



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**EFFECTO DE LA NABILONA SOBRE LA ATENUACIÓN DE LA
ANOREXIA, EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON ANOREXIA ASOCIADA A CÁNCER DE PULMÓN
AVANZADO; ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

JENNY GEORGINA TURCOTT CHAPARRO

TUTOR:

DR. OSCAR ARRIETA RODRÍGUEZ
COORDINADOR DE LA UNIDAD FUNCIONAL DE ONCOLOGÍA TORÁCICA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

COMITÉ TUTORAL:

DRA. CYNTHIA VILLARREAL GARZA
HOSPITAL ZAMBRANO HELLION
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. EUCARIO LEON RODRÍGUEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MÉXICO. MARZO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Resumen de tesis	5
2. Antecedentes	6
2.1 Cáncer de pulmón.....	6
2.2 Tratamiento en cáncer de pulmón.....	6
2.3 Estado Nutricio en cáncer de pulmón.....	7
2.3.1 Anorexia en cáncer de pulmón.....	7
2.3.2 Parámetros inflamatorios.....	8
2.3.3 Evaluación de anorexia en cáncer.....	8
2.3.4 Evaluación del estado nutricio.....	9
2.3.5 Tratamiento de anorexia.....	10
2.4 Cannabinoides y apetito	11
2.4.1 Evidencia reportada.....	13
3. Planteamiento del problema	16
4. Pregunta	17
5. Justificación	17
6. Objetivo del estudio	18
7. Hipótesis	18
8. Metodología	18
8.1 Diseño del estudio.....	18
8.2 Lugar y tiempo.....	18
8.3 Criterios de selección.....	19
8.3.1 Criterios de inclusión.....	19
8.3.2 Criterios de exclusión.....	19
8.3.3 Criterios de eliminación.....	19
8.4 Aleatorización.....	20
8.5 Tamaño de la muestra.....	20
8.6 Muestreo.....	21
8.7 Evaluaciones.....	21
8.7.1 Evaluación Nutricional.....	21
8.7.2 Parámetros bioquímicos.....	21
8.7.3 Evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud y toxicidad.....	21
8.8 Intervención.....	22
8.8.1 Intervención farmacológica.....	22
8.8.2 Orientación nutricional.....	22

8.9 Definición de variables.....	23
8.9.1 variable independiente.....	23
8.9.2 Variable demográfica.....	23
8.9.3 Variables confusoras.....	23
8.9.4 Variables dependientes	24
8.9.4.1 Variables de apetito.....	24
8.9.4.2 Variables del estado nutricional.....	25
8.9.4.3 Variables de calidad de vida relacionada a la salud.....	27
8.10 Procedimientos.....	27
8.11 Dosis.....	28
8.12 Recursos materiales.....	28
8.13 Análisis estadístico.....	28
9. Consideraciones éticas.....	29
10. Resultados.....	30
10.1 Figuras y tablas.....	33
11. Discusión.....	41
12. Conclusión.....	44
13. Bibliografía.....	45
14. Cronograma.....	50
15. Anexos.....	51
Anexo 1. Consentimiento informado.....	51
Anexo 2. Escala Anorexia Caquexia (AC/S).....	54
Anexo 3. Datos generales.....	55
Anexo 4. Evaluación de calidad de vida.....	56
Anexo 5. Evaluación global subjetiva.....	61
Anexo 6. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (SNUT).....	62
Anexo 7. Parámetros Bioquímicos y Toxicidad CTCAE.....	66
Anexo 8. Formato de orientación nutricional.....	67
Anexo 9. Aceptación de artículo en <i>Supportive Care in Cancer</i>	68

Abreviaturas principales

AC/S - Anorexia cachexia scale

CACS - Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome

CP - Cáncer de pulmón

CPCNP - Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas

EGS - Evaluación Global Subjetiva

EVA - Escala Visual Análoga

FAACT - Functional Assessment of Anorexia Cachexia Therapy

GBD - Global Burden of Disease

INCan - Instituto Nacional de Cancerología de Mexico

NLR - Neutrophils lymphocytes ratio

PLR - Platelets lymphocytes ratio

TNM - Tumor, Nódulos linfáticos y Metástasis

CVRS - Calidad de Vida Relacionada a la Salud

1. Resumen de tesis

Introducción: Más de la mitad de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón (CP) experimentan anorexia; la cual promueve el desarrollo de el síndrome de anorexia caquexia (CACS, por sus siglas en inglés), mismo que promueve el deterioro clínico del paciente. Recientemente, medicamentos derivados de cannabinoides, como la Nabilona, han sido reconocidos por sus propiedades en el aumento de apetito, sin embargo, son necesarios ensayos clínicos que apoyen su uso en pacientes con cáncer.

Metodología: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de la Nabilona versus placebo en el apetito, el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes diagnosticados con CP de Células no Pequeñas (CPCNP). Se realizó un análisis pareado (basal–8 semanas) en el grupo control y experimental y se compararon las diferencias en cada grupo como muestras independientes.

Resultados: Se evaluaron para elegibilidad un total de 65 pacientes ambulatorios de la Unidad Funcional de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), de los cuales, 47 fueron aleatorizados para recibir Nabilona (0.5 mg por 2 semanas, seguido de 1.0 mg por 6 semanas) o placebo. Completaron un seguimiento de 8 semanas en el grupo de intervención el 41% (9 de 22) y en el grupo placebo 62% (13 de 21). Los pacientes que recibieron Nabilona incrementaron el consumo energético (342 kcal) y tuvieron un consumo significativamente mayor de hidratos de carbono (64g) comparados con pacientes recibiendo placebo ($p=0.040$). El grupo de intervención mostró mejorías significativas en escalas de calidad de vida; particularmente, en el rol funcional ($p=0.030$), funcionamiento emocional ($p=0.018$), funcionamiento social ($p=0.036$), dolor ($p=0.06$) e insomnio ($p=0.020$). No se mostraron cambios significativos en estas escalas en el grupo control.

Conclusión: La Nabilona es una opción terapéutica adecuada, segura y asequible para adicionar al tratamiento de pacientes con CP diagnosticados con anorexia. Estudios clínicos más grandes son necesarios con el fin de sacar conclusiones robustas en lo que respecta al incremento de dosis, semanas de seguimiento, y toxicidad.

2. Antecedentes.

2.1 Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) tiene la tasa más alta de mortalidad en cáncer a nivel mundial [1], con un pobre pronóstico y una supervivencia a 5 años del 16% [2, 3]. En México se estima una tasa de 6.8 muertes x 100,000 habitantes (6.8-6.87) de acuerdo al último reporte del Global Burden of Disease (GBD) del 2016 [4].

A pesar de que el tabaquismo se considera el principal factor de riesgo para CP en cerca de un 85% de los pacientes en Estados Unidos y en Europa, en México se le atribuye solo al 66% de los casos [5]. Algunos otros factores ambientales descritos que contribuyen a la carcinogénesis del pulmón son la exposición al asbesto, la contaminación atmosférica de partículas finas, el radón, compuestos de arsénico, cadmio, cromo, radiación ionizante y la exposición crónica de más de 50 años al humo de leña [6].

El CP de células no pequeñas (CPCNP) se presenta en el 80% de los casos y se divide en 4 estadios determinados por el sistema de clasificación TNM, en base al Tumor, Nódulos linfáticos y Metástasis, los cuales dirigen el tratamiento que será empleado [7].

2.2 Tratamiento en Cáncer de Pulmón

El CP se diagnostica generalmente cuando la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada (estadio III y IV) y los síntomas han aparecido [8]. Los síntomas pueden incluir: tos persistente, hemoptisis, falta de aliento, respiración sibilante, ronquidos, neumonía o bronquitis recurrente, debilidad y anorexia [9]. Mientras que la cirugía es la principal opción curativa en etapas tempranas (estadio I y II), menos del 20% de pacientes tienen enfermedad resecable [7] y específicamente en el INCan (Instituto Nacional de Cancerología de México) menos del 2% [6]. Es por esto que la quimioterapia basada en un platino (cisplatino o carboplatino) con un agente de tercera generación como es el paclitaxel se considera como el tratamiento estándar de primera línea en CPCNP localmente avanzado o metastásico en enfermedad no resecable (estadio III y IV), logrando una mediana de tiempo a la progresión de entre 4 ó 5 meses y una supervivencia de 8 a 11 meses, mejorado significativamente la calidad de vida en estos pacientes. [10, 11]

2.3 Estado nutricional en cáncer de pulmón

La desnutrición es una manifestación frecuente en pacientes con CP avanzado y es la mayor contribución a la morbilidad y mortalidad [12]. Se presenta en alrededor de 40-50% de los pacientes al realizarse el diagnóstico [13, 14], afectando la calidad de vida y pronóstico [14], así mismo, incrementa la toxicidad al tratamiento oncológico [13]. Un previo estudio en el INCan en 100 pacientes con CPCNP estadio III y IV reportó que al momento del diagnóstico 51% de los pacientes se encontraban desnutridos en base a la evaluación global subjetiva (EGS) y 50% tenían valores de albúmina menor a 3 g/dL. Después de recibir tratamiento con paclitaxel (175 mg/m²) y cisplatino (80 mg/m²) por 2 ciclos, los pacientes desnutridos y con hipoalbuminemia desarrollaron mayor toxicidad inducida por la quimioterapia comparados con aquellos sin desnutrición (31 vs 22; p=0.02) y con albúmina normal (62 vs 43, p=0.002) [13]. La etiología de la desnutrición en CP es multifactorial; contribuye la anorexia, caquexia y los efectos tóxicos generados por los tratamientos antineoplásicos, como es el caso de citopenia, náusea, vómito, mucositis, disgeusia, entre otros [15].

