



La caquexia y el cáncer de páncreas: ¿hay opciones de tratamiento?

Tara C. Mueller, Marc A. Burmeister, Jeannine Bachmann, Marc E. Martignoni

Tara C. Mueller, Jeannine Bachmann, Marc E. Martignoni, Department of Surgery, University Hospital Rechts der Isar, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany

Marc A. Burmeister, Braun Melsungen AG/Department of Anesthesiology, University Hospital Hamburg Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

Contribución de los autores: Mueller, T. C. y Burmeister, M. A. contribuyeron por igual a la realización de este estudio; llevaron a cabo la búsqueda bibliográfica y escribieron el artículo; los resultados de los ensayos y su importancia clínica se trataron con Martignoni, M. E. y Bachmann, J.; además, tanto Martignoni, M. E. como Bachmann, J. revisaron y editaron el artículo; todos los autores participaron en la concepción y el diseño del artículo.

Correspondencia a: Marc E. Martignoni, catedrático, Department of Surgery, University Hospital Rechts der Isar, Technical University of Munich, Ismaninger Strasse 22, 81675 Munich, Germany. martignoni@tum.de

Teléfono: +49-89-41405093

Fax: +49-89-41404870

Recepción: 29 de octubre de 2013

Revisión: 14 de enero de 2014

Aceptación: 16 de febrero de 2014

Publicación en línea: 28 de julio de 2014

Resumen

La caquexia suele presentarse en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) y se asocia a una disminución de la supervivencia y de la calidad de vida. Desgraciadamente, las opciones de tratamiento de este complejo síndrome multifactorial son escasas. Esto se debe al hecho de que, a pesar de contar con un gran número de investigaciones clínicas y preclínicas, no se comprenden la totalidad de mecanismos anatomopatológicos subyacentes que acaban derivando en una caquexia asociada a ADP. Asimismo, aún no existe un consenso en lo que respecta a la definición de la caquexia, y este hecho dificulta la estandarización del diagnóstico y del tratamiento así como el análisis de la literatura actual. Con el fin de ofrecer un tratamiento eficiente para la caquexia, es necesario establecer un diagnóstico precoz y fiable y realizar una monitorización constante, lo cual puede ser una tarea difícil, en especial, en el caso de pacientes obesos. Aunque se han analizado numerosas sustancias en un contexto clínico y preclínico, hasta ahora ninguna de ellas ha demostrado tener un efecto a largo plazo a la hora de aliviar la caquexia asociada a cáncer. Sin embargo, ciertos estudios recientes han puesto de manifiesto que hay modalidades de tratamiento multidimensionales que son capaces de mejorar esta patología e, incluso, en última instancia, la evolución de los pacientes. En el presente artículo de revisión, proponemos un abordaje pragmático por pasos con el fin de facilitar y estandarizar el tratamiento de la caquexia en los pacientes con cáncer de páncreas. Esta estrategia se compone de métodos nutricionales, alimentarios, farmacológicos, físicos y psicológicos.

Palabras clave: caquexia; neoplasias pancreáticas; soporte nutricional; neoplasias digestivas

Idea principal: la caquexia suele presentarse en casos de cáncer de páncreas y disminuye la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados. A pesar de que hay bastante actividad en el campo de la investigación clínica y preclínica, aún no se han encontrado sustancias farmacéuticas que hayan demostrado tener eficacia a largo plazo. Además, es evidente que lo único que puede mejorar la evolución de los pacientes son los abordajes multimodales. Por tanto, en el presente artículo se revisan las opciones de tratamiento farmacológicas y nutricionales para posteriormente presentar una propuesta pragmática por pasos con el fin de facilitar y estandarizar el tratamiento de la caquexia en los pacientes con cáncer de páncreas. Esta propuesta combina métodos nutricionales, alimentarios, farmacológicos, así como físicos y psicológicos.



Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME. Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment options? *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9361-9373 Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i28/9361.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9361>

INTRODUCCIÓN

Caquexia: definición y criterios diagnósticos

La caquexia es un síndrome sistémico multifactorial caracterizado por una pérdida de peso patológica debida a un excesivo deterioro de músculo esquelético y de masa de tejido adiposo. Puede aparecer durante la evolución de enfermedades benignas crónicas como la insuficiencia cardíaca crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como durante la evolución de enfermedades infecciosas tales como la tuberculosis o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, aparece con máxima frecuencia de manera simultánea con el cáncer, en particular con el de pulmón y el de páncreas. No se comprenden bien los mecanismos que conducen a la aparición de caquexia, pero hay consenso respecto a que ha de considerársela como un complejo de múltiples componentes específicos del tumor y del paciente que interactúan entre sí, tales como los cambios metabólicos y humorales, así como los problemas psicológicos, la anorexia, la astenia y los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos (Figura 1).

La presencia de caquexia en pacientes con cáncer se asocia a un mal pronóstico, a poca tolerancia al tratamiento y a una notable reducción de la calidad de vida (CdV)^[1,2]. De este modo, preservar la masa corporal magra (MCM) es de vital importancia para los pacientes con cáncer, pero, a pesar de todos los esfuerzos, todavía no existe un tratamiento eficaz para la caquexia.

Los criterios diagnósticos para la caquexia de cáncer todavía no están estrictamente delimitados. Además, la pérdida de peso puede deberse a muchos factores y, en ocasiones, es difícil de evaluar. En concreto, la pérdida de tejido muscular esquelético puede ser difícil de cuantificar, en especial en personas obesas. Estos problemas, junto con la aplicación de diferentes criterios diagnósticos por parte de distintos grupos de investigación en el pasado, han provocado que haya heterogeneidad en cuanto a los ensayos clínicos y experimentales. Así, se llegó a un consenso a nivel internacional respecto a la definición de la caquexia en 2011. Según este consenso, la caquexia se define como una pérdida de peso no intencionada superior a un 5% del peso corporal o superior a un 2% en individuos con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m² durante más de 6 meses. Además, la presencia de sarcopenia (pérdida de músculo esquelético) junto con cualquier grado de pérdida de peso superior a un 2% también debe clasificarse como caquexia^[3]. La sarcopenia puede detectarse mediante los siguientes métodos de evaluación: antropometría del área muscular braquial (hombres < 32 cm², mujeres < 18 cm²), índice de músculo esquelético apendicular determinado mediante radioabsorciometría de energía dual (hombres < 7,26 kg/m², mujeres < 5,45 kg/m²), índice de músculo esquelético lumbar determinado a partir de tomografía computerizada (TC) oncológica (hombres < 55 cm²/m², mujeres < 39 cm²/m²), e índice de masa libre de grasa corporal total sin incluir huesos determinado mediante impedancia bioeléctrica (hombres < 14,6 kg/m², mujeres < 11,4kg/m²)^[4].

Además, deben valorarse para el diagnóstico de caquexia por cáncer la disminución de la ingesta de alimento, la anorexia, los marcadores de inflamación sistémica tales como la proteína C-reactiva (CRP), la respuesta a la quimioterapia y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los estudios publicados tras 2011 suelen seguir usando sus propios criterios diagnósticos o valores de corte para la caquexia^[2, 3]. Ciertas técnicas recientes, como aquellas que consisten en determinar masas de tejido



corporal diferentes en base a una TC, pueden facilitar, llegado el momento, la estandarización del diagnóstico de la caquexia en el futuro^[5]. Además, este método facilita la cuantificación de pérdida tisular inadvertida en tejidos musculares, subcutáneos y adiposos viscerales, incluso en el caso de pacientes obesos. Se ha puesto de manifiesto que no solo repercute sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas el grado de pérdida de peso, sino también la proporción de pérdida de músculo y de grasa en las diferentes partes del cuerpo^[6, 7]. Para realizar esta valoración, pueden usarse las áreas de sección transversal de los músculos psoas derecho e izquierdo, concretamente a nivel de la cuarta vértebra lumbar (L4). La superficie suele expresarse en milímetros cuadrados^[8]. Los estudios que usan este tipo de técnicas con TC muestran que la pérdida de tejido muscular se asocia especialmente a una menor supervivencia de los pacientes con cáncer^[5]. En la misma línea, un estudio reciente en el que se determinaba la masa de tejido corporal de los pacientes con cáncer de páncreas mediante TC pudo mostrar que, en el caso de los pacientes obesos, la sarcopenia es un trastorno inadvertido el cual se asocia a una menor supervivencia^[7].

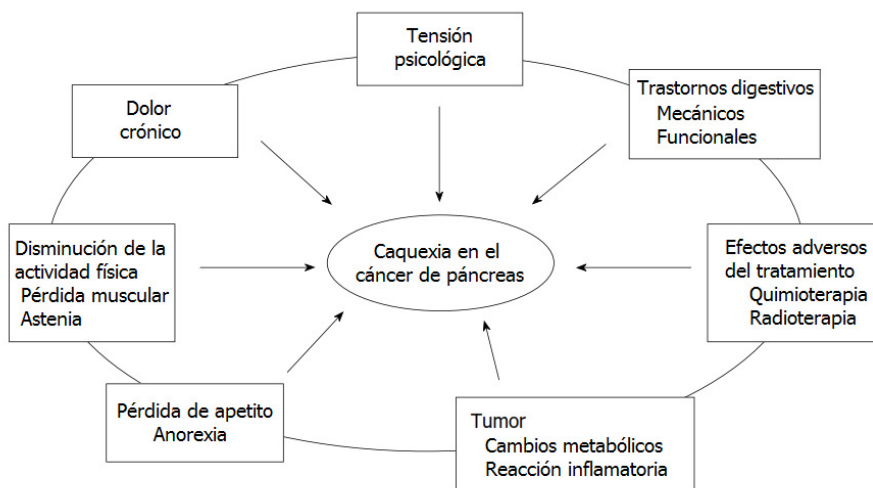


Figura 1 Origen multifactorial de la caquexia en el cáncer de páncreas.

