1130-6343/2003/27/5/308
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP (Madrid)
Vol. 27. N.° 5, pp. 308-316, 2003
REVISIONES

El síndrome caquéctico en el paciente oncológico: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico

F. FERRIOLS LISART, M. TORDERA BAVIERA

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

El síndrome caquéctico está relacionado con un deterioro funcional del paciente que caracteriza a muchas patologías entre las que se incluyen el cáncer. El desarrollo de la caquexia engloba alteraciones metabólicas, hormonales y de otros mediadores celulares que desencadenan un síndrome de consunción que no puede resolverse mediante la ingesta forzada de nutrientes. El objetivo de este estudio es revisar los componentes fisiopatológicos de la caquexia, así como sus manifestaciones clínicas y las alternativas farmacológicas específicas en el tratamiento del cuadro caquéctico. Para ello se ha realizado una revisión de los artículos publicados en los últimos 4 años. El tratamiento farmacológico de la caquexia consiste en una serie de terapias combinadas que comprende el tratamiento de su enfermedad de base, la administración de soporte nutricional y tratamiento farmacológico específico para el cuadro caquéctico. Actualmente, la efectividad clínica de la ciproheptadina, hidrazina o pentoxifilina en el tratamiento de la anorexia es discutible. Únicamente los derivados de los progestágenos han sido capaces de incrementar el apetito y la ingesta en estos pacientes, así como mejorar su estado nutricional. Los corticoides también parecen incrementar el apetito, pero estos efectos son de corta duración.

Palabras clave: Caquexia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Tratamiento farmacológico.

Summary

Wasting is a syndrome related to patient functional impairment that characterizes many conditions, including cancer. The development of wasting includes changes in the metabolism, as well as in hormones and other cell mediators, which trigger a syndrome that cannot be solved by forced nutrient ingestion. The goal of this study is to review the pathophysiological components of wasting, as well as its clinical manifestations and the available specific drug therapy options for the treatment of this condition. To this end, a review of papers published during the last four years has been carried out. The treatment of wasting with drugs includes a number of combination therapies for the underlying condition, nutritional support administration, and specific drug therapy for the wasting clinical picture. Currently, the clinical efficacy of cyproheptadine, hydrazine and pentoxyphilline in the treatment of anorexia is uncertain. Only progestagen derivatives have shown to increase appetite and food intake, and to improve nutritional status, in these patients. Corticoids also appear to increase appetite, but their effects are short-lasting.

Key words: Wasting. Pathophysiology. Clinical manifestations. Drug therapy.

INTRODUCCIÓN

El síndrome caquéctico se caracteriza por un deterioro nutricional progresivo observado en el paciente que acompaña a determinadas patologías como cáncer o SIDA. Este síndrome engloba un amplio abanico de alteraciones hormonales y metabólicas, así como cambios en los procesos de síntesis y eliminación de determinados mediadores celulares como las citoquinas. El resultado final es el desarrollo de un síndrome de consunción, donde la ingesta forzada de aportes calóricos no resuelve la existencia de la sintomatología (1). Aunque no existe un criterio definido para identificar la presencia de este cuadro, sus principales manifestaciones clínicas se corresponden con la existencia de anorexia, saciedad, pérdida de peso, debilidad, fatiga, alteraciones de la función inmune y mal estado funcional (1). El desarrollo del síndrome caquéctico puede presentarse durante las primeras fases de la enfermedad o durante el transcurso de la misma. La existencia de caquexia en estos pacientes es un factor importante en su morbi-mortalidad, con una importante repercusión en su calidad de vida.

Recibido: 06-08-2002
Aceptado: 24-04-2003

Correspondencia: Francisco Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Tel.: 96 386 26 33. e-mail: ferriols_fra@gva.es

FISIOPATOLOGÍA METABÓLICA DE LA CAQUEXIA

La característica principal del síndrome caquéctico es la incapacidad, por parte del paciente, para ganar peso, o mantener el ya existente, con una ingesta calórica adecuada. Esta imposibilidad ha sido asociada al menos a tres factores diferentes (2).

—Aumento de las necesidades metabólicas generadas por la demanda nutricional de la enfermedad de base.

—Incremento del gasto energético en el paciente.

—Mala adaptación metabólica para satisfacer las necesidades energéticas del organismo.

Se ha observado experimentalmente que el desarrollo de los procesos cancerosos viene acompañado de un incremento en los requerimientos nutricionales y en el gasto energético. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a seres humanos es controvertida. El problema principal radica en las implicaciones respecto al porcentaje de masa que representa el tumor frente a la masa corporal total, ya que la relación existente entre el tamaño corporal-masa tumoral difiere considerablemente entre ambos. La masa tumoral en animales representa un alto porcentaje de su peso corporal, cosa que no ocurre en humanos, donde esta relación es muy inferior. Por tanto, las exigencias nutricionales adicionales que caracterizan al síndrome caquéctico no se pueden atribuir únicamente a la demanda extra de las células tumorales o a los procesos patológicos implicados en el desarrollo de los procesos neoplásicos (2).

Así, con la finalidad de testar la posible existencia de cuadros hipermetabólicos, se determinó el gasto energético basal (GEB) y el gasto energético en reposo (GER) en pacientes oncológicos. Estos estudios han puesto de manifiesto que, aproximadamente, el 60% de los pacientes presentan un GER alterado. De estos, el 35% presentaban un cuadro hipometabólico y el 25% eran hipermetabólicos. Se ha observado, por otra parte, que los pacientes oncológicos con una masa corporal magra (LBM) disminuida pueden tener un gasto energético inferior incluso al observado en individuos con idéntico peso. A pesar de todo, la existencia de un posible cuadro hipermetabólico en este tipo de pacientes, no es suficiente para explicar, en toda su extensión, el fenómeno de la caquexia (2).