2.3.1 Anorexia en cáncer de pulmón

Anorexia es la sensación subjetiva de disminución o falta de apetito, es el resultado de la inflamación dirigida por resistencia del hipotálamo para responder adecuadamente a orexigénicos (estimulantes del apetito) y a anorexigénicos (estimulantes de la saciedad), considerada la causa más común de la reducción de consumo de alimentos [16, 17]. Se presenta en un 5 a 25% de los casos al momento del diagnóstico [18]. Caquexia es un síndrome multifactorial que se caracteriza por la pérdida grave de peso corporal, masa grasa, masa muscular y por el aumento en el catabolismo proteico [19] y está presente en más de 50% de los casos en etapas avanzadas [20].

El síndrome de anorexia-caquexia (CACS; Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome) es una consecuencia frecuente e importante del cáncer, presente en 30% a 80% de los casos [21]. El CACS se caracteriza clínicamente por pérdida progresiva de peso, anorexia, alteraciones metabólicas, astenia, depleción de las reservas de lípidos y pérdida severa de proteínas del músculo esquelético y se considera la causa de muerte en el 20% de los pacientes con cáncer [21-23]. En el momento del diagnóstico de CP este síndrome puede no ser todavía un problema muy evidente, pero la pérdida de peso aumenta conforme progresa la enfermedad [21, 24] y la pérdida de peso es un potente predictor de muerte prematura independientemente del estado funcional y la carga tumoral [25-27].

2.3.2 Parámetros inflamatorios

Algunos parámetros inflamatorios relevantes y fácilmente accesibles, tomados rutinariamente a los pacientes con cáncer, incluyen el Índice Neutrófilos/Linfocitos (NLR), Índice Plaquetas/Linfocitos (PLR). $NLR \geq 5$, $PLR \geq 150$ han sido considerados indicadores de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIR, por sus siglas en inglés), la cuál puede contribuir a la disminución progresiva en el estado nutricional y funcional asociado con un mal pronóstico y menor supervivencia global en pacientes con CPCNP en etapa avanzada.

2.3.3 Evaluación de anorexia en cáncer

El diagnóstico oportuno de anorexia es reportado principalmente por los pacientes y el tratamiento se inicia generalmente en etapas avanzadas del CACS, donde ya es evidente una pérdida de masa muscular. Las herramientas prácticas para la detección temprana de anorexia incluyen: la escala visual análoga (EVA) ó la reducción del consumo de energía $<70\%$ de las necesidades diarias estimadas. Adicionalmente, existe una herramienta para realizar el diagnóstico; la escala de anorexia caquexia (AC/S). El cuál, forma parte de las subescalas que conforman el cuestionario FAACT (the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy). El FAACT está diseñado para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer que presentan anorexia y/o caquexia y ha sido validado en pacientes con CP específicamente [28]. El cuestionario está dividido en 39 ítems que componen 5 escalas, bienestar físico, emocional, funcional, social y la AC/S. La AC/S, está compuesta por 12 ítems, relaciona síntomas de anorexia y diferencias en la severidad, asignando un valor de 0 a 4 para cada ítem. La AC/S ha sido propuesta como una herramienta para el diagnóstico de pacientes con anorexia asociada a cáncer por un grupo de interés especial (SIG, por sus sigla en inglés) en el CACS dentro de la ESPEN ([The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism](#)). Dichos grupos tienen la finalidad de unificar y clarificar criterios en los aspectos clínicos del CACS. Un consenso en el 2010 delimitó que un conteo de ≤ 24 en los 12 ítems del cuestionario (AC/S) puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de anorexia (Anexo 1) [19]. Recientemente en el INCa, se validó la AC/S en su versión en español en 312 pacientes con CP, en su mayoría metastásico y se determinó un punto de corte ≤ 32 (sensibilidad 80.3% y especificidad 85%) para identificar pacientes con anorexia que ameriten tratamiento farmacológico [29].

2.3.4 Evaluación del estado nutricional

La evaluación del estado nutricional en pacientes oncológicos con CP se puede obtener a partir de parámetros dietéticos, bioquímicos, clínicos y antropométricos [30, 31]. Entre los parámetros antropométricos más utilizados se encuentra el peso y la estatura, por ser medidas precisas, rápidas y reproducibles [32], así como, IMC (Índice de Masa Corporal) [33] y el historial de peso. La pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria en un período menor a 6 meses es un criterio de desnutrición. Se ha definido la desnutrición severa en la literatura por la pérdida de peso >2% por semana, del 5% al mes, 7.5% en tres meses y 10% en seis meses [34, 35]. Además del historial del peso y el IMC, el análisis de la composición corporal puede identificar niveles altos o bajos de masa grasa, agua y masa muscular y monitorizar los cambios en la composición corporal asociados a cambios de peso [36].

Dentro de los parámetros bioquímicos, además de la biometría hemática el más utilizado en la evaluación nutricional inicial es la albúmina sérica, también utilizado en la valoración de desnutrición crónica por su alto valor predictivo de complicaciones asociadas a la desnutrición, las cifras inferiores a 2.5 g/dL sugieren un elevado riesgo de complicaciones [13]. Tanto la desnutrición como la hipoalbuminemia son muy comunes en pacientes con CP [37]. En los pacientes con esta patología, los niveles en suero de albúmina reflejan la pérdida de tejido magro; sin embargo, se ha de tener en cuenta que también corresponde a circunstancias médicas no relacionadas con la nutrición como el estrés, la respuesta inflamatoria sistémica y la toxicidad después de recibir un tratamiento con quimioterapia, ya que la albúmina es su principal transportador.

Dentro de los parámetros dietéticos se incluyen los cambios recientes en la alimentación del paciente (en tiempos de comida, diversidad y calidad de nutrientes). Para acceder al consumo habitual de alimentos se cuenta con el Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrientes (SNUT), cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y software desarrollado por el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2003, diseñado para evaluar la exposición a largo plazo de diferentes nutrientes para el estudio de su rol potencial como factor de riesgo de enfermedades crónicas. La frecuencia del consumo de alimentos se utiliza en pacientes con cáncer por que un recordatorio de 24 horas está condicionado por lo estudios un día antes de la consulta, que obligan al paciente a permanecer en ayuno durante varias horas en el día. Así mismo, el análisis del consumo energético y nutricional está determinada por la frecuencia de consumo, más que por el tamaño de las porciones. El SNUT cuenta con validación en mujeres de bajos y medianos recursos con un promedio de 7 años de escolaridad y representa estimaciones del consumo

de un 52% de los nutrientes evaluados, incluyendo hidratos de carbono, proteínas de origen animal, grasa animal, grasas saturadas, grasas monoinsaturadas, fibra, carotenoides, vitamina C, calcio, hierro, magnesio, potasio y fósforo [38].

Una manera práctica y rápida de identificar riesgo nutricional en los pacientes desde un inicio y en su seguimiento es la EGS, instrumento de tamizaje adecuado para pacientes oncológicos, basado en la historia médica (cambios en el peso, cambios en el consumo de alimentos, síntomas gastrointestinales y cambios en la capacidad funcional) y en el examen físico (pérdida de grasa subcutánea, pérdida de músculo, edema, etc.) [39, 40].

Se ha utilizado en pacientes oncológicos debido a que es un tamizaje fácil, económico y rápido [35]. Ha sido aceptada y recomendada como el estándar de evaluación nutricional por diversas sociedades de oncología y nutrición, como la Asociación Americana de Diabetes en su documento La Guía Clínica para la Nutrición Oncológica y por la SENBA (Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada) en el documento Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto [40, 41]. Todos los datos obtenidos son comparados con una tabla de valoración global clasificando al paciente en uno de los tres tipos de situación nutricional: (A) buen estado nutricional, (B) riesgo de desnutrición o desnutrición leve o moderada y (C) desnutrición severa [40]. El resultado del tamizaje con EGS se ha considerado como un predictor independiente de una supervivencia más corta [42], (EGS B Y C vs. EGS A); (HR 2.7, 95%CI 1.3-5.5, $p=0.005$) [14].