Caquexia en el cáncer de páncreas: incidencia, repercusiones sobre el pronóstico y evolución

El ADP es una de las cinco principales causas de muerte por cáncer en los países occidentales^[9]. El hecho de que este cáncer tenga un pronóstico desfavorable puede atribuirse a que se diagnostique tarde, a que presente una biología tumoral agresiva y a que afecte a otros sistemas de órganos debido a la función y la localización anatómica del páncreas. Además, si se compara con el resto de cánceres, los pacientes con ADP tienen la máxima incidencia de caquexia por cáncer y presentan síntomas graves de este síndrome^[6,10-13]. Se ha puesto de manifiesto que la caquexia se presenta en un máximo de 70-80% de pacientes con ADP y se asocia a una menor supervivencia, a un cáncer con mayor progresión y a tasas de cáncer metastásico más altas^[12-15]. Se mostró que la presencia de caquexia perjudica la evolución de los pacientes con cáncer pancreático tras una intervención quirúrgica^[15, 16]. Sin embargo, en el presente, la única esperanza de cura del cáncer de páncreas es la extirpación completa del tumor, lo cual es posible solo si está en un estadio inicial en el que se encuentra muy localizado y aún no ha dado metástasis.



En especial, parece ser que tanto la pérdida de tejido adiposo visceral como la velocidad en que se pierde se correlacionan con un peor pronóstico para los pacientes con cáncer de páncreas, posiblemente debido a la actividad metabólica de este tejido^[17]. Asimismo, se observó que la pérdida de tejido adiposo visceral se asocia a la presencia de diabetes y de anemia en estos pacientes^[6]. Los cambios metabólicos y las reacciones inflamatorias sistémicas contribuyen en gran medida al deterioro progresivo de los músculos y del tejido adiposo en el cáncer pancreático. A la respuesta inflamatoria que se produce en el hígado se le atribuye un papel crucial en el desarrollo y la regulación de la caquexia en el cáncer pancreático^[18]. La respuesta de fase aguda que se produce en el hígado se caracteriza por la producción de compuestos inflamatorios como la CRP así como por la síntesis *de novo* de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6, la IL-1 β , la IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Además, las células mononucleares periféricas y las células del cáncer pancreático producen una gran cantidad de este tipo de citocinas^[18,19]. Estos mediadores proinflamatorios no solo mantienen la respuesta de fase aguda del hígado, sino que también tienen un efecto sobre el sistema nervioso central que hace que se produzca anorexia y astenia. Se puso de manifiesto que los pacientes que pierden peso de manera progresiva presentan un mayor nivel de citocinas proinflamatorias, las cuales potencian el catabolismo lipídico y proteínico a la vez que parecen inhibirse ciertas vías anabólicas [p. ej., IGF-1/Akt/diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)]^[6, 9-21]. En el caso de los pacientes con cáncer de páncreas, los niveles elevados de este tipo de citocinas se asociaron a un mal estado funcional y a la pérdida de peso^[22]. En este sentido, se ha mostrado que los polimorfismos en los genes que codifican la IL-1 y la IL-6 se asocian a una mayor incidencia de caquexia y a una disminución de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas^[23].

Además, las hormonas neuroendocrinas (p. ej., leptina, neuropéptido Y, hormona liberadora de corticotropina, melanocortina, neurotensina) y los factores derivados del tumor como el factor inductor de proteólisis o el factor movilizador de lípidos contribuyen al catabolismo tisular y a la regulación del apetito en una interacción compleja que todavía no se comprende completamente^[12]. Por último, ciertos síntomas secundarios del cáncer de páncreas como el dolor crónico, las náuseas y la insuficiencia pancreática también disminuyen el apetito y la ingesta de alimento^[24].

OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUALES PARA LA CAQUEXIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS

Tal como se ha mencionado anteriormente, la mejor manera de tratar a los pacientes con cáncer de páncreas es reseca el tumor. Sin embargo, esta intervención solo puede practicarse a menos del 15% de pacientes cuando acuden por primera vez a consulta, y solo en torno al 70% de los tumores son completamente resecares en la operación^[14]. El tratamiento paliativo del cáncer pancreático no reseca se consiste en aplicar quimioterapia, radioterapia (de manera no sistemática) y un tratamiento complementario. Uno de los elementos esenciales del tratamiento complementario consiste en preservar la CdV. Se puso de manifiesto que la caquexia reduce considerablemente la CdV de los pacientes con cáncer de páncreas. Además, la quimioterapia sistémica agrava la caquexia y, por su parte, la caquexia disminuye la tolerancia a la quimioterapia^[4,10]. Por tanto, tratar la caquexia y estabilizar el peso es de vital importancia para los pacientes con cáncer de páncreas y podría prolongar su supervivencia^[23].



En línea con la patogenia de carácter multifactorial que presenta la caquexia por cáncer pancreático, se ha reconocido ampliamente que es necesario implantar una estrategia de tratamiento multimodal^[1]. Tal estrategia debe centrarse en el soporte nutricional y el ejercicio como medidas para estabilizar el peso, así como en el tratamiento farmacológico de los cambios metabólicos e inflamatorios y en el tratamiento de los síntomas secundarios que agravan la caquexia, tales como la pérdida de apetito, el deterioro funcional o mecánico del tubo digestivo, el dolor crónico, la astenia o la depresión^[4].

No obstante, todavía no se dispone de unas directrices sobre el abordaje clínico de la caquexia en el cáncer de páncreas y, a pesar de exhaustivas investigaciones, tampoco de un tratamiento farmacológico que tenga éxito. En los siguientes párrafos se van a poner de relieve las opciones de tratamiento actuales y se presentará una propuesta por pasos (Figura 2).

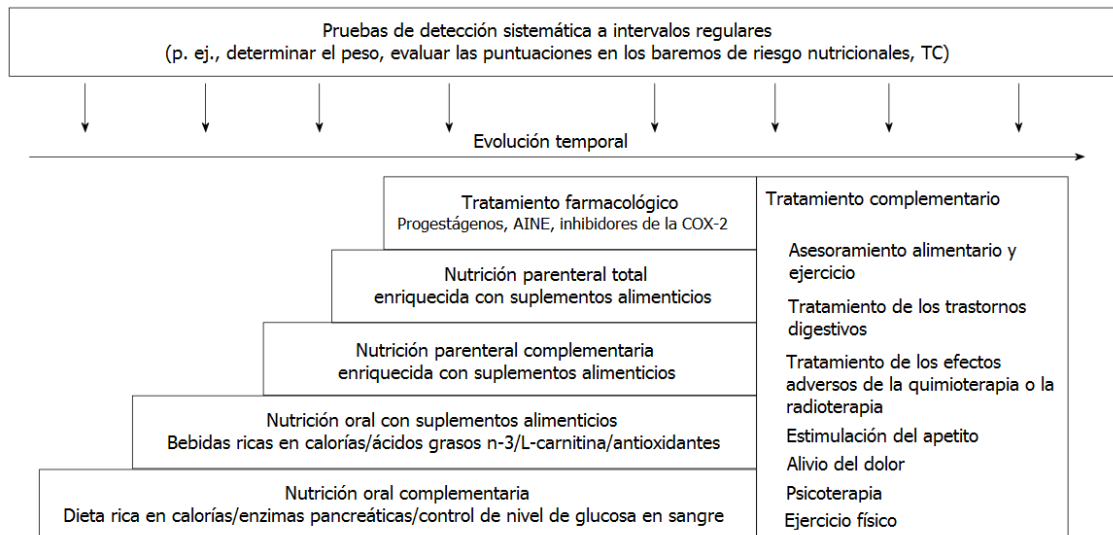


Figura 2 Enfoque clínico por pasos para el tratamiento de la caquexia en los pacientes con cáncer de páncreas. AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa-2; TC: tomografía computerizada.

Soporte nutricional para los pacientes caquéticos con cáncer de páncreas

El soporte nutricional y la administración de suplementos calóricos son componentes importantes del tratamiento complementario de los pacientes caquéticos con cáncer de páncreas^[26]. La nutrición debe administrarse preferiblemente por vía enteral con el fin de evitar los efectos secundarios de la nutrición parenteral^[27]. A los pacientes caquéticos debe administrárseles 1000-1500 calorías al día (20-25 kcal/kg al día en el caso de los pacientes encamados y 25-30 kcal/kg al día en el de los no encamados) en forma de una mezcla de aminoácidos esenciales equilibrados, administrados entre comidas^[27,28]. Con el fin de preservar una función enteral adecuada, es importante tratar la insuficiencia pancreática exocrina y la vitamina D mediante el empleo de suplementos nutricionales^[26, 28]. Para aportar una cantidad suficiente de suplementos, se necesitan 2000 UI de enzimas pancreáticas por 1g de grasa. Asimismo, hay que hacer frente a otros síntomas concomitantes que afectan al apetito y a la ingesta de alimento, como son los trastornos digestivos mecánicos o funcionales, la depresión o la astenia.