Otro factor que puede condicionar la pérdida de peso en el paciente caquéctico es la existencia de una mala adaptación metabólica, que implica tanto al metabolismo glucídico, proteico como lipídico. Una característica del paciente caquéctico es la existencia de glucemias anormalmente bajas.

En esta situación, un paciente no caquéctico, es capaz de desarrollar una serie de mecanismos compensatorios cuyo resultado final es la utilización de derivados lípidicos, especialmente cuerpos cetónicos para la producción de eneregía. Sin embargo, el paciente caquéctico, es incapaz de llevar a cabo de forma adecuada la gluconeogenesis para mantener estables los valores de glucemia.

Desde el punto de vista metabólico, la existencia en este tipo de pacientes de un síndrome de resistencia periférica a la insulina (3) condiciona los procesos metabólicos ya que provoca una oxidación excesiva de ácidos grasos. El resultado final es la depleción de los depósitos de grasa del paciente, cuadros de hipertrigliceridemia y disminución de la concentración de lipoprotein lipasa. El descenso de lipoprotein lipasa provoca una reducción en la síntesis de ácidos grasos libres y monoacilglicerol. Además disminuye la síntesis de triglicéridos en los adipocitos (3).

En resumen, el proceso de mala adaptación metabólica, se caracteriza por una disminución en la ingesta de nutrientes y en un incremento en las necesidades calóricas por parte del paciente. No hay que olvidar, por otra parte, que las necesidades nutricionales de las células tumorales, son además selectivamente favorecidas sobre las necesidades propias del paciente (1-3).

PRINCIPALES MEDIADORES EN EL DESARROLLO DE LOS PROCESOS CAQUÉCTICOS

La respuesta del organismo a una agresión se caracteriza por una alteración neuroendocrina regulada a nivel central por hormonas como las catecolaminas, glucagón, corticosterona y hormona del crecimiento, que sirven para movilizar glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, etc. (4) y se ha denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Por otra parte y como respuesta a la agresión, se observa en diferentes tejidos, una estimulación en la producción de determinadas citoquinas. Esta activación de la cascada de las citoquinas se produce como respuesta a la agresión provocada por diferentes infecciones, procesos traumatológicos o cuadros sépticos, SIDA, cáncer u otras enfermedades de carácter crónico (Fig. 1). Las principales citoquinas activadas en estos procesos de respuesta inflamatoria son la interleukina 1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), que activan un complejo sistema de citoquinas que intervienen regulando y contrarrestando el efecto de las primeras (5).

Las implicaciones nutricionales de la respuesta inflamatoria sistémica son muy importantes, principalmente por su impacto sobre el metabolismo proteico (1). Así, en primer lugar, la proliferación masiva de citoquinas de tipo IL-1 y TNF producen una anorexia profunda y con ello, la inanición del paciente. En segundo lugar, se observa una reducción importante en la actividad motora voluntaria del paciente y una progresiva disminución de la masa muscular. Finalmente, como consecuencia de todo este proceso, las

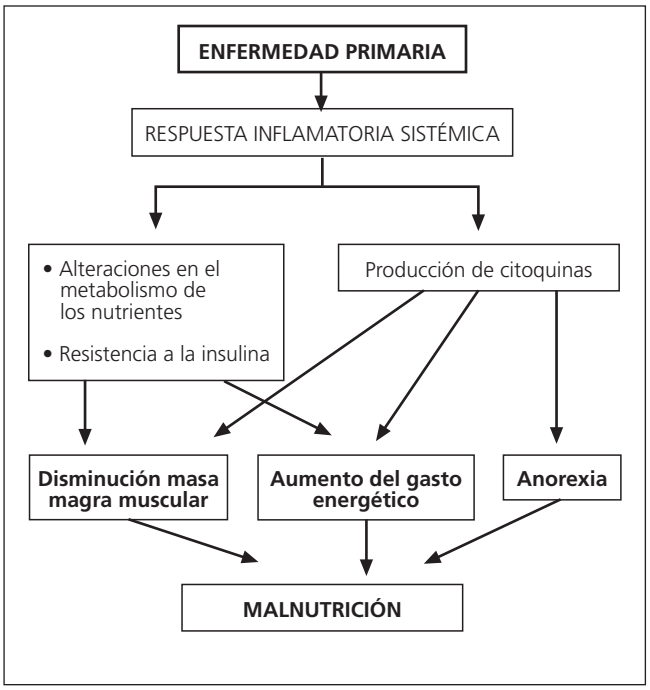
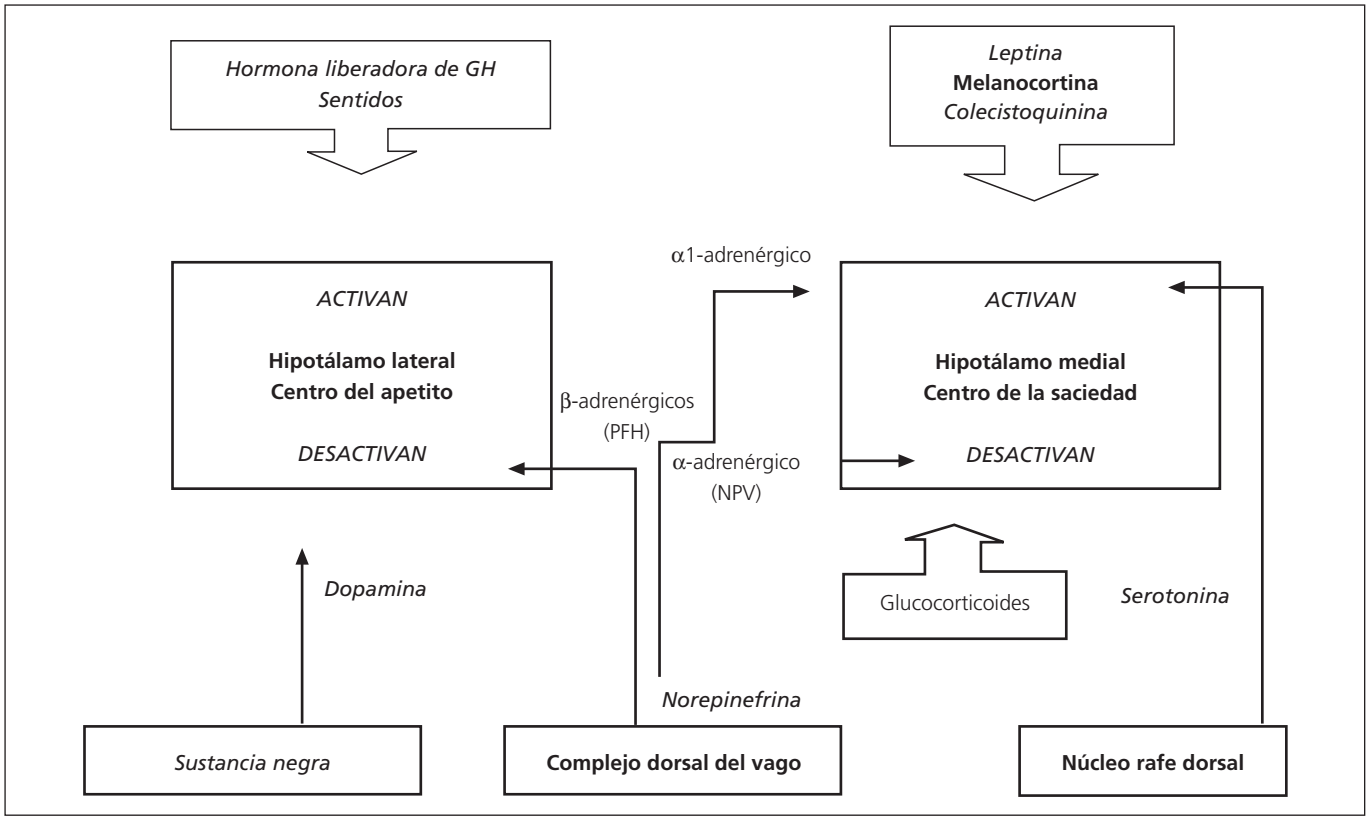