2.3.5 Tratamiento de anorexia

Los pacientes identificados con anorexia al momento del diagnóstico de CP deben ser tratados de manera oportuna. Una intervención temprana en pacientes con anorexia asociada a CP puede prevenir el desarrollo de CACS, el cuál es un factor reconocido de un pobre pronóstico, incluyendo una reducción significativa de la supervivencia global y mayor toxicidad inducida por la quimioterapia. La mayoría de los pacientes con anorexia desarrollarán CACS, el cuál incluye como tratamiento intervención nutricional, actividad física y tratamiento farmacológico [43]. Una intervención farmacológica para CACS busca mejorar el apetito, disminuir la respuesta inflamatoria y promover un metabolismo anabólico [43]. A pesar del impacto del CACS en el estado de salud y en la calidad de vida de los pacientes, no se ha establecido hasta la fecha un estándar de oro para tratar la anorexia asociada a cáncer y la efectividad de drogas terapéuticas permanece controversial o con un beneficio limitado a un subgrupo de pacientes. Las actuales drogas terapéuticas usadas incluyen el acetato de megestrol, el cual incrementa el apetito y el peso corporal; sin embargo, no puede ser usada

por mucho tiempo por los potenciales efectos secundarios como fenómenos tromboembólicos, edema, menor respuesta a la quimioterapia y una tendencia a una menor sobrevida comparada con placebo [44]. Otros agentes que han probado su efectividad en pacientes con CPCNP incluye anamorelina, el cuál ha mostrado una mejoría significativa en el apetito de acuerdo a la AC/S, aumento del peso corporal y de la masa libre de grasa comparada con placebo [45]. Anamorelina es un agonista del receptor de ghrelina, pero no está disponible en todo el mundo, incluyendo México. Por otra parte, los cannabinoides han sido propuestos como una valiosa opción de tratamiento para mejorar el apetito en pacientes con anorexia [46]. Nabilona (Cesamet®) es un análogo sintético del Δ -9 tetrahidrocannabinol (THC), se ha usado en Europa occidental y Canadá por más de 20 años y está aprobado por US FDA (Food and Drug Administration) para pacientes con náusea y vómito inducido por quimioterapia [47, 48]; no obstante, en México actualmente no se encuentra disponible en el mercado hasta nuevo aviso.

2.3.4 Cannabinoides y apetito

La marihuana o Cannabis Sativa comenzó a usarse con propósitos medicinales a partir de 1937 con observaciones cada vez más sistemáticas. Ha sido propuesta para paliar la pérdida del apetito o de peso corporal, tal como ocurre en el CACS. [49, 50] Sin embargo, en los últimos 40 años, se ha estudiado el aislamiento y la caracterización del principal componente psicoactivo Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC). Hasta la fecha, aproximadamente 60 diferentes compuestos activos estructuralmente relacionados con el THC se han aislado y definido como cannabinoides, entre ellos se incluyen el cannabidiol(CBD), cannabinol y cannabigerol [51].

Los cannabinoides se unen a dos receptores distintos: los receptores CB1 y CB2. Los receptores CB1 son los más abundantes receptores acoplados a proteína-G en el cerebro. En el hipotálamo, los receptores CB1 regulan el apetito, el peso y la presión arterial [52, 53].

El receptor CB1 se expresa preferentemente en el sistema nervioso central y en varios órganos periféricos, mientras que los receptores CB2 son expresado en las células inmunes y no está relacionado con efectos psicoactivos de los cannabinoides. Diferentes clases estructurales de agonistas de receptores de cannabinoides tienen la capacidad única para activar diferentes cascadas de señalización que, a su vez, influyen en la eficacia agonista [54].

Mientras que mucho sobre los mecanismos fisiopatológicos del sistema endocannabinoide sigue siendo desconocido, los datos disponibles hasta el momento apoyan un amplio espectro de propiedades paliativas, incluyendo la estimulación del apetito por su efecto orexigénico a través de la inhibición de la leptina a nivel del hipotálamo [54, 55], inhibición de las náusea y vómito asociados con la quimioterapia o la radioterapia, el alivio del dolor, la mejora del estado de ánimo y el alivio del insomnio [56].

Los cannabinoides más utilizados y aprobados por la FDA y administrados vía oral se muestran en el Cuadro II [57].

Cuadro II. Medicamentos comercializados conteniendo cannabinoides [54, 57, 58].

Cannabinoide	Fuente	Nombre registrado y Estatus oficial	Disponible	Indicaciones	Ruta de administración y formulación	Inicio y duración
Dronabinol	Δ^9 -THC sintético	Marinol (Farmacéutica Solvay) Aprobación FDA (2003)	Estados unidos y Canadá	→Anorexia/pérdida de peso (VIH) →Nausea y vómito (Quimioterapia-Cáncer)	Oral Cápsula formulada con aceite de sésamo. 2,5 mg o 10 mg	30–60 min, 4–6 h
Nabilona	Δ^9 -THC sintético análogo	Cesamet (Farmacéutica Valeant) Aprobación FDA –nausea y vómito (1985) EUA – anorexia VIH (2006)	Canadá Estados Unidos Reino Unido <u>México</u> Argentina	→Nausea y vómito (por quimioterapia en pacientes con cáncer) →Anorexia-VIH (EUA)	Oral Cápsula de polvo cristalino	60–90 min, 8–12 h

En México está disponible la Nabilona (Cesamet), un análogo sintético de THC, aprobado para náusea y vómito inducido por la quimioterapia en pacientes que no han respondido adecuadamente a los antieméticos convencionales compuestos.

La sustancia activa "tetrahidrocannabinol" se caracteriza por un grupo metilo en C9 y una cadena lateral de pentilo. La sustitución de la cadena lateral de pentilo con una cadena lateral heptil dimetilo, como ocurre con nabilona, aumenta la actividad de los cannabinoides varios cientos de veces [59]. Además contiene también un grupo cetona como una sustitución para el grupo metilo C9 en el núcleo dibenzopirano (Figura 1). Como resultado, la Nabilona es tanto más potente y tiene un perfil farmacológico diferente con relación a Δ^9 -THC [60].

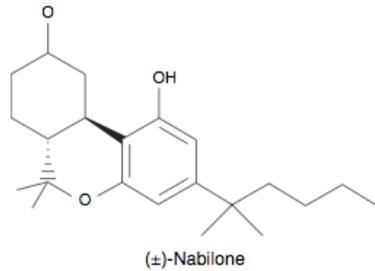


Imagen 1. Estructura química de Nabilona [54, 61].

El efecto adverso más común reportado al consumir nabilona es la somnolencia, la cual ayuda a controlar el insomnio que presentan los pacientes de CPCNP.

Cuadro III. Efectos adversos de la nabilona

Efectos Adversos	Porcentaje (%)
Somnolencia	66
Vertigo	58
Mareo	38
Boca seca	21
Depresión	14
Ataxia	12
Vision borrosa	12
Trastornos de sensaciones	12

2.4.1 Evidencia reportada

Los estudios disponibles que describen los efectos en apetito de fumar marihuana o de consumir cannabinoides se describen en el Cuadro III.

Cuadro III. Evidencia reportada del efecto de fumar Marihuana o de cannabinoides orales en apetito.

Estudio	Sujetos	N	Grupos de estudio	Resultados
Foltin 1986 ECA [62]	Voluntarios sanos	9	→Fumada →Placebo	1 cigarro de marihuana no tienen efecto en consumo calórico, pero 2 o 3 cigarros aumentan la media de consumo calórico diario.
Plasse, 1991 [63]	Cáncer	42	→Dronabinol (oral) (2-5mg/2v/d 3-6 semanas)	Aumento significativo en apetito. (artículo no disponible)
Nelson K. 1994 Estudio fase II [64]	anorexia relacionada a cáncer	18	→ Δ-9THC (2.5mg/3v/día)	Aumento de apetito 72% (13 pacientes)
Hart 2002 Escalonado doble simulación. [65]	Fumadores de marihuana sanos	11	→ Fumada	Fumar marihuana y THC oral aumentan el consumo de alimentos.