Hay estudios recientes que ponen de manifiesto el claro efecto beneficioso que tienen los suplementos nutricionales en los pacientes con cáncer de páncreas. Por ejemplo, hay un estudio en el que se emplea la TC para monitorizar la pérdida de tejido corporal que mostró que, independientemente del estadio de la enfermedad, los pacientes con cáncer de páncreas a los que se les administraba cualquier tipo de suplemento nutricional perdían menos tejido muscular que aquellos a los que no se les administraba suplementos. Además, el tiempo de supervivencia se prolongó en los pacientes que recibieron suplementos nutricionales^[6]. Sin embargo, este estudio contaba con pocos pacientes y se emplearon una diversidad de productos nutricionales. Otro estudio de pacientes con cáncer de páncreas con tratamiento paliativo puso de manifiesto que cumplir con la prescripción de nutrición oral mejoraba la ingesta de energía/proteínas y la estabilización del peso^[29]. Asimismo, se mostró que la intervención nutricional junto con la quimioterapia mejoraban el desarrollo clínico y la CdV de los pacientes con cáncer de páncreas o de pulmón sin inhibir la ingesta de alimento^[30]. La nutrición parenteral complementaria en los pacientes caquéticos con cáncer de páncreas también mostró mejoras del IMC, del ángulo de fase y de la proporción de masa extracelular con respecto a la masa celular corporal^[31].

No obstante, todavía está debatiendo sobre hasta qué punto o en qué combinación debería administrarse el soporte nutricional oral o parenteral. De acuerdo a las directrices ESPEN (siglas en inglés para la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo), está indicado el soporte nutricional parenteral si se prevé una ingesta enteral o de alimento insuficiente (< 60% del gasto energético estimado) durante más de 10 días. Otras indicaciones son la mucositis intensa, la enteritis rádica o la insuficiencia intestinal y el soporte perioperatorio de los pacientes caquéticos. La nutrición parenteral no debe emplearse con pacientes bien alimentados que ingieren por vía oral una cantidad suficiente de alimentos, ya que probablemente es dañina^[27].

SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y CAQUEXIA POR CÁNCER

Además del simple aporte complementario de calorías, se pueden administrar nutrientes específicos para hacer frente a la caquexia que padecen los pacientes con cáncer de páncreas. Los suplementos que se ponen a prueba de manera más frecuente para el tratamiento de la caquexia por cáncer se compendian en la Tabla 1.

Para el tratamiento complementario de la caquexia por cáncer, se ha estudiado detenidamente el empleo de ácidos grasos n-3 tales como el ácido eicosapentaenoico (EPA) o el docosahexaenoico (DHA), los cuales se encuentran en grandes cantidades en el aceite de pescado^[32-35]. Se ha puesto de manifiesto que los ácidos grasos poliinsaturados como los n-3 o los ω -3 modulan los niveles de citocinas proinflamatorias, de proteínas de fase aguda hepáticas, de eicosanoides y de factores derivados del tumor en los modelos animales de caquexia por cáncer^[12]. La ciclooxigenasa (COX) y la 5-lipooxigenasa metabolizan el EPA y el DHA, y estos dejan paso a unos metabolitos con una menor potencia inflamatoria e inmunosupresora que las sustancias derivadas del ácido araquidónico^[12]. Además, se mostró que el EPA inducía la apoptosis en tres estirpes celulares de cáncer de páncreas diferentes e inhibía el crecimiento celular en función de la dosis administrada^[36]. Los ácidos grasos n-3, por su parte, son compuestos de la mayoría de suplementos enterales y de algunos de los parenterales. No obstante, en el caso del soporte nutricional oral, se requieren dosis altas para lograr un efecto y hay que consumir una gran cantidad de productos, lo cual puede ser problemático para los pacientes caquéticos.



Tabla 1 Suplementos alimenticios para el tratamiento de la caquexia por cáncer

Sustancia	Mecanismo de acción	Ref.
Ácidos grasos n-3 (EPA, DHA, aceite de pescado)	Reducción de las citocinas proinflamatorias y de la respuesta de fase aguda	[32-36]
L- carnitina	Antioxidante, cofactor de producción mitocondrial de Acetil-CoA (oxidación- β , metabolismo de aminoácidos)	[37-40]
Antioxidantes (GSH, ALA, NAC, vitaminas A, C y E)	Reducción de la formación de ERO y de la agresión oxidativa	[42-45]
Aminoácidos de cadena ramificada	Efectos anabólicos, estimulación del apetito y de la ingesta de alimento	[46-49]
Lactoferrina	Aumento de la hemoglobina en los pacientes con anemia, metabolismo del hierro, disminución de la respuesta inflamatoria	[50]

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; GSH: glutatión; ALA: ácido lipoico- α ; NAC: N-acetilcisteína

Otros suplemento alimenticio propuesto para el tratamiento de la caquexia es la L-carnitina. La L-carnitina es una de las principales fuentes de energía requeridas a la hora de transportar ácidos grasos de cadena larga a la matriz mitocondrial con el fin de que se produzca la oxidación- β . Los niveles máximos de L-carnitina se perciben en los músculos cardíaco y esquelético. Se ha sugerido que una carencia de L-carnitina contribuye a la aparición de caquexia en los pacientes con cáncer^[37, 38]. En los modelos animales, el aporte de suplementos de L-carnitina dio lugar a una mejora considerable de la ingesta de alimento, del peso muscular y del rendimiento físico. A nivel molecular, la administración de L-carnitina disminuyó la actividad del proteasoma y de la expresión génica relacionada, así como de la expresión de los genes involucrados en la apoptosis. Además, se mostró que la aplicación *in vitro* de L-carnitina a las células musculares provocaba una disminución directa de la tasa de proteólisis^[39]. Silvério *et ál.*^[38] realizaron una revisión de ensayos clínicos en 2011. Un reciente ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado contaba con 72 pacientes con cáncer de páncreas y comparaba pacientes a los que se administraba 4 g de L-carnitina por vía oral durante 12 semanas con un grupo al que se administraba placebo. Se observó un aumento del peso corporal, una mejora de la CdV y una tendencia al aumento de la supervivencia global en el grupo tratado con L-carnitina^[40].

La agresión oxidativa y la formación de especies reactivas del oxígeno (ERO) desempeñan un papel importante en la patogenia de la caquexia por cáncer y representan otro posible objetivo al que dirigir las intervenciones. Los mecanismos que dan paso a la acumulación de ERO son, fundamentalmente, la falta de antioxidantes naturales debido a la disminución de la ingesta de alimento y la reacción inflamatoria crónica. La formación de ERO se acrecienta aún más debido al uso de sustancias alquilantes quimioterapéuticas tales como el cisplatino^[41, 42]. Ciertos antioxidantes exógenos son las vitaminas A, C y E y los polifenoles. Entre los antioxidantes exógenos están una serie de enzimas, en especial la glutatión-peroxidasa, así como el glutatión, el ácido lipoico- α (ALA), la N-acetilcisteína, la forma reducida de la coenzima Q₁₀, la melatonina y los tioles proteínicos plasmáticos^[41, 43]. Algunos ensayos clínicos pusieron de manifiesto que los antioxidantes disminuían los niveles de ERO y de citocinas proinflamatorias en los pacientes con cáncer avanzado^[44]. Sin embargo, en un estudio reciente de la melatonina como tratamiento para la caquexia por cáncer, no se mostró una mejora del peso, de la CdV o del apetito de los pacientes con cáncer avanzado^[45].

Otros suplementos alimenticios para el tratamiento de la caquexia que tienen efectos anabólicos sobre la masa muscular esquelética son los aminoácidos de cadena ramificada como la valina, la leucina, y su metabolito, denominado β -hidroxi- β -metilbutirato. Los datos experimentales sugieren que potencian el anabolismo



proteínico y que aumentan el apetito y la ingesta de alimento en los pacientes con caquexia por cáncer^[46, 47]. No obstante, hasta ahora los resultados de los ensayos clínicos han sido más bien decepcionantes y no se ha conseguido alcanzar una recomendación en cuanto a su uso en monoterapia o en combinación^[48, 49].

Otro suplemento nutricional que posiblemente tenga efectos beneficiosos sobre la caquexia es la lactoferrina. En un ensayo clínico reciente se mostró que la administración de suplementos de lactoferrina mejoraba la anemia asociada al cáncer en pacientes con tumores sólidos y malignos en un estadio avanzado (III, IV), ya fueran ginecológicos, de colon, de estómago, de próstata, de vejiga urinaria o de pulmón. Además, hubo una disminución de los niveles de suero de los marcadores inflamatorios en el grupo tratado con lactoferrina^[50].

