamente EPA sin suplementos calóricos, lo cual podría ser causa de los resultados encontrados. Se supone que, amén de una readecuación de las alteraciones metabólicas, en el SCA debería administrarse un volumen calórico adecuado, el cual no fue especificado en el estudio. En el mismo artículo, el análisis de acuerdo a estratificación según tipo tumoral permite observar una mejoría mucho mayor del peso en los pacientes con cáncer digestivo, con diferencias significativas en relación al aumento de peso (p 0.044). Esto reafirma que, idealmente, los estudios de SCA deberían ser reali-

zados en poblaciones más homogéneas desde el punto de vista de localización y estirpe histológica del tumor primitivo. Unas palabras especiales merecen la fijación de objetivos finales de cada estudio. Por ejemplo: diversos trabajos sugieren que existe relación entre peso y calidad de vida. Entre ellos, un estudio de Yan reveló, a través de entrevistas realizadas a más de 6000 personas, que el índice de masa corporal se correlacionaba con la calidad de vida, especialmente en los dominios de función y bienestar físicos.³³ Lo cierto es que la mayoría de los estudios relacionados con el tratamiento de la caquexia centran su objetivo principal en los cambios en el peso. Si bien esto parece lógico, en estos estudios no es posible evaluar si la ganancia ponderal se debe a "peso útil" (masa magra), a aumento de masa grasa o a retención hídrica y edemas. El estudio de Jatoi¹³ fijó como objetivo primario la ganancia del 10% del peso corporal, siendo probablemente irrealista, de acuerdo con estudios previos,^{14,25} que dicha ganancia de peso pudiera ser predominantemente por incremento de masa magra. Si bien en dicho estudio fueron excluidos del análisis aquellos pacientes que desarrollaron edemas o ascitis, resulta imposible saber si el grupo de pacientes que incrementó su peso (progestágenos) mejoró su funcionalismo físico. Tan es así que actualmente la *Food and Drug Administration* (US) requiere datos acerca de composición corporal y actividad física cuando considera la aprobación de fármacos para el tratamiento de la caquexia. Un comentario aparte merecen los datos hallados por Fearon¹⁴ en relación a la eficacia de las distintas dosis de EPA. El hecho de que el grupo que recibió 2 g/d de EPA tuviera mejores resultados que el que recibió 4g/d resulta llamativo, y los comentarios del autor a este respecto no aclaran esta situación. Por su parte, el estudio de Gordon¹⁸ versa acerca del uso de la talidomida, una droga que, tras ser retirada del mercado por su potencial teratogénico, en los últimos años ha resurgido dado que su actividad antiinflamatoria la haría útil en distintos trastornos, tal como se ha descrito en pacientes con caquexia que presentaban al mismo tiempo tuberculosis y SIDA.³⁴ En dicha población la administración de talidomida produjo mayor incremento en el peso que en pacientes con SIDA solamente. A las propiedades inicialmente citadas de la talidomida como reductor del nivel de FNT-alfa, se han sumado, resultando aún de mayor importancia, la acción indirecta sobre el sistema de la ubiquitín-proteosoma.³⁵ En este artículo no pudo demostrarse que la atenuación

en la pérdida de peso llevara a mejoría en la calidad de vida, lo cual, al decir de los autores, podría deberse a que los *scores* de funcionamiento físico y calidad de vida en pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas podrían no ser lo suficientemente sensibles como para detectar dichos cambios, o bien que el tamaño de la muestra no fuera del suficiente poder como para estimarlos, siendo de todas maneras de importancia el hecho que existiera correlación positiva entre ganancia de peso e incremento en la función física. El trabajo de Gordon y col pone de manifiesto el problema de *pérdida de pacientes*, uno de los principales obstáculos en la investigación con pacientes con caquexia por cáncer. Si bien los resultados de este trabajo resultan alentadores, el alto número de pacientes que salieron del protocolo dificulta el análisis. Este problema debe ser evaluado muy detalladamente dado que quizás estemos obteniendo conclusiones que, además de sesgadas, pueden ser generalizadas solamente al grupo de pacientes que se hallan en mejor estado clínico. Por otra parte, cuando se utilizan cuestionarios para evaluar calidad de vida, tal cual se hizo en este estudio, no suelen describirse especificaciones referidas a los "datos perdidos", los cuales deberían siempre ser sujetos a imputación a fin de no sesgar adicionalmente los resultados.³⁶ Por último, el estudio de Mantovani¹⁹ solo intenta mostrar una nueva aproximación al tratamiento del paciente con SCA asociada al cáncer al tiempo que ilustra las múltiples variables relacionadas con la investigación en SCA. La idea de un tratamiento combinado, donde múltiples productos actúen a distintos niveles del entramado fisiopatológico productor del SCA no es estrictamente nueva, si bien no son muchos los estudios que se han centrado en esta modalidad terapéutica. Dado el tipo de estudio, no son aún muchas las conclusiones que pueden obtenerse del mismo, más allá de los efectos aparentemente beneficiosos alcanzados. En este estudio volvemos a encontrarnos con que un tratamiento que, entre otros productos, contiene vitaminas y antioxidantes resulta aparentemente efectivo. Esto lleva a recordar uno de los estudios de Fearon,³² ya citado anteriormente, en que el EPA había producido beneficio al ser administrado en forma conjunta con vitaminas y antioxidantes. Dicha forma de administración no había sido especialmente elegida sino que vitaminas y antioxidantes eran adicionados a la formulación comercial en que el EPA estaba diluido para actuar como conservantes. En resumen, los enfoques terapéuticos utilizados para el