Jatoi A. 2002 ECA [44]	cáncer avanzado	469	→Dronabinol (oral) (2.5mg/2 v/d) →Acetato de megestrol → Dronabinol + acetato de megestrol	49% aumentan el apetito con Dronabinol 66% con Dronabinol + acetato de megestrol 75% con acetato de megestrol 5% aumentan 10% de su peso con Dronabinol 11% con Dronabinol + acetato de megestrol 14% con acetato de megestrol
Woolridge 2005 <i>transversal</i> [66]	Pacientes VIH positivos ambulatorios	523		27% de los pacientes encuestados fuman marihuana. 97% reportan que la marihuana mejora el apetito.
Haney 2005 <i>Escalonado, doble simulación</i> [67]	Pacientes VIH positivos con o sin pérdida de masa muscular	30	Fumada THC oral y placebo	Fumar marihuana y THC oral mejora el consumo calórico comparado con placebo en el grupo con pérdida de masa muscular, pero no en el grupo sin pérdida de masa muscular.
Walsh D. 2005 [68]	anorexia asociada a cáncer	6	→ Dronabinol (oral) <i>Dosis escaladas de Dronabinol a partir de 2.5mg/2 o 3 v/d. (7.5- 15mg/día)</i>	50% aumentaron el apetito 66% aumentaron de peso
Maida V. 2006 Retrospectivo [69]	sujetos con cáncer	139	→ con Nabilona → sin cannabinoides por 53 días	El tratamiento con Nabilona mejora el dolor (P<.0001) Somnolencia, cansancio, apetito, y bienestar funcional permanecieron estables en el grupo de Nabilona mientras que se deterioraron el grupo sin Nabilona.
Zutt M, 2006 [70]	sujetos con melanoma	7	Dronabinol (oral) 4 semanas	La mayoría de los pacientes describieron un aumento significativo en apetito y disminución en náusea.
Strasser F, 2006 ECA [61]	CACS	164	→Extracto de cannabis (2.5 mg THC and 1 mg cannabidiol) → Δ-9 THC (2.5 mg) → Placebo n=33 (2v/d x 6 sem)	73% aumentó el apetito con extracto de cannabis 58% con Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) 69% con placebo
Haney 2007 ECA cruzado [71]	Fumadores de marihuana HIV positivos	10	→Fumada →THC oral → Placebo	Fumar marihuana y THC oral aumenta la ingesta calórica y el peso en una dosis dependiente comparada con placebo.
MaidaV, 2008 [47]	sujetos con cáncer avanzado	112	→ con Nabilona → sin Nabilona (30 días)	→Efecto benéfico pero no significativo en apetito (P = 0.0516)
Johnson JR, 2010 [72]	Cáncer avanzado	117	→Estracr Cannabidiol (THC:CBD) n=60 →Extracto THC n= 58 → Placebo n=59	Aparente mejoría de apetito en el grupo placebo.
Brisbois TD, 2011 [46]	Cáncer	21	Dronabinol n = 11 Placebo n=10	Δ9-THC 64% Incrementaron su apetito Ninguno disminuyó su apetito Placebo 50% disminuyeron apetito

La evidencia clínica para evaluar el efecto del uso de marihuana y/o cannabinoides en el apetito en pacientes con cáncer es limitado (Tabla 3). Fumar marihuana causa un incremento del consumo energético en estudios en voluntarios sanos [73]. El Dronabinol ha sido estudiado para tratar anorexia y pérdida de masa muscular asociada a pacientes VIH positivos, reportándose ser comparable con los efectos de fumar marihuana en el aumento de la ingesta de alimentos y peso corporal en estudios previos[67, 71]. Sin embargo, los estudios descritos en la tabla 3 muestran importantes debilidades a tomar en cuenta: el establecimiento de anorexia en su mayoría es subjetivo, correspondiente a la queja del paciente y/o a una escala visual análoga que evalúa la percepción del paciente de su apetito,

no siempre reportan una magnitud de cambio de apetito a través del tiempo o del consumo energético y nutrimental.

En un estudio de fase II de THC para la estimulación del apetito en anorexia asociada a cáncer reporta que el THC es un estimulante eficaz aumentando el apetito en el 72% de los sujetos con cáncer avanzado [54, 64]. En contraste, Jatoi y cols. demostró que el acetato de megestrol (un agente orexigénico) proporcionó mayor aumento de apetito y de peso en pacientes con anorexia y cáncer avanzado que con el Dronabinol solo o en combinación [44, 54]. Sin embargo, el acetato de megestrol no puede recomendarse de forma rutinaria en pacientes con CP por un alto riesgo de trombosis [74]. Un estudio relevante evaluó el efecto de la administración de Nabilona para el tratamiento del dolor y los síntomas experimentado por pacientes con cáncer avanzado. Los pacientes que recibieron Nabilona mostraron una mejoría en el apetito en comparación con aquellos que no tomaron Nabilona ($p=0.051$) [69]. Además, un estudio piloto en pacientes con cáncer determinó que el THC muestra una mejoría en disgeusia ($p=0.026$), apetito ($p=0.05$), ingesta de proteínas ($p=0.008$), la calidad del sueño ($p=0.025$) y la relajación ($p=0.045$) en pacientes con disgeusia.

La evidencia reportada en CP en las últimas revisiones reportadas concluyen que no hay suficiente evidencia que apoyen el uso de cannabinoides para aumentar el apetito [75]; sin embargo, hay que tomar en cuenta que no todos los estudios utilizan el mismo cannabinoide, el mismo tipo de cáncer, ni miden el apetito y sus cambios de la misma forma.

3. Planteamiento del problema

Los pacientes con CP tienen la más alta tasa de mortalidad por cáncer a nivel mundial [1], con un pobre pronóstico y 16% de supervivencia a 5 años [2]. Al menos la mitad de los pacientes con CPCNP experimentan anorexia (falta de apetito), y esta proporción aumenta conforme progresa la enfermedad [76]. La anorexia se asocia de manera importante con una reducción del consumo de alimentos, pérdida de peso y promueve el CACS [77]. Pacientes identificados con anorexia al momento del diagnóstico pueden ser tratados de manera oportuna. Una intervención temprana en pacientes con anorexia puede prevenir el desarrollo de CACS, el cuál está asociada con un pobre pronóstico, disminución significativa en la supervivencia global, mayor toxicidad derivada de la quimioterapia [78], pobre calidad de vida y con un impacto negativo en la familia del paciente. La mayoría de los pacientes con anorexia desarrollarán en algún momento CACS, el tratamiento del cuál incluye intervención nutricional, actividad física y tratamiento farmacológico [43]. El tratamiento farmacológico para CACS busca mejorar el apetito, promover un metabolismo anabólico y disminuir la respuesta inflamatoria, la cuál se asocia al pronóstico[43]. A pesar de su impacto en la salud global y en la calidad de vida, no se ha establecido un estándar de tratamiento para tratar a los pacientes con anorexia asociada a cáncer y la efectividad de los terapias farmacológicas permanecen controversiales o limitadas a un específico subgrupo de pacientes.

Los tratamientos farmacológicos usados actualmente incluyen acetato de megestrol, el cual incrementa el apetito y ganancia de peso corporal, pero el uso a largo plazo y en pacientes con CP es limitado por el desarrollo de trombosis, edema, menor respuesta a la quimioterapia y una tendencia a menor supervivencia comparado con placebo [44]. Otro agente que ha probado su efectividad en pacientes con CPCNP es la anamorelina, la cuál ha demostrado mejoría significativa del apetito, de acuerdo a la AC/S, aumento de el peso corporal y el de masa magra comparado con pacientes asignados a placebo [45]. Anamorelina es un agonista del receptor de ghrelina; sin embargo, no esta disponible en todo el mundo, incluyendo México. Otros suplementos nutricionales han sido probados con resultados limitados [79]. Por otro lado, los cannabinoides han sido sugeridos por ser una opción de tratamiento valiosa para mejorar el apetito en pacientes con anorexia [46]. Nabilona (Cesamet®) es un análogo sintético del Δ -9 tetrahidrocannabinol (THC), ha sido usado en Europa Occidental y Canadá por más de 20 años y está aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration) para pacientes con náusea y vómito inducidos por quimioterapia [47, 48].

El efecto orexigénico del THC ocurre a través de la inhibición del efecto de la leptina a nivel del hipotálamo [47] y también mitigando la disgeusia [46, 80]. A pesar de que los cannabinoides han sido asociados con la estimulación del apetito, hasta la fecha no se han conducido ensayos clínicos enfocados a anorexia asociada a cáncer como principal objetivo [48]. Un estudio relevante evaluó el efecto de administrar Nabilona en el manejo del dolor y otros síntomas experimentados en pacientes con cáncer. Los pacientes recibiendo Nabilona mostraron una tendencia a mejorar el apetito comparados con aquellos sin Nabilona ($p=0.051$)[47]. Además, un estudio piloto en pacientes con cáncer determinó que el Δ -9 THC puede mejorar la disgeusia ($p=0.026$), el apetito ($p=0.05$), aumentar el consumo de proteínas ($p=0.008$), mejorar la calidad del sueño ($p=0.025$) y promover relajación ($p=0.045$) en pacientes con disgeusia. Sin embargo, otro estudio donde se evaluó la administración de Δ -9 THC en 65 pacientes reportó que el 58% incrementaron el apetito comparados con el 69% que usaban placebo[19].

En este ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego, buscamos evaluar el efecto de la Nabilona versus placebo en pacientes con anorexia asociada a CP usando la Escala de Anorexia Caquexia de cuestionario FAACT.

4. Pregunta de Investigación.

¿Cuál es el efecto de la Nabilona comparado con placebo en el apetito, el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con anorexia asociada a CP avanzado?

5. Justificación.

El CACS está presente en 30 a 80% de los casos en pacientes con cáncer [21] y esta proporción aumenta conforme progresa la enfermedad, siendo la pérdida de peso un predictor potente de sobrevida más corta [27]. Desafortunadamente, las terapias actuales disponibles para tratar anorexia y/o caquexia asociada a cáncer ofrecen solo resultados parciales, principalmente porque la intervención es tardía y el desarrollo de una intervención temprana y más eficaz se sigue buscando [22]. Existe evidencia de que sujetos sanos, sujetos con VIH positivo, sujetos con pérdida de masa muscular y sujetos con cáncer que fuman marihuana o consumen THC o cannabinoides orales reportan presentar un aumento de apetito. Sin embargo, no se establece un diagnóstico objetivo de anorexia, no siempre se demuestra una

magnitud de cambio en el aumento del apetito, ni en el consumo calórico y nutricional, además de que incluyen población heterogénea.