A pesar de que ha habido una gran cantidad de estudios clínicos dedicados a estudiar los efectos de estos suplementos alimenticios en el tratamiento de la caquexia por cáncer, y que en muchos de estos se han observado efectos positivos, los resultados generales no son concluyentes a la hora de proporcionar una recomendación definitiva en cuanto a su uso en la práctica clínica. Esto también se debe al hecho de que el diseño, los productos y las definiciones de la caquexia utilizados difieren mucho de un ensayo a otro, y este es un problema que se observa de manera general en los ensayos clínicos de suplementos alimenticios^[51]. Sin embargo, algunos de los ensayos llevados a cabo específicamente en pacientes con cáncer de páncreas mostraron resultados prometedores que deberían verificarse en otros ensayos clínicos más grandes y estandarizados.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CAQUEXIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS

El tratamiento farmacológico de la caquexia consiste en administrar fármacos que aumentan el apetito, tratar los síntomas secundarios que potencian la caquexia y administrar fármacos más recientes que se actúan específicamente sobre los mecanismos moleculares que están involucrados en la patogenia de la caquexia^[26, 52]. Los abordajes farmacológicos actuales se encuentran compendiados en la Tabla 2. A pesar de que se están proponiendo cada vez más dianas farmacológicas en base a exhaustivas investigaciones en modelos animales, hasta ahora se han aplicado muy pocos tratamientos farmacológicos en la práctica clínica y no hay uno solo que alivie con éxito la caquexia en los pacientes con cáncer de páncreas.

Estimulación del apetito

Los fármacos que estimulan el apetito y la ingesta de alimento son un importante componente del tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer, puesto que la mayoría padece anorexia. En el pasado, se empleaban fármacos tales como el dronabinol, los cuales contenían cannabis (tetrahidrocannabinol, THC) como principio activo, para hacer frente a las náuseas y la anorexia causadas por la quimioterapia. El sistema endocannabinoide desempeña un papel importante en la homeostasis energética. Sin embargo, los resultados de ciertos ensayos clínicos que investigan el papel de los extractos de cannabis para el tratamiento de la caquexia provocada por el cáncer han sido desalentadores en lo que respecta al aumento de peso, aunque se observaron mejoras en el apetito y en el estado de ánimo en algunos estudios^[53]. Además, este tratamiento tiene efectos secundarios considerables, motivo por el cual no se recomienda actualmente en Europa. Entre estos están el deterioro de la función



cognitiva, la confusión mental y la somnolencia; también podría fomentar la aparición de depresión y otros trastornos psiquiátricos^[41].

Otro abordaje nuevo para tratar la anorexia es actuar sobre el eje leptina/grelina/neuropéptido- α . La grelina es una hormona peptídica que aumenta el apetito a través del sistema del neuropéptido- α ^[52]. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos de fase III con la grelina y los agonistas del receptor de grelina (anamorelina y RC-1291) y se están obteniendo resultados preliminares prometedores, ya que se está observando un aumento de la ingesta de alimento y del peso corporal en los pacientes con cáncer y muy pocos efectos adversos^[54-57]. Además, se mostró que estos efectos positivos se veían potenciados por el rikkunshico, un medicamento tradicional japonés, el cual estimula la producción de grelina endógena^[55]. Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no son inequívocos en términos de eficacia y determinación de la dosis, por lo que se necesita investigar más al respecto.

Ciertos fármacos neurolépticos, tales como la mirtazapina o la olanzapina, se suelen utilizar para tratar las náuseas provocadas por la quimioterapia mediante un bloqueo serotoninérgico. Además, aumentan el apetito, motivo por el cual han sido propuestos como tratamiento complementario de la anorexia en pacientes con caquexia por cáncer^[58]. Asimismo, podrían tener efectos positivos sobre los niveles de citocinas proinflamatorias. No obstante, todavía no se entienden completamente los mecanismos de acción y se necesitan más ensayos clínicos que evalúen específicamente su efecto sobre la caquexia por cáncer. En un ensayo en el que se comparaba el tratamiento con un progestágeno llamado acetato de megestrol (AM) en monoterapia o en combinación con olanzapina, la combinación de estos dos fármacos fue más eficaz a la hora de tratar a los pacientes caquéticos con cáncer de pulmón o digestivo avanzado (estadio III/IV)^[59].

Tabla 2 Tratamiento farmacológico para la caquexia por cáncer

	Sustancia	Mecanismo de acción	Ref.
Tratamientos posiblemente eficaces	Progestágenos (AM, AMP)	Estimulación del apetito a través de la disminución de las citocinas proinflamatorias que ocasiona el neuropéptido Y	[59, 61, 90-92]
	Corticoesteroides	Inhibición de la actividad de la prostaglandina, anulación de IL-1 y TNF- α	[62]
	Andrógenos anabolizantes	Anabolismo muscular, aumento de la síntesis de proteínas, alteraciones en función de la dosis de la fosforilación de Akt, de GLUT-4 y de la expresión de RSI	[64, 65]
	SARM	Modulación selectiva de los receptores androgénicos únicamente en el tejido muscular	[67-69]
Tratamientos experimentales	AINE	Inhibición de la síntesis de prostaglandina por parte de COX-1 y COX-2, disminución de la reacción inflamatoria	[71, 72]
	Inhibidores selectivos de la COX-2	Inhibición de la síntesis de prostaglandina, disminución de la reacción inflamatoria, efectos antiangiogénicos y antineoplásicos complementarios	[70, 73, 92]
	Talidomida	Inhibición del TNF- α y otras citocinas proinflamatorias, inhibición de NF- κ B y de COX-2	[74-76]
	AcM anti-TNF	Inhibición del TNF- α	[78, 79]
	AcM anti-IL-6	Inhibición de la IL-6	[85]
	Inhibidores de la ECA	Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, aún no se comprende bien su función en la caquexia por cáncer	[88, 89]
	Inhibidores de miostatina/	Inhibición de la señalización de ActR II B, estimulación del crecimiento y	[4, 66, 86, 87]



Tratamientos sin eficacia demostrada	antagonistas de ActR II B	regeneración musculares	
	Grelina/Miméticos de la grelina	Estimulación de secreción de GH, estimulación del apetito mediante el neuropéptido Y, disminución de la actividad de los nervios simpáticos	[54, 57]
	Mirtazapina/olanzapina	Estimulación del apetito mediante el bloqueo serotoninérgico	[58, 59]
	Pentoxifilina	Inhibición del TNF- α	[77]
	Insulina, IGF-1, GH	Regulación de la composición corporal (metabolismo de lípidos, glucosa y proteínas) mediante las vías PI3K/Akt o MAPK	[63, 64, 95]
	Cannabinoides (dronabinol)	Estimulación del apetito, homeostasis energética	[53]

AM: acetato de megestrol; AMP: acetato de medroxiprogesterona; COX-2: ciclooxigenasa-2; SARM: moduladores selectivos de los receptores androgénicos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; IGF: factor de crecimiento insulínico; GH: hormona del crecimiento; GLUT-4: transportador de glucosa-4; RSI: resistencia sistémica inducida; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos.

Progestágenos, corticoesteroides y hormonas anabolizantes

Los progestágenos representan otro abordaje farmacológico. El mecanismo de acción de los progestágenos consiste en estimular el apetito a través de vías directas e indirectas que se encuentran en el sistema nervioso central. Además, se sugiere que antagonizan los efectos catabólicos y que disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias^[12]. En ciertos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, se ha puesto de manifiesto que algunos progestágenos sintéticos tales como el AM y el acetato de medroxiprogesterona (AMP) provocan un aumento del apetito e invierten parcialmente la pérdida de grasa, pero, en la mayor parte de los ensayos sobre la caquexia por cáncer, su empleo no consiguió mejorar la CdV o la supervivencia global^[41, 60, 61]. En un metaanálisis reciente (35 ensayos clínicos con cerca de 4000 pacientes) se puso de manifiesto que, en comparación con el grupo placebo, el tratamiento con AM mejoraba el apetito y aumentaba el peso y la CdV en los pacientes que padecían caquexia por cáncer, VIH/SIDA u otros trastornos patológicos. Sin embargo, se observaron importantes efectos secundarios, en concreto complicaciones tromboembólicas y edemas^[61]. Por tanto, debería realizarse un análisis beneficio/riesgo de manera individual y detenida antes de aplicar este tratamiento a los pacientes caquéticos con cáncer de páncreas. Además, todavía está por determinar cuál es la dosis correcta de AM que debe prescribirse. En la práctica clínica, suele recetarse AM en combinación con corticoesteroides; algunos ensayos clínicos más antiguos también registraron posibles efectos beneficiosos al combinar AM con ibuprofeno en los pacientes con cáncer^[12].

Ciertos corticoesteroides (p. ej., prednisolona, metilprednisolona) inhiben la actividad de la prostaglandina y anulan algunas citocinas proinflamatorias tales como la IL-1 y la TNF- α . Así, tienen efectos cruciales acaban provocando un aumento del apetito y de la euforia. Sin embargo, no duran más de 2-4 semanas y, además, el tratamiento con corticoesteroides a largo plazo se asocia a la aparición de importantes efectos adversos, tales como el dismetabolismo, la osteoporosis, la miopatía y el aumento del riesgo de contraer infecciones^[12]. Solo hay unos pocos ensayos clínicos más antiguos que evaluaron específicamente los corticoesteroides en la caquexia por cáncer. Un estudio reciente doble ciego y aleatorizado indicó que el tratamiento con dexametasona en pacientes con cáncer avanzado (todo tipo de tumores sólidos) aliviaba la astenia y mejoraba la CdV^[62].