Fig. 1.- *Relación entre enfermedad, producción de citoquinas y malnutrición.*

citoquinas reducen la síntesis proteica muscular e incrementan su catabolismo. Además, como consecuencia de la respuesta inflamatoria, se ha observado un incremento del gasto energético basal, y el desarrollo de resistencia a la insulina, tanto a nivel central como periférico. De todos estos procesos, sólo la anorexia puede ser revertida mediante un soporte nutricional adecuado. Otras citoquinas que intervienen en el proceso caquéctico son la IL-6 y los interferones alfa y gamma, los cuales producen cuadros de hipertrigliceridemia (5).

En los pacientes caquécticos (6), la pérdida de peso muestra un perfil diferente a aquéllos que sufren simplemente de privación de nutrientes, ya que muestran una severa e incapacitante pérdida de masa muscular (en la inanición la pérdida es de masa muscular pero sobre todo de grasa). En la figura 2 puede verse un esquema con los principales mecanismos reguladores de la ingesta. Los principales sistemas estimulantes del apetito son neuropéptido Y (NPY), sistema adrenérgico alfa-2, galanina, hormona del crecimiento, glucocorticoides, opiodes. Los principales sistemas inhibidores son colecistokinina, serotonina, adrénergico beta y alfa-1 adrenérgico, dopamina, leptina, melanocortina (4).



PFH: hipotálamo perifornical. NPV: núcleo paraventricular.

Fig. 2.- *Sistemas de neurotransmisión implicados en la regulación del apetito.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME CAQUÉCTICO

Anorexia

Conduce a una disminución en la ingesta calórica y constituye el síntoma más característico de este síndrome. En el momento del diagnóstico de un cáncer cerca del 15-40% de los pacientes ya presentan un cuadro anoréxico, pero en los pacientes con enfermedad avanzada se observa en más del 80% de los casos (7).

La aparición de anorexia puede ser debida a multitud de factores. Los principales motivos pueden variar desde la presencia de cuadros dolorosos hasta la existencia de obstrucción gastrointestinal, pasando por las náuseas y vómitos inducidos por el tratamiento quimioterápico. Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la anorexia es la alteración del gusto, la aversión por la comida o los cambios en la percepción olfativa. Sin embargo, la ausencia frecuente de algunas de estas causas en el desarrollo de la anorexia permite especular sobre el desarrollo real de la misma. Parece ser que ésta se debe a la existencia de determinados factores solubles producidos como respuesta al tumor, tanto por las células tumorales o por el propio paciente (1).

La anorexia puede afectar de forma amplia a otros aspectos de la vida del paciente incluyendo aspectos emocionales o físicos, en la interacción social del paciente, en las actividades cotidianas así como en su imagen (8).

Pérdida de peso

Uno de los principales motivos por los que un paciente caquéctico acude a la consulta del médico es cuando es consciente de la existencia de una pérdida de peso considerable.

La pérdida de peso constituye uno de los principales factores pronósticos para la respuesta al tratamiento de su enfermedad de base y de la supervivencia global del paciente. La pérdida de LBM afecta tanto a la calidad de vida como a su supervivencia. Se asocia a menudo con debilidad, fatiga, pérdida de energía e incapacidad para el desarrollo de las actividades cotidianas. Esta pérdida puede ser consecuencia de la existencia de diversos factores que conducen a un descenso en la ingesta de nutrientes. Estos factores son la presencia de náuseas y vómitos, la sensación de saciedad, o por efecto directo del tumor sobre el tracto gastrointestinal. Igualmente, se ha asociado con la administración de determinados tratamientos, como la radioterapia o quimioterapia, o la existencia de determinadas situaciones clínicas como el dolor o el estrés emocional (7).