La Nabilona, agonista de los receptores cannabinoides se ha utilizado en clínicas de cuidados paliativos para estimular el apetito, no obstante, hay muy poca información documentada que demuestre y cuantifique este beneficio y las revisiones sistemáticas actuales continúan en controversia en cuanto a los resultados de los estudios del efecto cannabinoide en el apetito [72, 75]. Cada estudio utiliza herramientas distintas para diagnosticar anorexia, utilizan población con diferentes neoplasias y con diferente cannabinoide, lo cuál dificulta la interpretación de datos. La Nabilona podría ofrecer una opción terapéutica para la anorexia desde el momento del diagnóstico de CP. Por medio de este ensayo clínico se puede orientar a los clínicos encargados de tratar pacientes con CP que presentan anorexia, de cómo realizar un diagnóstico objetivo de anorexia y de el beneficio que se puede esperar sobre la anorexia con el uso de la Nabilona como su tratamiento.

6. Objetivo del estudio

Evaluar el efecto de la Nabilona sobre el apetito, el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con anorexia asociada a CP avanzado.

7. Hipótesis

Los pacientes de CP con diagnóstico de anorexia tratados con Nabilona modificarán su apetito significativamente (34%) [46] comparados con aquellos tratados con placebo.

8. Metodología.

8.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico piloto aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de Nabilona versus placebo durante 8 semanas en pacientes con CPCNP avanzado.

8.2 Lugar y tiempo

Los pacientes fueron reclutados de la Unidad Funcional de Oncología Torácica del INCan de México de Diciembre 2013 a Diciembre 2015.

8.3 Criterios de Selección:

8.3.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos > de 18 años diagnosticados con CPCNP avanzado confirmado histológicamente, independientemente del esquema terapéutico asignado.
- Estado funcional de ECOG ≤ 2 (ambulatorios)

GRADO	Estado funcional: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
0	Actividad normal sin limitaciones
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico Capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos aunque sean ligeros Permanece levantado más del 50% del día
3	Limitaciones en las actividades de autocuidado Síntomático Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día
5	Muerte

- Diagnóstico de anorexia de acuerdo AC/S (punto de corte ≤ 24)
- Aceptar y firmar carta de consentimiento informado (comité científico y ética No. (014/005/ICI)(CEI 883/14) y registrado en ClinicalTrials. Gov (NCT02802540).

8.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que retiraron su consentimiento, no quieran continuar con la evaluación del estudio y no completaron sus evaluaciones.
- Pacientes que solo tuvieron la evaluación basal y no acudieron al resto de las evaluaciones.
- Pacientes con alergia y/o contraindicación a los cannabinoides
- Pacientes que ya hubieran recibido tratamiento farmacológico para anorexia.
- Previo tratamiento con cannabinoides

8.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que por decisión propia decidieron no tomar el medicamento.
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento adicional para anorexia
- Conocimiento de tratamiento previo con cannabinoides
- Hospitalización que interrumpe el consumo

- Muerte
- Pérdida del seguimiento

8.4 Aleatorización

Después de la evaluación basal, los pacientes fueron aleatorizados en base a una tabla de números del aleatorios por el coordinador protocolo para recibir 0.5mg de Nabilona o placebo por dos semanas. Subsecuentemente, la dosis fue incrementada a 1mg por las siguientes 6 semanas. Los pacientes fueron evaluados al momento de la inclusión (evaluación basal), a las 4 y a las 8 semanas. Cada frasco entregado de Nabilona o placebo estaba identificado por un código numérico, y dichos códigos se destaparon hasta el final del estudio para saber si correspondían a la sustancia activa o al placebo.

8.5 Tamaño de muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró el aumento de apetito en pacientes con cáncer en un estudio previo[81]; donde el grupo control mostró una mejoría en el apetito en 3 de 10 (30%) de los pacientes tratados con placebo y en el grupo experimental tratado con cannabinoide (Dronabinol: 2.5mg/22 días) se registró un incremento de 7 de 11 (64%), percibiendo un incremento adicional de 34% con el cannabinoide.

Bajo esta premisa, se esperaría como hipótesis que el grupo tratado con Nabilona presente un aumento de apetito adicional (34%) al del grupo control. Considerando un poder del 80% y un α de 0.05 a una cola se requieren 14 pacientes por grupo.

$$z\alpha = 1.645 \quad z\beta = 0.20 \quad p1 = 30\% \quad p2 = 64\% \quad p = 47$$

$$n = \left[\frac{z\alpha\sqrt{2p(1-p)} + z\beta\sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}}{(p1 - p2)} \right]^2$$

$$\left[\frac{1.645\sqrt{2(0.47)(1-0.47)} + 0.20\sqrt{0.30(1-0.30) + 0.64(1-0.64)}}{(0.30 - 0.64)} \right]^2 = 14$$

Por otro lado, consideramos que la información disponible no es concluyente en el efecto de cannabinoides en el apetito. Un previo estudio con nabilona reportó una reducción de apetito al usarlo en pacientes con cáncer. Contemplando la posibilidad de disminuir el apetito, en lugar de incrementarlo se calculó el tamaño de muestra a dos colas con un poder de 80%, requiriendo 32 pacientes por grupo.

$$z\alpha = 1.96 \quad z\beta = 0.842 \quad p1 = 30\% \quad p2 = 64\% \quad p = 47$$

$$n = \left[\frac{1.96\sqrt{2(0.47)(1-0.47)} + 0.842\sqrt{0.30(1-0.30) + (0.64)(1-0.64)}}{(0.30-0.64)} \right]^2 = 32$$

En el presente estudio se aleatorizaron 47 pacientes (22 pacientes al grupo de intervención y 21 al grupo control), cumpliendo con un poder del 60%; sin embargo, la alta tasa de pérdidas en el seguimiento lo hacen considerarse un estudio piloto.

8.6 Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia, en base a los criterios de inclusión cumplidos por los pacientes de la Unidad Funcional de Oncología Torácica del INCan.

8.7 Evaluaciones

8.7.1 Evaluación nutricional

La presencia de anorexia fue usando la sección AC/S del instrumento FAACT [19]; la percepción de pérdida de apetito (anorexia) de los pacientes también fue evaluada con una EVA. Se midieron el peso corporal y la talla para conformar el IMC. Se aplicó la EGS para clasificar a los pacientes con buen estado nutricional (A), con un riesgo o desnutrición moderada (B) o severa (C). El consumo de alimentos fue medido usando el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y programa SNUT, en el cual se calcularon calorías, proteínas, hidratos de carbono, grasas y hierro.

8.7.2 Parámetros bioquímicos

La evaluación de parámetros bioquímicos incluyó el análisis de niveles de albúmina y una biometría hemática. Todas las muestras de sangre venosa fueron recolectadas con ayuno mínimo de 8 horas y todos los valores de laboratorio fueron determinados usando analizadores automáticos de rutina en el departamento de Química Clínica del INCan.

8.7.3 Evaluación de calidad de vida relacionada a la salud y toxicidad

La evaluación de calidad de vida fue evaluada usando la versión mexicana validada del cuestionario de la EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Quest) específico para (EORTC-QLQ-C30) [82, 83]. Los puntajes de las

escalas funcionales, sintomáticas e individuales fueron calculadas transformando los puntajes crudos para producir un rango de 0 a 100, como lo describe la EORTC. En esta escala, el mejor puntaje es “100” para el estatus global y escalas funcionales. El mejor puntaje para los items sobre síntomas es “0”, indicando menor presencia de síntomas. La toxicidad por la quimioterapia fue calculada usando el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, por sus siglas en inglés).

8.8 Intervención

8.8.1 Intervención farmacológica

Basal:

→ Se entregó receta médica de 1 frasco de nabilona/placebo con 20 cápsulas de 0.5mg y se citó al paciente en 2 sem (14 días) para entregarle el frasco con dosis de 1mg para completar otros 14 días.

4 semanas:

→ Se entregó receta médica para 1 frasco de nabilona/placebo con 20 cápsulas de 1mg y se le indicó completar otras 4 semanas junto con las pastillas sobrantes de los frascos anteriores.