Es un hecho ampliamente reconocido que, en presencia de caquexia, la señalización de la insulina, el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) y la hormona del crecimiento (GH) no está bien regulada. En condiciones normales, la GH induce la producción IGF-1 en el hígado y otros tejidos. El IGF-1 estimula la síntesis de proteínas, la diferenciación de mioblastos y el crecimiento muscular, a la vez que inhibe la degradación proteínica. Una regulación incorrecta de este eje causa un desequilibrio anabólico/catabólico que provoca la pérdida de MCM^[63]. En los pacientes



caquéticos, se han observado concentraciones bajas de IGF-1 en suero, a la vez que parece darse una resistencia a la insulina y la GH periféricas, lo que provoca un desequilibrio proteínico negativo, especialmente en el tejido muscular esquelético. La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos ha autorizado recientemente el uso de somatropina para tratar la atrofia muscular en el caso del VIH/SIDA, del síndrome del intestino corto dependiente de nutrición parenteral y de la insuficiencia renal crónica pediátrica^[64]. Sin embargo, actualmente no se recomienda aplicar un tratamiento con insulina, GH o IGF-1 en pacientes con cáncer de páncreas debido a los efectos adversos (parestesia, artralgia, retención de sodio y edema periférico) que provocan en dosis altas; las cuales son inevitables debido a la resistencia que se crea a la insulina y GH periféricas^[63, 64]. Los nuevos tratamientos experimentales tratan de actuar sobre las vías posreceptoras del IGF-1, la GH y la insulina; un ejemplo es la vía fosfoinositol 3-cinasa (PI3K)/Akt/mTOR. Sin embargo, ha de tenerse en mente el potencial oncógeno de los tratamientos que fomentan el crecimiento celular, ya que es frecuente que se den alteraciones en la vía PI3K/Akt en el caso del cáncer^[63].

La testosterona y sus derivados sintéticos (p. ej., nandrolona, oxandrolona) son hormonas esteroideas anabolizantes. Incrementan la masa muscular mediante el aumento de la síntesis de proteínas. Además, también se da una interacción con el sistema insulina/IGF-1/GH que consiste en la aparición de alteraciones (las cuales dependen de la dosis) en la fosforilación de Akt, en el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) y en la expresión del receptor de la insulina. En dosis bajas, la testosterona aumenta la sensibilidad a la insulina, mientras que en altas, la resistencia a esta^[63]. En el caso de la caquexia debida al VIH/SIDA o a la EPOC, se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con testosterona mejora el peso corporal y los parámetros funcionales; sin embargo, solo hay unos pocos ensayos clínicos en los que se evalúe su uso en la caquexia por cáncer^[64, 65]. Los efectos adversos que se han observado son una elevación de los niveles de transaminasas, ictericia, virilización y una disminución de las concentraciones de lipoproteínas de densidad alta. Además, hay muchas interacciones con otros medicamentos, como por ejemplo, los anticoagulantes orales. Asimismo, hay que tener en cuenta que los esteroides anabólicos pueden provocar retención de líquidos, lo que podría dar lugar a unos resultados falsamente positivos en lo que respecta al aumento de peso^[64]. El tratamiento con moduladores selectivos de los receptores androgénicos (SARM) constituye un abordaje más prometedor. Estas moléculas reaccionan con los receptores androgénicos únicamente en el tejido muscular, de manera que se disminuyen al máximo los efectos secundarios sistémicos del tratamiento androgénico. Al parecer, varias empresas de la industria farmacéutica están poniendo a prueba en la actualidad estas sustancias para hacer frente a la sarcopenia debida al envejecimiento y a la caquexia por cáncer^[66]. Por ejemplo, con Ostarine se han obtenido resultados prometedores en ensayos clínicos de fase I y II y posiblemente podría actuar como sustancia anabólica potente con efectos secundarios mínimos^[67]. De manera parecida, se está analizando actualmente Enobosarm en ensayos clínicos de fase II^[68, 69]. No obstante, hay que realizar ensayos clínicos más grandes para confirmar estos resultados preliminares.

Fármacos antiinflamatorios

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no solo reducen la respuesta inflamatoria, sino que también tienen un efecto positivo sobre gasto calórico en reposo (GCR) y se mostró que prolongan la supervivencia en pacientes desnutridos con cáncer avanzado (en mayor



parte, cánceres digestivos)^[70, 71]. Los AINE que se han evaluado en pacientes caquéticos con cáncer son el ibuprofeno y la indometacina. En una reciente revisión sistemática de 13 ensayos clínicos, se descubrió que, a excepción de en dos ensayos, se producía una mejora del peso corporal, del rendimiento físico y de la CdV, y que los efectos secundarios eran muy infrecuentes. Sin embargo, estos ensayos contaban con un número reducido de pacientes y emplearon criterios de valoración variables. Por tanto, los datos con los que se cuenta son todavía demasiado endeble como para recomendar la administración de AINE para el tratamiento de la caquexia por cáncer en la práctica clínica^[72].

En la búsqueda de un tratamiento para la caquexia, también recibieron mucha atención los inhibidores selectivos de la COX-2 (p. ej., celecoxib). Estos reducen la reacción inflamatoria sistémica y, por otra parte, hay datos que indican que tienen propiedades antineoplásicas en los modelos animales^[41]. Los ensayos clínicos de fase II en pacientes caquéticos con tumores malignos sólidos en diferentes puntos han revelado un aumento de la MCM y la CdV al emplear estas sustancias^[73]. No obstante, hacen falta más ensayos clínicos para confirmar estos resultados.

Estrategias de actuación contra las citocinas

Puesto que las citocinas proinflamatorias tales como la TNF- α y la IL-6 desempeñan una función destacada en la patogenia de la caquexia en el cáncer de páncreas, el campo de la inflamación sistémica es importante a la hora de desarrollar dianas terapéuticas novedosas^[74]. Los resultados extraídos de los modelos animales en los que se emplea este tipo de estrategias de actuación contra las citocinas proporcionan datos acerca de que actuar sobre la señalización de las citocinas puede aliviar la caquexia, incluso a pesar de que se ha aceptado ampliamente que se trata de un síndrome que complejo que no está causado por una citocina en concreto^[41].

Sin embargo, en la mayor parte de ensayos clínicos sobre los inhibidores de la síntesis o actividad del TNF- α , no se ha demostrado que tengan eficacia a la hora de preservar la MCM en los pacientes con cáncer^[60, 74]. Se reveló que la talidomida, un fármaco que disminuye la producción de TNF- α y otras citocinas proinflamatorias e inhibe el NF- κ B, la COX-2 y la angiogénesis, era eficaz a la hora de tratar la caquexia por cáncer de los pacientes con cáncer digestivo y de páncreas^[4, 75]. Sin embargo, tiene efectos adversos graves, por lo que es necesario realizar un análisis riesgo/beneficio de manera detenida. Un metaanálisis reciente concluyó que los datos de que se disponen no son suficientes para recomendar el uso sistemático de la talidomida en el tratamiento de la caquexia por cáncer^[76].

La pentoxifilina, otro inhibidor del TNF- α , no consiguió mejorar la pérdida de peso en los pacientes caquéticos con diferentes tipos de tumores malignos sólidos^[74, 77]. Los anticuerpos que actúan contra el TNF- α tales como el infliximab o el etanercept no mostraron mejoras importantes en los pacientes caquéticos ni tampoco fueron bien tolerados^[78, 79]. Por último, los resultados obtenidos en estudios preclínicos sugirieron que un posible nuevo tratamiento para la caquexia podría consistir en inhibir la enzima convertidora de TNF- α . Sin embargo, a pesar de que algunas de estas sustancias se patentaron, nunca lograron superar los ensayos de fase II. Penna *et al.*^[74] han realizado recientemente una revisión exhaustiva de otras sustancias patentadas que inhiben las citocinas de manera directa o mediante la modulación o inhibición de los receptores de NF- κ B. Sin embargo, cabe mencionar que no se han realizado ensayos más grandes para evaluar la eficacia de ninguna de estas sustancias en el tratamiento de la caquexia por cáncer de páncreas.

Los niveles altos de IL-6 se asociaron de manera bastante rotunda a la pérdida de peso y a una disminución de la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer^[18, 22, 80].



^{82]}. Iwase *et ál.*^[83] llegaron a mostrar incluso que el nivel de IL-6 era alto en pacientes caquéticos, mientras que el TNF- α no. Varios estudios mostraron que, en comparación con los pacientes no caquéticos con cáncer de páncreas, los caquéticos presentaban una IL-6 notablemente sobreexpresada en el tejido pancreático y unos niveles de suero muy elevados. Los estudios preclínicos y clínicos (fase I y II) que investigaban un anticuerpo contra la IL-6 llamado ALD518 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) revelaron que este tratamiento puede aliviar la anemia, reducir la caquexia debida al cáncer y mejorar la astenia a la vez que tiene efectos adversos mínimos^[41, 85]. Sin embargo, no cabe duda de que hay que investigar más al respecto, puesto que, a pesar de los resultados prometedores obtenidos en ensayos clínicos pequeños, todavía no se ha autorizado un tratamiento contra las citocinas para la caquexia por cáncer^[74].