tratamiento del SCA asociado al cáncer han sido muchos, pese a lo cual aún no se ha hallado un esquema de tratamiento demostradamente efectivo. A la par que se ensayan distintas combinaciones farmacológicas, están siendo realizados nuevas investigaciones con otros productos, tales como el beta hidroximetilbutirato, ATP, hormona de crecimiento, grelina y programas de ejercicio. Mientras tanto, y a la par de la aparición de estudios con datos no infrecuentemente parciales y aún contradictorios, nos seguimos preguntando, al igual que Wilcock,¹⁵ si en el tratamiento del SCA estamos en el principio del fin o tan solo en el final del principio.

Referencias

1. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia and malnutrition. *BJM* 1997;315:491-497.
2. Holden ML. Anorexia in the terminally ill cancer patient: the emotional impact on the patient and family. *Hosp J* 1991;24:73-84.
3. Jatoi A. Omega-3 fatty acid supplementation for cancer-associated weight loss. *Nutr Clin Pract* 2005;20:394-399.
4. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Am J Med 1980;69:491-497.
5. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996;12:358-371.
6. Cohn SH et al. *Metabolism*, 1981.
7. Moore FD. Energy and the maintenance of the body cell mass. *J Parenter Enteral Nutr* 1980;4:228-260.
8. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-447.
9. Tisdale M. *J Support Oncol* 2003;1:159-168.
10. Argilés JM, Busquets S, García-Martínez C, López-Soriano FK. *Nutrition* 2005;21:977-985.
11. Scott HR, McMillan DC, Brown DJF, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:295-299.
12. Baracos V. *Nutr*. 2006;26:13.1-13.27.
13. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, et al. 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.
14. Fearon KCH, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients With Cancer Cachexia. *J Clin Oncol* 2006;24:3401-3407.
15. Wilcock A. Cachexia and omega-3 polyunsaturated fatty acids: the beginning of the end or the end of the beginning? *Pall Med* 2005;19:500-502.
16. Berenstein EG, Ortiz Z. 2005. Megestrol acetate for the treatment of anorexia cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD0043.10
17. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23:8500-8511.
18. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-545.
19. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, et al. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacological support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1030-1034.
20. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, et al. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci* 1997; 92:215-221.
21. Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, et al. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001; 61:3604-3609.
22. Baracos VE, DeVivo C, Hoyle DH, et al. Activation of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle of cachectic rats bearing a hepatoma. *Am J Physiol* 1995; 268:E996-E1006.
23. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1127-1132.
24. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-3306.
25. Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 81:80-86.
26. 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.

27. 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:S27-S30.
28. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*, 2000;36:177-184.
29. Burns CP, Halabi S, Clamon GH, et al. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: Cancer and Leukemia Group B Study 9473. *Clin Cancer Res* 1999;5:3942-3947.
30. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J* 1996;15:1753-1765.
31. Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 1992;11:445-456.
32. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a 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.
33. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, et al. BMI and health related quality of life in adults 65 years and older. *Obes Res* 2004;12:69-76.
34. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T y Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomized placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-545.
35. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S, et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-397.
36. Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS Jr. *J Biol Chem*. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of I kappa B kinase activity. *J Biol Chem* 2001;27:22382-22387.
37. Diehr P, Johnson LL. Accounting for missing data in end-of-life research. *J Palliat Med* 2005;8:S50-S57.