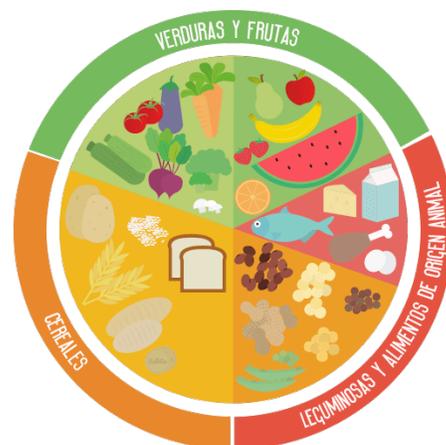
8.8.2 Orientación nutricional

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron orientación nutricional (Anexo 8), la cuál consistió en realizar pequeñas comidas cada 3 horas durante el día, incluyendo los 3 grupos de alimentos en cada una de ellas:

1. Frutas y Verduras (no jugos)
2. Cereales y tuberculos (bajos en grasa y azucar simple)
3. Alimentos de origen animal y Leguminosas (bajos en grasa)

Accesorios: 1/3 de aguacate al día

1.5 a 1 L de agua al día



8.9 Definición de variables

8.9.1 Variable independiente

Variable	Tratamiento farmacológico (maniobra)
Definición Conceptual	Consumo de cápsula con nabilona o placebo
Definición Operacional	Consumo de cápsula con nabilona o placebo
Atributos	Nabilona/placebo
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

8.9.2 Variable demográfica

Variable	Sexo
Definición Conceptual	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.
Definición Operacional	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer
Atributos	Masculino/Femenino
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

8.9.3 Variables confusoras

Variable	Estadio
Definición Conceptual	La etapa o estadio describe la extensión o gravedad del cáncer que aqueja a una persona.
Definición Operacional	De acuerdo a la estadificación TMN
Atributos	III ó IV
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	Línea de quimioterapia
Definición Conceptual	Tratamiento administrado como parte de un conjunto estándar de tratamientos para CP, dependiendo del estadio de la enfermedad, del progreso de la enfermedad y de los tratamientos previos.
Definición Operacional	Determinada por el oncólogo tratante en base al historial de tratamientos previos y a la literatura.
Atributos	1, 3, ≥ 3
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	ECOG
Definición Conceptual	Determina el estado funcional del paciente con cáncer
Definición Operacional	Determinada por el oncólogo tratante en base al funcionalidad del paciente
Atributos	0= el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. 1= el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno. 2= el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	Edad
Definición Conceptual	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento.
Definición Operacional	Se obtendrá del expediente electrónico en base a su fecha de nacimiento
Atributos	Años
Niveles de medición	Cuantitativa discreta

Variable	Porcentaje de pérdida de peso corporal de 6 meses
Definición Conceptual	Es la proporción de peso perdido en los últimos 6 meses.
Definición Operacional	Se calcula sacando la proporción que representa el peso corporal perdido en los últimos 6 meses
Atributos	%
Niveles de medición	Cuantitativa continua

8.9.4 Variables dependientes

8.9.4.1 Variables de Apetito

Variable	Escala de anorexia caquexia (AC/S)
Definición Conceptual	Es la evaluación de síntomas ligados a la anorexia
Definición Operacional	Se calcula cuantificando el valor que representa cada una de las respuestas del paciente a las 12 preguntas, de acuerdo a las 5 opciones de respuestas posibles. Ver cuestionario en apéndice
Atributos	Puntaje 0-48
Niveles de medición	Cuantitativa discreta

Variable	Escala Visual Análoga (EVA) de apetito
Definición Conceptual	Escala que mide la percepción del paciente hacia un síntoma.
Definición Operacional	Línea recta de 10 centímetros en el que el extremo 0 significa que no presenta pérdida de apetito y el extremo de 10 significa pérdida total del apetito.
Atributos	0-10
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Anorexia CTCAE
Definición Conceptual	Pérdida del apetito
Definición Operacional	Determinada de acuerdo al grado de toxicidad del CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
Atributos	1= pérdida del apetito sin alteración en hábitos de alimentación 2= alteración en el consumo de alimentos sin pérdida de peso significativa (< 2%/sem, < 5%/mes, < 10%/6meses) y/o suplementación oral. 3= Pérdida de peso significativa (>2%/sem, >5%/mes, >10%/6meses) y/o indicación de Nutrición Parenteral Total (NPT) o Nutrición Enteral (NE) 4= Consecuencias peligrosas para la vida; intervención urgente indicada 5= muerte
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

8.9.4.2 Variables del Estado Nutricio

Variable	Evaluación Global Subjetiva (EGS)
Definición Conceptual	Método práctico, rápido y de menor costo usado para hacer una evaluación nutricional, que consta de 3 partes: Anamnesis, examen físico y calificación.
Definición Operacional	Todos los datos obtenidos en el instrumento validado "EGS" se comparan a una tabla de valoración global clasificando al paciente en uno de los tres tipos de situación nutricional
Atributos	A: Pacientes con un adecuado estado nutricional B: Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada C: Pacientes que presentan una desnutrición severa
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	Peso
Definición Conceptual	Masa del cuerpo en kilogramos
Definición Operacional	De a cuerdo a báscula
Atributos	Kg
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	IMC (Índice de Masa Corporal)
Definición Conceptual	Es un sencillo índice sobre la relación entre el peso y la estatura para clasificar el estatus del peso corporal.
Definición Operacional	Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros
Atributos	Kg/m^2
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Consumo energético
Definición Conceptual	Kilocalorías totales consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana (SNUT)
Atributos	Kcal
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de proteínas
Definición Conceptual	Gramos de proteína consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de Hidratos de Carbono
Definición Conceptual	Gramos de proteína consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de lípidos
Definición Conceptual	Gramos de lípidos consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Hemoglobina
Definición Conceptual	Es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno. Indica anemia si los valores se encuentran disminuidos.
Definición Operacional	Medida en suero
Atributos	g/dl
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Plaquetas
Definición Conceptual	Disminución anormal del número de plaquetas en la sangre
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9$ /L
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Leucocitos
Definición Conceptual	Disminución anormal del número de leucocitos en la sangre
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9$ /L
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Neutrófilos
Definición Conceptual	Descenso del número de neutrófilos en sangre por debajo de 1000 por milímetro cúbico, cifra considerada como mínima para mantener un adecuado sistema inmunológico.
Definición Operacional	Muestra en suero
Atributos	$\times 10^9$ /L
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Linfocitos
Definición Conceptual	Indicador de la función inmunológica.
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9$ /L
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Índice plaquetas/linfocitos (PLR, platelets/lymphocytes ratio)
Definición Conceptual	Indicador de respuesta inflamatoria sistémica (SIR)
Definición Operacional	Se obtiene dividiendo plaquetas entre linfocitos
Atributos	≥ 150 indica SIR
Niveles de medición	Cuantitativa continua / Dicotómica

Variable	Índice neutrófilos linfocitos (NLR, neutrophils/lympgocytes ratio)
Definición Conceptual	Indicador de respuesta inflamatoria sistémica (SIR)
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	≥ 5 indica SIR
Niveles de medición	Cuantitativa continua Dicotómica

Variable	Albúmina sérica
Definición Conceptual	Proteína plasmática de reacción de fase aguda negativa; con vida media larga aproximada de 20 días. Sintetizada en el hígado y cuya función es mantener la presión oncótica del plasma y hacer de transportador no específico
Definición Operacional	Medida en suero
Atributos	g/dl
Niveles de medición	Cuantitativa

8.9.4.3 Variables de calidad de vida

Variable	Escala Visual Análoga (EVA) de dolor
Definición Conceptual	Escala que mide la percepción del paciente hacia un síntoma.
Definición Operacional	Línea recta de 10 centímetros en el que el extremo 0 significa que no presenta dolor y el extremo de 10 significa dolor en su máxima intensidad.
Atributos	0-10
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Calidad de vida
Definición Conceptual	Factores físicos, fisiológicos y sociales en la vida de una paciente.
Definición Operacional	Instrumento QLQ-C30 versión 3.0 Los ítems incluidos en cada escala se califican de acuerdo a los procedimientos que indica la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) aplicando fórmulas para determinar un score final. Los ítems 1 a 28 están codificadas con las mismas 4 posibles respuestas: En absoluto, Un poco, Bastante, Mucho. A partir de estas, todas las escalas y los ítems individuales son medidos en un rango de 0 a 100. → Estatus global de calidad de vida (100 representa el mejor estatus) → Escala física (100 representa el resultado más favorable) → Rol Funcional (100 representa el resultado más favorable) → Funcionamiento emocional (100 representa el resultado más favorable) → Funcionamiento cognitivo (100 representa el resultado más favorable) → Funcionamiento social (100 representa el resultado más favorable) → Fatiga (0 representa lo más favorable) → Náusea y vómito (0 representa lo más favorable) → Pérdida de apetito (0 representa lo más favorable) → Insomnio (0 representa lo más favorable)
Atributos	0-100
Niveles de medición	Cuantitativa

8.10 Procedimientos:

1. Una vez identificados los pacientes candidatos al estudio, se les invitó a participar en el estudio.
2. Se les dio a leer y a firmar la carta de consentimiento informado si aceptaron participar.
3. En cada evaluación basal, 4 semanas y 8 semanas;
 - I. Se evaluó peso, talla e historial de peso, AC/S
 - II. Se registraron los parámetros bioquímicos del sistema INCANET
 - III. Se aplicaron los siguientes: EGS, SNUT, QLQ-C30
 - IV. Se aplicó la intervención

8.11 Dosis

Cada frasco puede ser de 0.5mg o de 1mg de nabilona o placebo. La dosis inicial de nabilona para el presente protocolo es de 0.5mg por la noche, 1 ó 2 horas antes de acostarse, durante 2 semanas. Posteriormente la dosis se aumenta a 1 mg hasta completar las 8 semanas.