Tratamientos farmacológicos de reciente aparición

Recientemente, la vía miostatina/receptor de activina tipo IIB (ActR IIB) está recibiendo cada vez más atención en las investigaciones sobre la caquexia. En los modelos animales, se ha puesto de relieve que actuar sobre esta vía puede provocar un aumento drástico de la masa muscular^[86, 87]. Actualmente, se están evaluando los inhibidores del ActR IIB y de la miostatina en ensayos clínicos sobre la atrofia muscular y trastornos degenerativos. Entre las primeras sustancias desarrolladas en un entorno clínico están los anticuerpos monoclonales antimioostatina LY2495655 y BYM338, que están en la actualidad siendo investigados en ensayos de fase II en pacientes con CPNM y ADP^[4]. En apariencia, varias empresas de la industria farmacéutica han estado investigando recientemente esta vía como diana terapéutica en el envejecimiento y la sarcopenia, pero todavía no se han publicado los resultados^[66].

Otro hallazgo reciente interesante ha sido que, en el caso de los pacientes con caquexia debida a una insuficiencia cardíaca congestiva, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) provoca un aumento tanto de la grasa subcutánea como de la masa muscular^[88]. También se dispone de algunos datos preliminares acerca de que los inhibidores de la ECA tienen la probabilidad de mejorar la caquexia por cáncer, al menos en el caso de los pacientes con CPNM^[89]. Sin embargo, todavía ha de determinarse el papel que desempeña exactamente la angiotensina II en la caquexia por cáncer humano.

Al realizar una búsqueda en las bases de datos de ensayos clínicos de los NIH estadounidenses (clinicaltrials.gov) sobre la caquexia en el cáncer de páncreas, solo se descubrieron una muy pequeña cantidad de ensayos actuales al respecto. Solo dos ensayos aún en curso están analizando dos sustancias farmacológicas nuevas en el presente. Uno es un ensayo de fase II sobre el cáncer de páncreas avanzado o metastásico. El otro es un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en el que se estudia el tratamiento de la caquexia en pacientes con CPNM en estadio IV o con cáncer de páncreas en estadio III/IV. Además de estos dos ensayos patrocinados por la industria farmacéutica, se cuenta con otro ensayo patrocinado por la *Greater Glasgow Health Board* (Junta de Salud de Greater Glasgow). Este estudio pre-MENAC investiga la posibilidad de implantar un abordaje multimodal que englobe el ejercicio, la nutrición y el tratamiento antiinflamatorio en el caso de la caquexia debida al CPNM y al cáncer de páncreas no operables en estadio III/IV.



COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS Y ABORDAJES

En lo que respecta a la patogenia multifactorial de la caquexia en el cáncer de páncreas, hay un número creciente de ensayos clínicos que se está dedicando a poner a prueba protocolos de combinación de los suplementos alimenticios e intervenciones farmacológicas que se han mencionado anteriormente. Por ejemplo, en un ensayo de Mantovani *et ál.*^[90] que contaba con pacientes con tumores sólidos en un estadio avanzado situados en cualquier punto, se compararon 4 tratamientos diferentes con un grupo al que se le administró la combinación de los 4 tratamientos (progestágenos, EPA, L-carnitina, talidomida) durante más de 4 meses. El tratamiento más eficaz en términos de aumento de MCM, GCR, astenia, apetito, niveles de IL-6 y la escala del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* fue la pauta combinada que incluía todos los fármacos. El mismo grupo de investigación se desarrolló un nuevo protocolo de combinación de tratamientos y abordajes en un ensayo no aleatorizado. El tratamiento de 16 semanas consistió en una dieta rica en polifenoles, en un soporte nutricional oral enriquecido con ácidos grasos n-3 (EPA y DHA) y en un tratamiento con dos antioxidantes (ALA y carbocisteína lisinato), vitaminas E, A y C, y celecoxib. El tratamiento dio lugar a una respuesta positiva, ya que hubo un aumento de la MCM y de la CdV de los pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado situados en cualquier lugar. Además, hubo una disminución de las ERO y de las citocinas proinflamatorias. No se observaron efectos adversos^[42].

En otro ensayo de fase III aleatorizado que contaba con 104 pacientes con cáncer ginecológico en un estadio avanzado, se les asignó a estos o bien una combinación de AM con L-carnitina, celecoxib y antioxidantes o bien AM en monoterapia durante un periodo superior a 4 meses. Se puso de manifiesto que la combinación de fármacos fue más eficaz en lo que respecta a la MCM, el GCR, el apetito, la astenia y la CdV global. La inflamación y los parámetros de agresión oxidativa IL-6, TNF- α , CRP y ERO disminuyeron notablemente en el grupo al que se administró la combinación de fármacos, mientras que no se observaron cambios importantes en el grupo del AM^[91]. De manera parecida, en otro ensayo en el que se compararon dos grupos con tratamientos combinados (uno con AM y otro sin él), se descubrió que al grupo al que se le administraba de manera adicional el AM no era superior.

TRATAMIENTO MULTIMODAL Y ABORDAJE POR PASOS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Teniendo en cuenta la naturaleza multidimensional de la caquexia por cáncer, se está aceptando cada vez más que han de implementarse abordajes terapéuticos multimodales (en los que se introduzca el ejercicio, el aporte complementario de nutrientes, la estimulación del apetito o la intervención farmacológica) que se ajusten de manera individual a los pacientes según su grado de caquexia^[4, 93]. En principio, ha de extirparse el tumor en una intervención quirúrgica y/o realizarse un tratamiento oncológico exitosos para lograr, finalmente, la rehabilitación de los pacientes con atrofia muscular asociada al cáncer^[94].

La Figura 2 muestra un abordaje por pasos sobre las opciones de tratamiento multimodales. En el primer nivel, debe optimizarse la nutrición oral mediante una dieta rica en calorías, la regulación de los niveles de glucosa en sangre y el aporte de suplementos de enzimas pancreáticas. En los resultados iniciales de un estudio, se mostró que mejorar el metabolismo de los pacientes mediante un tratamiento con insulina o metformina aumentaba la grasa corporal total (sin contrarrestar la pérdida



muscular) y prolongaba la supervivencia^[95]. Si no se obtiene respuesta al implantar estas medidas, la nutrición oral debe complementarse con bebidas ricas en calorías y suplementos alimenticios tales como el EPA, la L-carnitina y antioxidantes. En caso de que la ingesta alimentaria sea insuficiente, deberá plantearse el empleo de nutrición parenteral complementaria. Solo en el caso de tener que pasar al siguiente nivel, se requeriría la nutrición parenteral total. En un metaanálisis a gran escala se mostró que las intervenciones nutricionales tenían éxito a la hora de aumentar la ingesta calórica y el peso corporal y mejorar algunos aspectos de la CdV^[96]. Puesto que los tratamientos farmacológicos no han tenido todavía una eficiencia fiable, representan el último escalón y deben administrarse en el contexto de un ensayo clínico.

Las pruebas de detección sistemática de la caquexia deben realizarse, en condiciones ideales, en el momento en que se diagnostica el cáncer de páncreas, puesto que es fácil que se pasen por alto las etapas iniciales (pre-caquexia) a pesar de que es en estas cuando el tratamiento es probablemente más eficaz. La mejor manera de realizar estas pruebas es usando TC, puesto que permiten evaluar de la manera más exacta posible la caquexia, en especial en los pacientes obesos. Puesto que, hoy en día, no es habitual emplear la TC para realizar este tipo de determinaciones, ha de llegarse a un acuerdo individual con el radiólogo. Además, los baremos de riesgo nutricionales y los índices de rendimiento pueden usarse para facilitar la toma de decisiones acerca de la forma y el nivel del tratamiento necesarios. Ha de realizarse una monitorización de la evolución de la enfermedad a intervalos regulares a la vez que se combina con el asesoramiento alimentario.

El tratamiento farmacológico multidimensional complementario debe tener por objeto aliviar la anemia, la inmunodepresión, la depresión y la astenia^[41]. Además, hay que tratar correctamente síntomas secundarios tales como el dolor, la diarrea o la estomatitis para evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos para la caquexia por cáncer^[97]. Los datos de las intervenciones con ejercicios de resistencia todavía no son exhaustivos, pero los primeros resultados son prometedores^[4, 98]. Por último, a los pacientes en fase terminal debe facilitárseles el acceso a intervenciones psicológicas y conductuales, tales como la relajación, la hipnosis o la psicoterapia de grupo, así como al asesoramiento psicológico minucioso y a grupos de autoayuda^[12, 41].

CONCLUSIÓN

A pesar de que se ha realizado una gran cantidad de investigaciones experimentales, clínicas y preclínicas durante los últimos 10 años, todavía no hay un tratamiento eficaz para los pacientes oncológicos que padecen caquexia. En el caso del cáncer de páncreas, la caquexia se presenta en hasta un 80% de pacientes y contribuye en gran medida a la morbimortalidad relacionada.

Puesto que hay un gran número de factores que conducen a la aparición de caquexia en estos pacientes, es preciso implantar un enfoque terapéutico multimodal en el que se incluyan el soporte nutricional y la intervención farmacológica, así como el tratamiento de los síntomas que agravan la pérdida de peso (tales como el dolor crónico, los trastornos digestivos, la astenia y la depresión). Asimismo, estos procedimientos deben implantarse de manera progresiva, y ha de comenzarse con el soporte nutricional oral y el asesoramiento alimentario en el momento del diagnóstico. Deben realizarse pruebas de detección sistemática y una monitorización de la



caquexia de manera periódica, a poder ser mediante el uso de técnicas basadas en el empleo de TC.