Aversión a la comida

Habitualmente se asocia a experiencias poco placenteras coincidiendo con la exposición a una determinada comida. En los pacientes con cáncer, se encuentra ligada generalmente a la administración de quimioterapia y/o radioterapia. La administración de estas terapias pueden desarrollar cuadros de estomatitis, mucositis, xerostomía y alteraciones en la percepción del olor y del gusto. Para evitar la aversión de la comida, se recomienda a los pacientes bajo tratamiento quimio y/o radioterápico, que éstas sean ligeras y ricas en carbohidratos, evitando el exceso de proteínas, ya que éstas desarrollan con mayor frecuencia cuadros de aversión o rechazo (8). El único método que ha demostrado efectividad en prevenir la aversión a la dieta normal es tomar una comida o dieta nutricionalmente inconsistente previamente a la administración del tratamiento (9).

Complicaciones gastrointestinales

La implicación directa del tracto gastrointestinal en un proceso tumoral puede derivar en la aparición de diversas alteraciones en la digestión y absorción de los nutrientes, con el consecuente desarrollo de cuadros de malnutrición y caquexia. La sintomatología que puede desarrollarse es muy variada, desde la existencia de sensación de saciedad pasando por alteraciones en el gusto hasta desarrollar cuadros anoréxicos (4,10).

Efectos sobre la calidad de vida

El desarrollo de un cuadro caquéctico en un determinado paciente puede condicionar su calidad de vida. La debilidad muscular característica en estos pacientes conlleva una disminución en la actividad física del paciente y a un deterioro de su estado funcional, afectando determinadas actividades rutinarias tan sencillas como vestirse, hacerse la comida o comer por sí solo. Además, la presencia de fatiga junto con una pérdida de peso importante, puede derivar en el desarrollo de cuadros depresivos y en alteraciones de las relaciones interpersonales (5,8).

LAS BASES DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CAQUÉCTICO

Actualmente, no existen evidencias que sugieran que el síndrome caquéctico pueda ser curado o revertido, por lo que éste debe ir dirigido a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las estrategias empleadas se basan en administrar un soporte nutricional y terapéutico adecuado. Sin embargo, el tratamiento más eficiente de la caquexia sigue siendo aquél que sea más efectivo para la patología de base. No obstante, es importante controlar una serie de síntomas tales como las náuseas, los vómitos, la mucositis, el dolor y la depresión, ya que contribuyen de forma importante en el desarrollo de este síndrome (10).

Las alternativas farmacológicas se obtuvieron a través

de una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE (*Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda,* EE.UU.) en soporte óptico CD-ROM (*Silver Platter Information Inc,* Norwood, Bethesda, EE.UU.) desde 1999 hasta 2002. Las palabras claves empleadas fueron: caquexia, fisiopatología, manifestaciones clínicas, tratamiento farmacológico. Las referencias citadas en los artículos seleccionados y en otros trabajos de revisión fueron revisadas con objeto de seleccionar aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informatizada, aumentando así la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Las referencias se limitaron a aquellas publicadas en inglés o español. La selección de los estudios se realizó en función de aspectos metodológicos para reducir posibles sesgos de selección. Los criterios de exclusión fueron: casos clínicos, estudios en animales, modelos de experimentación.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CAQUEXIA

El uso de estos fármacos está indicado fundamentalmente en el tratamiento de la anorexia de los pacientes con cáncer o con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida. También se han utilizado en la anorexia nerviosa, en la delgadez constitucional y en la anorexia asociada a determinadas enfermedades crónicas. Entre los fármacos estimulantes del apetito encontramos:

—Estimulantes del apetito:

1. Acetato de megestrol. Es un derivado semisintético de la progesterona que se empezó a utilizar en la hormonoterapia de rescate en el carcinoma de mama, apareciendo como efecto secundario un aumento de peso. El incremento de peso es dependiente de la dosis, en el intervalo de 160-800 mg/día (4). Dosis superiores no se corresponden con un incremento mayor en el peso pero sí en la aparición de efectos adversos.

Se ha observado que, en pacientes a los que se les administró este fármaco, además de la ganancia de peso que experimentaban, mejoraban su calidad de vida, sin afectar a la supervivencia ni al número de infecciones oportunistas que desarrollaban (9).

El mecanismo de acción por el que el acetato de megestrol produce un incremento de peso no está claramente establecido. Parece ser que los principales factores implicados son el incremento en los niveles de neuropéptido Y (NPY) en el hipotálamo, y la inducción de la lipogénesis que produce. También se ha descrito la inhibición del núcleo ventromedial del hipotálamo, por interferencia con los canales iónicos de calcio, así como un posible efecto en la disminución de las citoquinas circulantes (4).

Los principales efectos adversos asociados a la administración del acetato de megestrol, son la aparición de edemas, impotencia, alteraciones menstruales, hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal secundaria, síndrome de Cushing, hepatotoxicidad y enfermedad tromboembólica (11).

La duración del tratamiento debe ser individualizada para cada paciente, aunque la mayoría de los estudios comprenden un periodo de tratamiento de 12 semanas (4).

2. Dronabinol (tetrahidrocannabinol). Es el componente activo de la marihuana. Se ha utilizado a dosis de 2,5 a 7,5 mg/día en pacientes con cáncer con una dosis máxima diaria de 20 mg. Se ha comprobado que los pacientes en tratamiento con dronabinol experimentan un incremento del apetito, un descenso significativo de las náuseas, así como una tendencia a la estabilización en el peso frente al grupo control, los cuales van paulatinamente perdiendo peso. Los principales efectos secundarios que pueden aparecer tras la administración de este fármaco son el desarrollo de cuadros eufóricos y alucinaciones (12,13).