La dosis usual para tratar náusea o dolor en adultos es de 1 a 2 mg dos veces al día y la dosis máxima diaria recomendada es de 6mg. En el presente protocolo el objetivo de estudio se enfoca a anorexia, para la cual no existe indicación terapéutica establecida, así que por factibilidad, la donación y por falta de estudios previos se utilizarán las dosis mínimas en este estudio.

8.12 Recursos Materiales

Los materiales necesarios para realizar esta investigación son:

- Folders, hojas de máquina, broches Baco e impresora para armar los expedientes.
- Báscula con estadímetro (BAME 425) para 160kg para tomar el peso y la talla y calcular el IMC.
- SPSS 18.0
- Computadora
- INCANET
- Nabilona 0.5mg y 1mg
- Placebo 0.5mg y 1mg
- Tabla de números aleatorios
- Consultorio
- 3 nutriólogas
- 2 oncólogos médicos
- 1 Médico Anestesiólogo, Algólogo
- 1 Coordinadora de protocolo

8.13 Análisis estadístico

Se analizó el tipo de distribución de las variables por medio de la prueba Kolmogrov-Smirnov. Para propósitos descriptivos, las variables continuas fueron resumidas como medias aritméticas y desviación estándar (DE); mientras que las variables categóricas fueron

resumidas como proporciones. La prueba Chi cuadrada y la prueba T de student fueron realizadas para analizar diferencias basales entre los grupos control y experimental. Dentro de cada grupo, las diferencias a través del tiempo fueron analizadas usando la prueba T pareada para variables nutrimentales y bioquímicas (basal-4semanas, basal-8semanas) y la prueba de Friedman para las escalas de calidad de vida (basal-4semanas-8semanas). Sobrevida global (SG) fue definida como el tiempo desde la inclusión al estudio hasta el último seguimiento o muerte. SG fue analizada usando el método Kaplan-Meier, y las comparaciones entre los valores de medias fueron realizadas usando la prueba de Log-rank. Un valor de P de 0.05 (una cola) o menor fue considerado significativo. SPSS para MAC versión 20 fue empleado para llevar a cabo el análisis (IBM, Corp., Armonk, NY, USA).

9. Consideraciones éticas

- Registro INCan
 - Comité científico (014/005/ICI)
 - Comité ética en investigación: (CEI 883/14)
- Registro en Clinical Trials (NCT02802540)

Este estudio fue basado en la declaración de Helsinki, así como en el artículo 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

I. Principios básicos

1. Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
2. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito. (Apartado que se cumple en el consentimiento informado- Ver ANEXO 7)

INVESTIGACION MÉDICA COMBINADA CON ATENCION PROFESIONAL (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe tener la libertad de usar un nuevo método diagnóstico y terapéutico, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
(La decisión del médico de cambiar la línea de tratamiento, o la terapéutica es independientemente de si pertenece el sujeto al estudio o no)
2. La negativa del paciente a participar en un estudio no debe nunca interferir en la relación médico-paciente. (Apartado aclarado en el consentimiento informado)
3. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

10. Resultados

Un total de 65 pacientes fueron evaluados en la Unidad Funcional de Oncología Torácica del INCan de México para ser incluidos en el estudio. Dieciséis pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión y 47 pacientes fueron aleatorizados para ser asignados al grupo experimental o control (Figura 1). Se asignaron 22 pacientes al grupo de intervención y 21 al grupo placebo. De los pacientes aleatorizados, 4 nunca empezaron tratamiento debido a un evento de hospitalización, 4 murieron y 6 no regresaron a completar su evaluación (Figure 1). Se incluyeron en el análisis basal 14 pacientes que recibieron la intervención y 19 pacientes el placebo, completando su seguimiento de 4 semanas sin presentar pérdidas. A las 8 semanas, la pérdida del seguimiento en el grupo experimental y control se debieron a muerte (3 y 1, respectivamente) y deterioro de la condición médica (2 y 5, respectivamente), ambos relacionados al cáncer (Figura 1). Los pacientes que completaron el seguimiento de las 8 semanas fueron 64% (n=9) en el grupo de intervención y 68% (n=13) en el grupo placebo.

Las diferencias basales entre los grupos incluyen un peor estado funcional ($p=0.010$), mayor edad ($p=0.042$) y mayor pérdida de peso en los últimos 6 meses ($p=0.032$) en los pacientes en el brazo experimental del estudio (Tabla 1).

En la evaluación a las 4 semanas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y experimental (Tabla 2). A las 8 semanas de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon el grupo control y experimental en apetito, variables antropométricas y bioquímicas (Tabla 3). El apetito incrementó para cada grupo similar en magnitud (AC/S Δ 8 control vs. 8.4 experimental; $p=0.929$) y puntuación final de AC/S (27 ± 7.6 control vs. 26 ± 8.4 experimental), similar entre los dos grupos del estudio. Una mejoría estadísticamente significativa fue observada en la EVA en el grupo experimental ($p=0.006$), con una magnitud favorable al compararlo con el grupo control (EVA Δ -1.1cm control versus -2.8 cm experimental, $p=0.219$). El grupo experimental tuvo una mayor pérdida de peso comparado con el grupo control (300g), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa cuando se comparan ambos grupos ($p=0.724$) (Tabla 3).

En lo que respecta a parámetros bioquímicos, pacientes en el grupo experimental experimentan una disminución estadísticamente significativa en el PLR cuando se compara la evaluación basal vs. 8 semanas (diferencia de -118; $p=0.038$), mientras que el grupo control registra una disminución de -11 ($p=0.882$). Aunque la diferencia en PLR entre el grupo control y experimental no alcanza diferencia significativa ($p=0.361$) (Tabla 3), aquellos pacientes con un PLR ≤ 150 vs. >150 , muestran una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (SG 20.6 vs 12.6, meses, respectivamente; $p=0.034$) (Suplemento 1).

En términos de consumo nutricional, pacientes en el grupo experimental tuvieron diferencia estadísticamente significativa en el consumo de hidratos de carbono comparado con el grupo placebo (Δ -42.4g control vs. 21.8g experimental, $p=0.040$) en 8 semanas de evaluación (Tabla 4). El grupo control tuvo una reducción estadísticamente significativa en el consumo energético ($p=0.041$) y al comparar entre grupos, se encontró una diferencia en el consumo energético de 342kcal (Δ -280 kcal grupo control vs. 61kcal grupo experimental; $p=0.123$) (Tabla 4) (Figura 2). Se observó una reducción en el consumo proteico en el grupo control (Δ -7.6g control vs. -2.3g experimental; $p=0.055$). El consumo de lípidos fue disminuido significativamente en el grupo control después de las 8 semanas del seguimiento (Δ -12g; $p=0.05$), mientras en el grupo experimental el consumo de lípidos incrementó (Δ 1.9g; $p=0.844$). Las diferencias registradas en el consumo de lípidos entre el grupo control y experimental no registraron diferencia estadística ($p=0.193$) (Tabla 4). Previamente ha sido determinado que la anorexia puede deteriorar el consumo de alimentos por los pacientes, y por consiguiente su tratamiento podría contribuir a revertir ese deterioro [14].

La evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud muestra que el grupo experimental tuvo una mejoría significativa en las siguientes escalas rol funcional ($p=0.030$), funcionamiento emocional ($p=0.018$), funcionamiento social ($p=0.036$), dolor ($p=0.016$) e insomnio ($p=0.020$) después de las 8 semanas de seguimiento, mientras que en el grupo control no se registró ninguna mejoría significativa en estas escalas (Tabla 5).

La toxicidad gastrointestinal medida por CTCAE presentó diferencias entre los grupos para disgeusia, donde el grupo control muestra una disminución en porcentaje de un poco más de la mitad presentada inicialmente. Mientras que en el grupo experimental se observó una persistencia de boca seca, misma que ya se presentaba desde el inicio del estudio y es frecuente en pacientes tomando nabilona (Tabla 6). En relación a náusea y vómito, las diferencias solo fueron observadas en la evaluación de calidad de vida para el grupo control después de las 8 semanas con placebo ($p=0.043$), pero en la evaluación de toxicidad gastrointestinal CTCAE no alcanzaron significancia estadística y cabe señalar que solo el grupo experimental eliminó eventos de náusea grado 3 después de administrar el tratamiento.

El análisis de ansiedad y depresión no presentó diferencias significativas entre los grupos, ni dentro de los grupos después del seguimiento de 8 semanas. Lo cuál es relevante al interpretar los resultados, ya que la ansiedad y depresión podrían influir en los hábitos alimenticios (Tabla 7).

En cuanto a la evaluación de apego, no más de 1 paciente (7%) reportaron dificultad para tomar el medicamento en cada grupo y el número de cápsulas reportadas que olvidaron durante el seguimiento fue de 1 en el grupo control y de 2 en el grupo experimental (Tabla 8).