Tras haber revisado los enfoques nutricionales y farmacológicos que se emplean actualmente para tratar la caquexia, parece ser que lo más prometedor es implantar un pauta que combine fármacos y nutrientes antiinflamatorios y antioxidantes. Se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con sustancias de manera individual tales como los progestágenos o los inhibidores de TNF- α no tiene éxito y expone de manera innecesaria a estos pacientes a un riesgo de padecer un gran número de efectos secundarios.

Los nuevos tratamientos que actúan sobre ciertos elementos, los cuales han derivado de una amplia investigación en modelos animales, se yerguen prometedores en el futuro. En particular, los fármacos que actúan sobre la IL-6 y sus posteriores dianas así como la vía metabólica miostatina/ActR II b resultan halagüeños. Sin embargo, estos nuevos enfoques terapéuticos estarán disponibles fuera de los ensayos clínicos únicamente cuando se conceda la autorización de comercialización. A pesar de que estamos a la espera de los resultados de los ensayos clínicos en curso, recomendamos con firmeza realizar más investigaciones y ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos para este grave trastorno. Asimismo, deben normalizarse los criterios diagnósticos y el diseño de los ensayos clínicos tanto como sea posible con el fin de realizar análisis y comparaciones más relevantes de los futuros ensayos de intervención.

REFERENCIAS

1. **Fearon KC.** Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; **44**: 1124-1132 [PMID: 18375115 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.033]
2. **Tuca A,** Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; **88**: 625-636 [PMID: 23953794 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.015]
3. **Fearon K,** Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 489-495 [PMID: 21296615 DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7]
4. **Fearon K,** Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; **10**: 90-99 [PMID: 23207794 DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.209]
5. **Martin L,** Birdsall L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1539-1547 [PMID: 23530101 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722]
6. **Di Sebastiano KM,** Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, Moran GR, Mourtzakis M. Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. *Br J*



- Nutr* 2013; **109**: 302-312 [PMID: 23021109 DOI: 10.1017/S0007114512001067]
7. **Tan BH**, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KC. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 6973-6979 [PMID: 19887488 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1525]
 8. **Englesbe MJ**, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, Holcombe SA, Wang SC, Segev DL, Sonnenday CJ. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010; **211**: 271-278 [PMID: 20670867 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039]
 9. **Siegel R**, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
 10. **Fearon KC**, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* 2010; **12**: 323-324 [PMID: 20590907 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00178.x]
 11. **Wigmore SJ**, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1997; **75**: 106-109 [PMID: 9000606]
 12. **Uomo G**, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP* 2006; **7**: 157-162 [PMID: 16525199]
 13. **Bachmann J**, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. *Nutr Cancer* 2013; **65**: 827-833 [PMID: 23909726 DOI: 10.1080/01635581.2013.804580]
 14. **Bachmann J**, Ketterer K, Marsch C, Fechtner K, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 2009; **9**: 255 [PMID: 19635171 DOI: 10.1186/1471-2407-9-255]
 15. **Bachmann J**, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008; **12**: 1193-1201 [PMID: 18347879 DOI: 10.1007/s11605-008-0505-z]
 16. **Pausch T**, Hartwig W, Hinz U, Swolana T, Bundy BD, Hackert T, Grenacher L, Büchler MW, Werner J. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery* 2012; **152**: S81-S88 [PMID: 22770957 DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.028]
 17. **Balentine CJ**, Enriquez J, Fisher W, Hodges S, Bansal V, Sansgiry S, Petersen NJ, Berger DH. Intra-abdominal fat predicts survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; **14**: 1832-1837 [PMID: 20725799 DOI: 10.1007/s11605-010-1297-5]
 18. **Martignoni ME**, Dimitriu C, Bachmann J, Krakowski-Rosen H, Ketterer K, Kinscherf R, Friess H. Liver macrophages contribute to pancreatic cancer-related cachexia. *Oncol Rep* 2009; **21**: 363-369 [PMID: 19148509]
 19. **Martignoni ME**, Kunze P, Hildebrandt W, Künzli B, Berberat P, Giese T, Klötters O, Hammer J, Büchler MW, Giese NA, Friess H. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 5802-5808 [PMID: 16115919 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-0185]



20. **Fearon KC**, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 2012; **16**: 153-166 [PMID: 22795476 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.06.011]
21. **Glass DJ**. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; **13**: 225-229 [PMID: 20397318]
22. **Ebrahimi B**, Tucker SL, Li D, Abbruzzese JL, Kurzrock R. Cytokines in pancreatic carcinoma: correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer* 2004; **101**: 2727-2736 [PMID: 15526319 DOI: 10.1002/cncr.20672]
23. **Barber MD**, Powell JJ, Lynch SF, Fearon KC, Ross JA. A polymorphism of the interleukin-1 beta gene influences survival in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000; **83**: 1443-1447 [PMID: 11076651 DOI: 10.1054/bjoc.2000.1479]
24. **Davidson W**, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004; **23**: 239-247 [PMID: 15030964 DOI: 10.1016/j.clnu.2003.07.001]
25. **Stathis A**, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; **7**: 163-172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
26. **Fazal S**, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* 2007; **8**: 240-253 [PMID: 17356251]
27. **Bozzetti F**, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; **28**: 445-454 [PMID: 19477052 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.011]
28. **Morley JE**. Calories and cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 607-610 [PMID: 19741513 DOI: 10.1097/MCO.0b013e328331e9ce]
29. **Bauer J**, Capra S, Battistutta D, Davidson W, Ash S. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2005; **24**: 998-1004 [PMID: 16140426 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.07.002]
30. **Bauer JD**, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Support Care Cancer* 2005; **13**: 270-274 [PMID: 15583950 DOI: 10.1007/s00520-004-0746-7]
31. **Pelzer U**, Arnold D, Gövercin M, Stieler J, Doerken B, Riess H, Oettle H. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 2010; **10**: 86 [PMID: 20214798 DOI: 10.1186/1471-2407-10-86]
32. **Colomer R**, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, GarcíaPeris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Quecedo L, del Llano J, Usán L, Casimiro C. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; **97**: 823-831 [PMID: 17408522 DOI: 10.1017/S000711450765795X]
33. **Brown TT**, Zelnik DL, Dobs AS. Fish oil supplementation in the treatment of cachexia in pancreatic cancer patients. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; **34**: 143-150 [PMID: 15361649 DOI: 10.1385/IJGC:]
34. **Barber MD**, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. 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 [PMID: 10487616 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690654]
35. **Ries A**, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S, Radbruch L. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in



36. advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; **26**: 294-304 [PMID: 21865295 DOI: 10.1177/0269216311418709]
37. **Shirotta T**, Haji S, Yamasaki M, Iwasaki T, Hidaka T, Takeyama Y, Shiozaki H, Ohyanagi H. Apoptosis in human pancreatic cancer cells induced by eicosapentaenoic acid. *Nutrition* 2005; **21**: 1010-1017 [PMID: 16157238 DOI: 10.1016/j.nut.2004.12.013]
38. **Szefel J**, Kruszewski WJ, Ciesielski M, Szajewski M, Kawecki K, Aleksandrowicz-Wrona E, Jankun J, Lysiak-Szydłowska W. L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. *Oncol Rep* 2012; **28**: 319-323 [PMID: 22562434 DOI: 10.3892/or.2012.1804]
39. **Silvério R**, Laviano A, Rossi Fanelli F, Seelaender M. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; **2**: 37-44 [PMID: 21475677 DOI: 10.1007/s13539-011-0017-7]
40. **Busquets S**, Serpe R, Toledo M, Betancourt A, Marmonti E, Orpí M, Pin F, Capdevila E, Madeddu C, López-Soriano FJ, Mantovani G, Macciò A, Argilès JM. L-Carnitine: an adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer. *Clin Nutr* 2012; **31**: 889-895 [PMID: 22608917 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.03.005]
41. **Kraft M**, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, Schütte K, Stieler J, Koula-Jenik H, Holzhauer P, Gröber U, Engel G, Müller C, Feng YS, Aghdassi A, Nitsche C, Malfertheiner P, Patrzyk M, Kohlmann T, Lerch MM. L-Carnitine supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)-a randomized multicentre trial. *Nutr J* 2012; **11**: 52 [PMID: 22824168 DOI: 10.1186/1475-2891-11-52]
42. **Macciò A**, Madeddu C, Mantovani G. Current pharmacotherapy options for cancer anorexia and cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; **13**: 2453-2472 [PMID: 23072481 DOI: 10.1517/14656566.2012.734297]
43. **Mantovani G**, Madeddu C, Macciò A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, Astara G, Serpe R. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 1651-1659 [PMID: 15466983]
44. **Mantovani G**, Madeddu C, Macciò A. Cachexia and oxidative stress in cancer: an innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des* 2012; **18** : 4813-4818 [PMID: 22632861]
45. **Mantovani G**, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V, Camboni P, Ferrelì L, Mocchi M, Massa E. The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic Res* 2003; **37** : 213-223 [PMID: 12653210]
46. **Del Fabbro E**, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1271-1276 [PMID: 23439759 DOI: 10.1200/jco.2012.43.6766]
47. **Eley HL**, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J* 2007; **407**: 113-120 [PMID: 17623010 DOI: 10.1042/BJ20070651]
48. **Peters SJ**, van Helvoort A, Kegler D, Argilès JM, Luiking YC, Laviano A, van Bergenhenegouwen J, Deutz NE, Haagsman HP, Gorselink M, van Norren K.