3. Antiserotoninérgicos. En la anorexia nerviosa se ha observado una disminución en los niveles plasmáticos de triptófano y de ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, que parecen recuperarse tras la ganancia de peso. El tratamiento con ciproheptadina ha mostrado resultados variables en estos pacientes. La ciproheptadina es uno de los primeros fármacos aprobados para su utilización como estimulante del apetito, sin embargo su utilización clínica es escasa. Este fármaco ha sido utilizado en pacientes con anorexia asociada a colon irritable, asma y tuberculosis pulmonar, obteniendo resultados estadísticamente significativos, sobre todo cuando la ingesta calórica es inferior a 1.800 Kcal/ día. La estimulación del apetito producida por la ciproheptadina se atribuye al efecto sedante del fármaco y al efecto depresor del fármaco sobre la glucemia (4).

Por otra parte, la administración de pizotifeno también ha mostrado un incremento del apetito y una ganancia de peso en adultos y niños malnutridos tras la administración de dicho fármaco a dosis de 1 a 1,5 mg/día durante 18 meses. Aunque se han observado incrementos de peso que superan los 8 kg, éste oscila generalmente entre 1-3 kg en el 40 al 60% de los pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, este aumento en el peso no se relaciona con la dosis o duración del tratamiento (4,10).

4. Glucocorticoides. Los corticosteroides representan la primera opción de tratamiento como fármacos estimulantes del apetito en los pacientes oncológicos. Su mecanismo de acción no está claramente delimitado pero parece estar asociado a sus características euforigénicas. Por otra parte, el efecto antiinflamatorio de estos fármacos pueden contribuir a paliar los cuadros dolorosos que contribuyen al desarrollo del cuadro anoréxico. No obstante, el efecto de los corticoides, como estimulantes del apetito, es breve. La administración crónica de estos fármacos requiere el incremento gradual de la dosis para mantener su efecto. La aparición de efectos adversos indeseables, entre los que se incluyen la exacerbación de la debilidad muscular, inmunosupresión, diabetes, osteoporosis y alteraciones del estatus mental de los pacientes van a limitar su utilización a largo plazo. La administración de corticoides está indicada en los pacientes oncológicos terminales donde se prioriza el efecto euforizante de los corti-

coides frente a la posible exacerbación de la debilidad muscular que pueden desarrollar. Está contraindicada su administración en pacientes con síndrome caquéctico cuyo objetivo es mantener o incrementar su masa muscular (14).

—Anabolizantes:

1. Esteroides anabolizantes. La utilización de los diferentes esteroides anabolizantes como estimulantes del apetito ha sido revisada por diferentes autores. En uno de estos estudios (15) se observó que la administración de 300 mg testosterona intramuscular cada tres semanas durante un periodo de 6 meses provocaba una ganancia de peso de aproximadamente 2 kg (de masa magra). Sin embargo, no se puede correlacionar el incremento de masa magra con una ganancia de peso global o con la capacidad de los pacientes para realizar ejercicio físico. No obstante, los pacientes que habían sido tratados con testosterona, aducían una mejor calidad de vida sin apenas efectos adversos derivados de dicho tratamiento.

La oxandrolona (16) es un análogo de la testosterona con importantes efectos anabólicos y mínimos efectos androgénicos, con la ventaja de su administración oral. Puccio y cols. (15) observaron una ganancia de peso en los pacientes a los que recibieron 15 mg de oxandrolona. Los pacientes a los que se les había administrado placebo seguían experimentando una pérdida de peso, mientras que los pacientes en tratamiento con 5 mg de testosterona lograban mantener el peso.

Otro análogo de la testosterona, la oximetolona, también ha sido utilizado como estimulante del apetito en pacientes caquécticos a dosis de 150 mg/día. Los pacientes tratados con este fármaco experimentaron una ganancia de peso, así como una mejora en su calidad de vida y nivel de actividad diario (17).

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico randomizado en pacientes con SIDA en tratamiento con nandrolona como estimulante del apetito. En este estudio se observó una ganancia de peso y mejora en la calidad de vida en los pacientes a los que se les había administrado dicho fármaco (18). Resultados similares se obtuvieron en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, observándose un aumento mayor de la masa grasa y una mejoría de la función respiratoria. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la nandrolona parece reducir el grado de desnutrición y el cuadro anémico, así como mejora la función sexual de los pacientes (19).

Como efectos adversos más relevantes se puede observar la aparición de ginecomastia, disminución del tamaño testicular, infertilidad, alteraciones lipídicas, trastornos psiquiátricos, poliglobulia, hepatotoxicidad, peliosis y la aparición de tumores hepáticos (11).

Los análogos de la testosterona, a diferencia de esta, pueden causar alteraciones hepáticas más graves. Sin embargo aunque su administración presenta una mejor correlación con el incremento del peso magro de los pacientes, éstos no se han mostrado más efectivos que la testosterona.

2. Hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento humano recombinante es otro tratamiento alternativo en pacientes caquécticos con pérdida de peso, debido a sus cualidades anabólicas. Existen datos que sugieren que este tipo de pacientes presentan resistencia a la acción de la hormona de crecimiento, que probablemente se relaciona con los cuadros de desnutrición, como parecen indicar las altas concentraciones séricas de hormona de crecimiento y las bajas concentraciones observadas de factor de crecimiento I relacionado con la insulina. La administración de hormona de crecimiento produce un aumento de la masa magra corporal y de la síntesis proteica, reduciéndose la excreción urinaria de nitrógeno. Así, tras la administración de 0,1 mg/kg de la hormona en pacientes desnutridos (pérdida de peso del 19%), se observa un incremento en el peso de aproximadamente 2 kg. El incremento de peso se correlaciona con un incremento en el agua corporal total, y con un descenso en la excreción urinaria de nitrógeno, por lo que parece ser que realmente ejerce un efecto anabólico sobre el metabolismo proteico (3). En el estudio realizado por Baum y cols. (20) únicamente se observa incremento en el peso total (3,2 kg), masa magra (3,8 kg) y agua corporal (2,5 kg) en aquellos pacientes a los que se les administró la dosis de 5 mg/día. Sin embargo, aunque el agua corporal total y el agua intracelular se ven incrementadas tras la administración de la hormona de crecimiento, el coeficiente de hidratación (razón entre agua corporal total y peso magro) permanece constante.

El alto coste, y sus efectos colaterales recomiendan reservar este fármaco para casos muy específicos donde la pérdida de peso sea considerable y hallan fracasado los tratamientos alternativos (20).

3. Hidrazina. El sulfato de hidrazina es un inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxikinasa e inhibidor de la gluconeogénesis. Chebowski y cols. (21) realizaron un estudio con 65 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con cisplatino. Los pacientes fueron randomizados para recibir hidrazina 860 mg tres veces al día o placebo. Los resultados no mostraron diferencias en la supervivencia global en ambos grupos. Sin embargo, sí que se observó una supervivencia mayor en los pacientes que poseían un mejor estado funcional y que habían recibido hidrazina. Estudios posteriores (1) no han podido verificar estos resultados.

4. Agonistas beta-2. Existen una serie de fármacos que han sido evaluados únicamente a nivel experimental. Entre estos fármacos encontramos a los agonistas β2, especialmente el clenbuterol, el salbutamol y el salmeterol. Estos fármacos son capaces de disminuir el gasto proteico e incrementar la masa muscular en animales de experimentación (22).

—Inibidores de la producción de citoquinas:

Otra alternativa en el tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer es la utilización de inhibidores de citoquinas como la talidomida o la pentoxifilina.

Aunque el papel de las citoquinas inflamatorias no está

Tabla I. Fármacos utilizados en el tratamiento de la caquexia

Fármacos	*Disponibilidad*	*Dosis (día)*	*Precauciones*
Acetato Megestrol	Comercializado	160-800 mg	**Contraindicado** en el embarazo y lactancia. No recomendado en niños. **RA:** alérgicas, tromboflebitis, en ocasiones embolia pulmonar, riesgo de insuficiencia adrenocortical. **Interacciona** con la aminoglutetimida, disminuyendo los niveles del progestágeno al inducir su metabolismo. Suspender el tratamiento en caso de tromboembolismo
Dronabinol	No comercializado Fármaco huérfano	2,5-7,5 mg Dmax. 20 mg/día	Pasa a leche materna. **Contraindicado** en pacientes alérgicos al aceite de sésamo o a cualquier cannabinoide. No administrar en pacientes con alteraciones psiquiátricas o toxicómanos. **Precaución**: pacientes con alteraciones cardiovasculares (hipotensión, hipertensión, etc.) E.n pacientes bajo tratamiento con fármacos sedantes, hipnóticos o psicoactivos. **RA:** cardiovasculares, alteraciones sensoriales
Pizotifeno	Comercializado	1-1, 5 mg Niños 0,025 mg/kg	**Contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco. Así como en glaucoma, asma, hipertrofia prostática, obstrucción piloroduodenal o retención urinaria, embarazo, lactancia y niños menores de 2 años. **Precaución:** hipersensibilidad o historia de intolerancia a antidepresivos tricíclicos. Cardiovasculares. Obesidad. Alteraciones hepáticas. Insuficiencia renal. Obesidad. **RA:** cardiovasculares (taquicardia, edema), SNC, endocrino/metabólico (ganancia de peso), gastrointestinal (náusea, diarrea, constipación sequedad de boca), hepática, ocular (visión borrosa). **Interacciones:** cisapride, procainamida, sumatriptan, alcohol. Puede alterar parámetros analíticos sanguíneos
Ciproheptadina	Comercializado	4 mg/6-8 h	**Precauciones y contraindicaciones:** igual que el pizotifeno. Interacciones. Alcohol y antidepresivos. **RA:** somnolencia, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, midriasis, confusión mental, palpitaciones, hipotensión, cefaleas y alteraciones dérmicas
Esteroides anabolizantes	Comercializado Fármaco huérfano	T: 150-300 µg O: 5-15 mg OX: 150 mg N: 100 mg/14d/IV	**Contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a estos fármacos. Contraindicado en pacientes con tumores de mama o próstata, hipercalcemia, insuficiencia hepática y renal grave. **Precaución:** IR, IH, IC, en mujeres en tratamiento de androgenoterapia general y enfermos diabéticos. **RA:** edemas, náuseas, vómitos, diarrea, depresión, insomnio, excitación, abuso, ginecomastia, virilización. Más raramente: cierre de la epífisis, movimiento involuntario, hipercolesterolemía, hipercalcemia, leucopenia, ictericia, hepatitis, priapismo. I**nteracciones:** anticoagulantes orales, antidiabéticos, ciclosporina, oxifenbutazona
Pentoxifilina	Comercializado Fase investigación	400-800 mg	**Contraindicado** en alergia al fármaco y en general a las xantinas y en pacientes con hemorragias. **Precaución:** hipotensión, alteraciones cardiacas, trastorno en la coagulación, IH, IR. **RA:** náuseas, vómitos, dispepsia, gastralgia, sensación de plenitud, somnolenncia, agitación, hemorragias, colestiasis hepáticas. **Interacciones:** anticoagulantes, cimetidina, ciprofloxaxino, teofilina
Talidomida	Comercializado Fármaco huérfano	10-300 mg	**Contraindicado:** hipersensibilidad y embarazo. **Precaución:** pacientes con SIDA, hipotensión, alteración hemática. **RA:** hemáticas (leucopenia, trombocitopenia), cardiovasculares (edema), SNC (dolor de cabeza, neuropatía), endocrino/metabólico, gastraointesinal, disfunción eréctil y alteraciones menstruales, IH, teratogenia. **Interacciona** con la aminoglutetimida, disminuyendo los niveles del progestágeno al inducir su metabolismo. Suspender el tratamiento en caso de tromboembolismo: anticonceptivos, dexametasona
Corticoides	Comercializado	D: 0,75-1,5 /12 h (v.o.) M: 125 mg/i.v. M: 5 mg/8 h M: 16 mg/12	**Contraindicado:** hipersensibilidad, enfermedad cardiaca, miastenia *gravis,* úlcera, diabetes. **Precaución:** IR, IH, síndrome de Cushing, hipertensión, hiperlipemia, osteoporosis, hipotiroidismo, alteraciones psíquicas, infecciones, glaucoma, diverticulosis, colitis ulcerosa. Evitar la supresión brusca. **RA:** incremento en el requerimiento proteico, debilidad muscular, diabetes, inmunosupresión, osteoporosis cataratas, delirio, efecto estimulante del apetito de corta duración. **Interacción:** antiácidos, efedrina, inductores enzimáticos, salicilatos, resinas de intercambio iónico, isoniazida, estrógenos, diuréticos eliminadores de potasio, ciclosporina, teofilina, bloqueantes neuromusculares, AINE, anticoagulantes orales, anfotericina B
Melatonina	Fase investigación	20 mg	**RA:** taquicardia, alteración del sueño, alteraciones sensoriales, dolor de cabeza, hepatitis, prurito, vasodilatación. **Interacción:** nifedipino, fluvoxamina
Hormona crecimiento	Comercializado Fármaco huérfano	0,1 mg/kg- 6 mg (SC)	**Contraindicado** en pacientes con epífisis cerrada, neoplasias activa, lesiones intracraneal. Hipersensibilidad. **Precauciones:** en pacientes con diabetes, fracaso renal, terapia con glucocorticoides, pacientes con tumores preexistentes o deficiencia hormonal secundaria a lesión craneal, alteración tiroidea, leucemia, edema papilar, trastorno endocrino. **RA:** retención líquido, hiperglucemia, glucosuria, cetosis, mialgias, cefaleas, formación de anticuerpos. **Interacciones:** corticoides, hormona tiroidea