49. Dose-dependent effects of leucine supplementation on preservation of muscle mass in cancer cachectic mice. *Oncol Rep* 2011; **26**: 247-254 [PMID: 21503587 DOI: 10.3892/or.2011.1269]
50. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, Kachnic L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008; **16**: 1179-1188 [PMID: 18293016 DOI: 10.1007/s00520-008-0403-7]
51. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; **183**: 471-479 [PMID: 11975938]
52. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Sanna E, Mantovani G. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. *Oncologist* 2010; **15**: 894-902 [PMID: 20647390 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0020]
53. Harle L, Brown T, Laheru D, Dobs AS. Omega-3 fatty acids for the treatment of cancer cachexia: issues in designing clinical trials of dietary supplements. *J Altern Complement Med* 2005; **11** : 1039-1046 [PMID: 16398596 DOI: 10.1089/acm.2005.11.1039]
54. Madeddu C, Mantovani G. An update on promising agents for the treatment of cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; **3**: 258-262 [PMID: 19667995 DOI: 10.1097/SPC.0b013e3283311c6f]
55. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3394-3400 [PMID: 16849753 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1847]
56. Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 129-137 [PMID: 22699302 DOI: 10.1007/s00520-012-1500-1]
57. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, Inui A. Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito. *Crit Rev Oncog* 2012; **17**: 277-284 [PMID: 22831158]
58. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, Frost GS, Ghatei MA, Coombes RC, Bloom SR. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2832-2836 [PMID: 15181065 DOI: 10.1210/jc.2003-031768]
59. Garcia JM, Polvino WJ. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers. *Oncologist* 2007; **12** : 594-600 [PMID: 17522248 DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-594]
60. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT3 antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer*



61. *Care (Engl)* 2007; **16**: 351-354 [PMID: 17587360 DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00760.x]
62. **Navari RM**, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010; **18**: 951-956 [PMID: 19756773 DOI: 10.1007/s00520-009-0739-7]
63. **Bossola M**, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 276-285 [PMID: 17094025 DOI: 10.1245/s10434-006-9179-5]
64. **Ruiz Garcia V**, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **3**: CD004310 [PMID: 23543530 DOI: 10.1002/14651858.CD004310.pub3]
65. **Yennurajalingam S**, Frisbee-Hume S, Palmer JL, DelgadoGuay MO, Bull J, Phan AT, Tannir NM, Litton JK, Reddy A, Hui D, Dalal S, Massie L, Reddy SK, Bruera E. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; **31** : 3076-3082 [PMID: 23897970 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4661]
66. **Trobec K**, von Haehling S, Anker SD, Lainscak M. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; **2** : 191-200 [PMID: 22207907 DOI: 10.1007/s13539-011-0043-5]
67. **Gullett NP**, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**: 1143S-1147S [PMID: 20164318 DOI: 10.3945/ajcn.2010.28608E]
68. **Orr R**, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 2004; **64**: 725-750 [PMID: 15025546]
69. **Vanchieri C**. Cachexia in cancer: is it treatable at the molecular level? *J Natl Cancer Inst* 2010; **102** : 1694-1697 [PMID: 21060062 DOI: 10.1093/jnci/djq480]
70. **Zilbermint MF**, Dobs AS. Nonsteroidal selective androgen receptor modulator Ostarine in cancer cachexia. *Future Oncol* 2009; **5**: 1211-1220 [PMID: 19852734 DOI: 10.2217/fon.09.106]
71. **Dobs AS**, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, Johnston MA, Steiner MS. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 335-345 [PMID: 23499390 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70055-X]
72. **Fearon KH**. Selective androgen receptor modulators in cancer cachexia? *Lancet Oncol* 2013; **14**: 271-272 [PMID: 23499391 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70068-8]
73. **Lundholm K**, Daneryd P, Körner U, Hyltander A, Bosaeus I. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol* 2004; **24**: 505-512 [PMID: 14767534]
74. **Wigmore SJ**, Falconer JS, Plester CE, Ross JA, Maingay JP, Carter DC, Fearon KC. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995; **72**: 185-188 [PMID: 7541236]



75. **Solheim TS**, Fearon KC, Blum D, Kaasa S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2013; **52**: 6-17 [PMID: 23020528 DOI: 10.3109/0284186X.2012.724536]
76. **Mantovani G**, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Antoni G, Massa E, Dessì M, Panzone F. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* 2010; **88**: 85-92 [PMID: 19802504 DOI: 10.1007/s00109-009-0547-z]
77. **Penna F**, Minero VG, Costamagna D, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Anti-cytokine strategies for the treatment of cancer-related anorexia and cachexia. *Expert Opin Biol Ther* 2010; **10**: 1241-1250 [PMID: 20594117 DOI: 10.1517/14712598.2010.503773]
78. **Gordon J**, 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 [PMID: 15753541 DOI: 10.1136/gut.2004.047563]
79. **Reid J**, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**: CD008664 [PMID: 22513961 DOI: 10.1002/14651858.CD008664.pub2]
80. **Goldberg RM**, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Krook JE, Ghosh C, Hestorff RD, Chong SF, Reuter NF, Shanahan TG. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2856-2859 [PMID: 7595749]
81. **Jatoi A**, Dakhil SR, Nguyen PL, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Soori GS, Wender DB, Fitch TR, Novotny PJ, Loprinzi CL. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2007; **110**: 1396-1403 [PMID: 17674351 DOI: 10.1002/cncr.22944]
82. **Wiedenmann B**, Malfertheiner P, Friess H, Ritch P, Arseneau J, Mantovani G, Caprioni F, Van Cutsem E, Richel D, DeWitte M, Qi M, Robinson D, Zhong B, De Boer C, Lu JD, Prabhakar U, Corringham R, Von Hoff D. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* 2008; **6**: 18-25 [PMID: 18257397]
83. **Yeh KY**, Li YY, Hsieh LL, Lu CH, Chou WC, Liaw CC, Tang RP, Liao SK. Analysis of the effect of serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor levels on survival of patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; **40**: 580-587 [PMID: 20194250 DOI: 10.1093/jjco/hyq010]
84. **Krzystek-Korpacka M**, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba-Wojcicka I, Banas T. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007; **40**: 1353-1360 [PMID: 17931612 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.07.013]
85. **Kuroda K**, Nakashima J, Kanao K, Kikuchi E, Miyajima A, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; **69**: 113-117 [PMID: 17270630 DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.039]
86. **Iwase S**, Murakami T, Saito Y, Nakagawa K. Steep elevation of blood interleukin-6 (IL-6) associated only with late stages of cachexia in cancer patients. *Eur Cytokine Netw* 2004; **15**: 312-316 [PMID: 15627639]
87. **Wigmore SJ**, Fearon KC, Sangster K, Maingay JP, Garden OJ, Ross JA. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human



88. pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2002; **21**: 881-886 [PMID: 12239630]
89. **Bayliss TJ**, Smith JT, Schuster M, Dragnev KH, Rigas JR. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011; **11**: 1663-1668 [PMID: 21995322 DOI: 10.1517/14712598.2011.627850]
90. **Lee SJ**, Glass DJ. Treating cancer cachexia to treat cancer. *Skelet Muscle* 2011; **1**: 2 [PMID: 21798080 DOI: 10.1186/2044-5040-1-2]
91. **Tisdale MJ**. Reversing cachexia. *Cell* 2010; **142**: 511-512 [PMID: 20723750 DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.004]
92. **Adigun AQ**, Ajayi AA. The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in chronic congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur J Heart Fail* 2001; **3** : 359-363 [PMID: 11378008]
93. **Schanze N**, Springer J. Evidence for an effect of ACE inhibitors on cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; **3**: 139 [PMID: 22639062 DOI: 10.1007/s13539-012-0072-8]
94. **Mantovani G**, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, Panzone F, Contu P. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010; **15**: 200-211 [PMID: 20156909 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0153]
95. **Macciò A**, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Sanna E, Cau MC, Panzone F, Mantovani G. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012; **124**: 417-425 [PMID: 22198049 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.435]
96. **Madeddu C**, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, Montaldo L, Mela Q, Mura M, Astará G, Tanca FM, Macciò A, Mantovani G. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012; **31**: 176-182 [PMID: 22047681 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.10.005]
97. **Tsoli M**, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab* 2013; **24**: 174-183 [PMID: 23201432 DOI: 10.1016/j.tem.2012.10.006]
98. **Fearon KC**. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr* 2012; **31**: 577-582 [PMID: 22824237 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.06.012]
99. **Lundholm K**, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Fouladiun M, Daneryd P, Bosaeus I. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res* 2007; **13** : 2699-2706 [PMID: 17473202 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-2720]
100. **Baldwin C**, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; **104**: 371-385 [PMID: 22345712 DOI: 10.1093/jnci/djr556]
101. **Baracos VE**. Clinical trials of cancer cachexia therapy, now and hereafter. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1257-1258 [PMID: 23439747 DOI: 10.1200/jco.2012.48.3149]
102. **Argilés JM**, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia*



ASOCIACIÓN
oncología
integrativa

103. *Sarcopenia Muscle* 2012; **3**: 73-76 [PMID: 22565649 DOI:
10.1007/s13539-012-0067-5]