T: testosterona transdérmica. O: oxandrolona. OX: oximetolona. N: nandrolona. IC: insuficiencia cardiaca, IR: insuficiencia renal. IH: insuficiencia hepática. RA: reacciones adversas.

claramente establecido, se ha observado un aumento de la concentración sérica del factor necrótico tumoral durante las infecciones secundarias concomitantes. Se especula que este incremento en la producción de citoquinas puede relacionarse con un aumento en el gasto energético y en los procesos de desnutrición (5).

1. Pentoxifilina. La pentoxifilina es una metilxantina utilizada en el tratamiento de las alteraciones arteriales periféricas por sus cualidades hemorrelógicas. Posteriormente, se determinaron sus propiedades antiinflamatorias y como modulador inmunitario, atribuidas a su capacidad para inhibir la fosfodiesterasa. *In vitro,* la pentoxifilina ha sido capaz de inhibir la producción de TNF-alfa por monocitos y linfocitos (1,11). Dezube y cols. (23) observaron que tras la administración de este fármaco en pacientes con cáncer, se producía una disminución en la concentración de TNF alfa en aquellos pacientes que poseían esta citoquina elevada, mientras que no se observó modificación en aquellos pacientes que tenían una concentración sérica de TNF normal. No obstante, los pacientes en tratamiento con pentoxifilina y valores de TNF-alfa normales, experimentaron una mejor calidad de vida y una ganancia de peso del 5% a las tres semanas de tratamiento. De estos resultados se podría especular la capacidad de la pentoxifilina para inhibir otras citoquinas aparte del TNF. Estudios posteriores realizados sobre pacientes con cáncer que habían desarrollado anorexia y/o caquexia no han podido demostrar ningún efecto sobre el apetito o incremento del peso corporal.

2. Talidomida. Aunque la talidomida fue inicialmente diseñada como sedante, su indicación principal es el tratamiento de la lepra. La respuesta de la lepra a la talidomida está relacionada con una disminución brusca de TNF circulante, por inhibición específica de su producción por parte de los macrófagos. Durante estos últimos años se ha sugerido que la capacidad antiinflamatoria de la talidomida podría utilizarse en alteraciones como la artritis reumatoide, lupus eritematoso humano, etc. Basándose en la capacidad de la talidomida en inhibir la síntesis de TNF, se han diseñado diversos estudios utilizándola en el tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer o SIDA(23).

El principal problema que presenta la administración de talidomida es su efecto teratógeno. Otros efectos adversos menores observados en los pacientes sometidos a tratamiento con talidomida son la constipación, el *rash* y la fiebre (24).

3. Melatonina. Lissoni y cols. (25), en un ensayo controlado administraron 20 mg de melatonina diariamente a 86 pacientes con cáncer, observando una reducción del número de pacientes que habían perdido más del 10% del peso corporal. Además los niveles séricos de TNF obtenidos en este grupo de pacientes fueron más bajos. Sin embargo, estos resultados deberán ser confirmados en estudios posteriores.

—Otros fármacos:

1. AINE. Otro grupo de fármacos, evaluados a nivel experimental, y que han demostrado cierta efectividad en el tratamiento de la caquexia han sido los AINE. Su efectividad viene determinada por su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandina, especialmente los eicosanoides. De esta forma se consigue atenuar tanto la progresión tumoral como retardar la aparición del síndrome caquéctico (22).

En la tabla I quedan recogidas las principales características de los fármacos utilizados en el tratamiento de la caquexia.

CONCLUSIONES

La caquexia es un síndrome que se presentan habitualmente en pacientes con cáncer y que afecta de manera considerable a su calidad de vida y a su supervivencia. La caquexia tiene un desarrollo multifactorial que deriva finalmente en un deterioro nutricional y pérdida de peso, incluyendo multitud de manifestaciones clínicas como la anorexia, fatiga, debilidad y atrofia muscular. Sin embargo, las implicaciones que conlleva el desarrollo de la caquexia van más allá de su aspecto fisiopatológico y clínico, ya que también se ve comprometido el aspecto psicosocial del paciente y su relación con el medio que le rodea.

Aunque la superación del cuadro caquéctico depende en gran medida de su diagnóstico precoz y la administración del tratamiento adecuado, no cabe duda de que la mejor opción va a ser aquélla que va dirigida a tratar su enfermedad de base. Sin embargo y a pesar de los continuos progresos que se están realizando, el tratamiento farmacológico de la caquexia debe ir acompañado, en la mayoría de los casos, de un soporte nutricional.

Actualmente, la efectividad clínica de la ciproheptadina, hidrazina o pentoxifilina en el tratamiento de la anorexia es discutible. Únicamente los derivados de los progestágenos han sido capaces de incrementar el apetito y la ingesta en estos pacientes, así como mejorar su estado nutricional. Los corticoides también parecen incrementar el apetito, pero estos efectos son de corta duración.

Fármacos como la melatonina o inhibidores de citoquinas como la talidomida, necesitan nuevos estudios que avalen su utilización en la práctica clínica. Otros fármacos, como la hormona de crecimiento, aunque presentan efectos positivos en el tratamiento de la caquexia, el elevado coste así como sus efectos adversos, aconsejan reservarlos como alternativas terapéuticos a los tratamientos anteriormente citados.

El estudio del papel que juegan determinadas hormonas y las citoquinas en el desarrollo de este síndrome, puede dar lugar a nuevas alternativas farmacológicas, tal vez más eficaces que las existentes actualmente, no sólo en el aspecto fisipatológico de la caquexia sino también en el aspecto psicosocial de la enfermedad, mejorando, en definitiva la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Bristian B. Dietary treatment in secondary wasting and cachexia. The Journal of Nutrition 1999; 129 (1): 290S-4S.
2. Heber D, Tchekmedyian NS. Mechanisms of cancer cachexia. Contemporary Oncology 1995; March: 6-10.
3. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. Hematol Oncol Clin North Am 1999: 15: 103-23.
4. Cuerda MC, Bretón I, Camblor M, García P. Modulación farmacológica del apetito. Nutrición Hospitalaria 1998; 13 (2): 69-75.
5. Montovani G, Macciò A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. Seminars in Oncology 1998; 25 (2 Supl. 6): 45-52.
6. Haslett P. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. Seminars in Oncology 1998; 25 (2): 53-7.
7. Von Roenn JH, Knopf K. Anorexia/cachexia in patients with HIV: lessons for the oncologist. Oncology 1996; 10: 1049-56.
8. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. Semin Oncol 1995; 22 (Supl. 13): 98-111.
9. Jacobsen PB, Scwartz M. Food aversions during cancer therapy: Incidence, etiology, and prevention. Oncology 1993; 7 (Supl. 11): 139-44.
10. Ottery F, Walsh D, Strawford A. Pharmacologic management of anorexia/cachexia. Seminars in Oncology 1998; 25 (2): 35-44.
11. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2001.
12. Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for theraapeutic intervnetion. Pharmacol Ther 2001; 90 (1): 45-60.
13. Seligman P, Fink R, Massey-Seligman E. Approach to the seriously ill or terminal cancer patient who has a poor appetite. Seminars in Oncology 1998; 25 (2 Supl. 6): 33-4.
14. Popiela T, Lucchi R, Gingo F. Methylprdenisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. Eur J cancer Clin Oncol 1989; 25: 1819-21.
15. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. Seminars in Oncology 1997; 24 (3): 277-87.
16. Mann M. Approved pharmacologic interventions for wasting: an overview and lessons learned. The Journal of Nutrition 1999; 129 (1): 303S-5S.
17. Jatoi A, Kumar S, Sloan J, Nguyen P. On appetite and its loss. Journal of Clinical Oncolgy 2000; 18 (15): 2930-2.
18. Macallan D. Wasting in HIV infection and AIDS. The Journal of nutrition 1999; 129 (1): 238S-42S.
19. Nandrolona. DrugDex® Drug Evaluation. En: Micromedex Healthcare Series 1974-2002 (Vol 111). http://www.micromedex.com
20. Baum HB, Biller B, Finkelstein J. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body compositionb in patients with adult onset growth hormone deficiency: a randomized place-controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 883-90.
21. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grovesnor M. Hydrazine sulfate influence on nutritional status and survival in non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1990; 8: 9-15.
22. Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. Drugs 1998; 55 (5): 675-88.
23. Dezube BJ, Pardee AB, Chapman B. Pentoxifyline decreases tumor necrosis factor expression and seum triglycerides in people with AIDS. JAIDS 1993: 6-19.
24. Talidomida DrugDex® Drug Evaluation. En: Micromedex Healthcare Series 1974-2002 (Vol 111). http://www.micromedex.com
25. Lissoni P, Paolorosssi F, Tancini G. Is there a rtole for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia. Eur J Cancer 1996; A: 1340-3.