10.1 Figuras y tablas de resultados

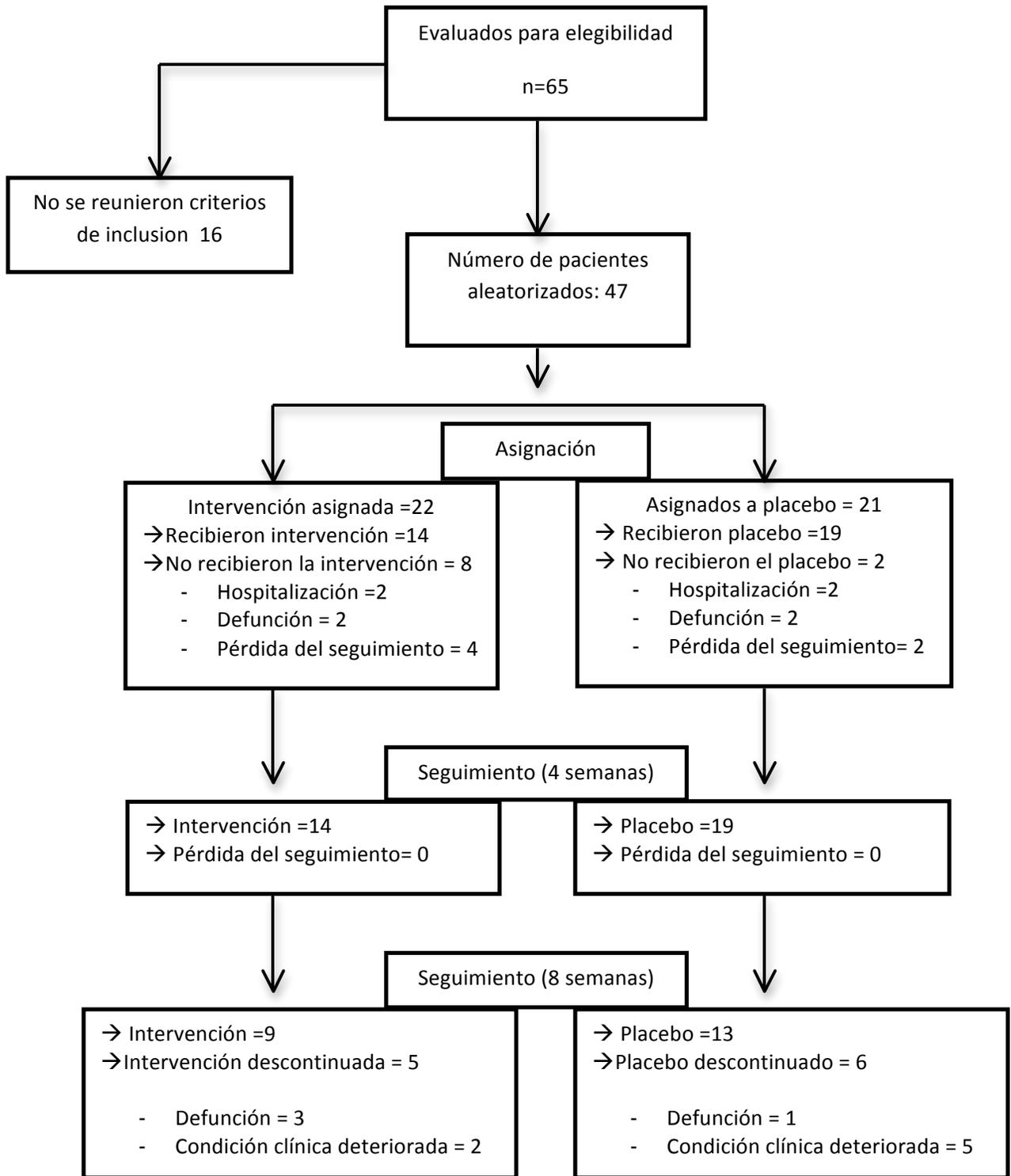


Figura 1. Diagrama de CONSORT

Tabla 1. Características basales

Variables		Control n= 19 media ± DE	Experimental n= 14 media ± DE	P
Sexo	Masculino	4 (21.1)	3 (21.4)	1
	Femenino	15 (78.9)	11 (78.6)	
Estadio	III	4 (21.1)	9 (69.2)	0.625
	IV	15 (78.9)	4 (30.8)	
Línea de quimioterapia	1	6 (31.6)	4 (30.8)	0.841
	2	3 (15.8)	3 (23.1)	
	≥ 3	10 (52.6)	6 (46.2)	
ECOG	0	0 (0)	0 (0)	0.010
	1	18 (100)	9 (64.3)	
	2	0 (0)	5 (35.7)	
EGS	A	0 (0)	0 (0)	0.506
	B	6 (31.6)	6 (42.9)	
	C	13 (68.4)	8 (57.1)	
Anorexia CTCAE		19 (100)	14 (100)	
Edad		52.6 ± 11.8	61.1 ± 10.6	0.042
Peso		49.5 ± 9.7	50.7 ± 9.9	0.720
IMC (kg/m ²)		21.1 ± 2.6	20.9 ± 3.5	0.852
% pérdida 6m (AC/S)		10 ± 4.6	14.8 ± 7.3	0.032
		16.8 ± 6.7	21.4 ± 6.3	0.060
EVA		7.1 ± 2.1	8.1 ± 2.1	0.191
Escala apetito CV		80 ± 24.5	90.4 ± 4.2	0.258
Energía	Kcal/día	1216 ± 310.4	1126 ± 393	0.475
Proteínas	g/día	37.9 ± 14	35.2 ± 12.3	0.577
H de C	g/día	179.5 ± 48	164.8 ± 60.8	0.448
Lípidos	g/día	43.3 ± 16	39.9 ± 16.2	0.559
Estatus Global de CV		41.1 ± 30.5	52.3 ± 28.9	0.312
Eva dolor		4.8 ± 3	5 ± 3.5	0.891
Albúmina	mg/dl	3.6 ± 0.4	3.5 ± 0.7	0.634
Hemoglobina	g/dl	11.7 ± 2.3	12.5 ± 1.7	0.323
Plaquetas	x 10 ⁹ /L	332.3 ± 143.4	321.08 ± 124.4	0.825
Leucocitos	x 10 ⁹ /L	6.6 ± 4.2	7.7 ± 4.2	0.515
Linfocitos	x 10 ⁹ /L	1.2 ± 1	1.3 ± 0.4	0.805
Neutrófilos	x 10 ⁹ /L	5.1 ± 3.8	5.7 ± 4	0.681
NLR		5.4 ± 3.9	4.7 ± 3.6	0.611
PLR		335.1 ± 192.5	263.2 ± 113.4	0.255

AC/S= Escala de Anorexia Caquexia del cuestionario (FAACT; *the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy*), EVA=Escala Visual Análoga, CV= Calidad de Vida, IMC= índice de masa corporal
NLR= Índice neutrófilos/linfocitos, PLR= índice plaquetas /linfocitos

Tabla 2. Variables de apetito, antropométricas y bioquímicas. Diferencias en 4 semanas

Variable	Tiempo	Control n= 19	Experimental n= 14	p*
ACS	Basal	16.8 ± 6.7	21.4 ± 6.3	0.583
	4 semanas	23.6 ± 8.4	26.4 ± 8.7	
	Diferencia	6.7 ± 7.9	5 ± 10	
	p	0.002	0.085	
EVA (Escala visual análoga)	Basal	7.1 ± 2.1	8.1 ± 2.1	0.390
	4 semanas	5.6 ± 2.5	5.8 ± 1.8	
	Diferencia	-1.5 ± 2.4	-2.2 ± 2.7	
	p	0.015	0.008	
PESO	Basal	49.5 ± 9.7	50.7 ± 9.9	0.402
	4 semanas	49.4 ± 9.2	49.9 ± 10.6	
	Diferencia	-0.05 ± 2.6	- 0.8 ± 2.4	
	p	0.932	0.234	
IMC (Índice de masa corporal)	Basal	21.1 ± 2.6	20.9 ± 3.5	0.456
	4 semanas	21.1 ± 2.8	20.6 ± 3.8	
	Diferencia	-0.01 ± 1.2	-0.3 ± 0.8	
	p	0.955	0.221	
Hemoglobina (mg/dl)	Basal	11.7 ± 2.3	12.3 ± 1.6	0.446
	4 semanas	11.1 ± 2.09	11.9 ± 1.8	
	Diferencia	-0.6 ± 1.1	-0.3 ± 0.9	
	p	0.030	0.295	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Basal	326.1 ± 144.9	321.3 ± 130.5	0.275
	4 semanas	330.7 ± 150.1	273.7 ± 79.1	
	Diferencia	4.6 ± 118	-47.6 ± 129	
	p	0.869	0.252	
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	Basal	6.8 ± 4.2	7.5 ± 4.5	0.304
	4 semanas	7.03 ± 3.8	6.3 ± 2.7	
	Diferencia	0.17 ± 3.7	-1.2 ± 2.8	
	p	0.844	0.194	
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)	Basal	1.05 ± 0.6	1.3 ± 0.5	0.863
	4 semanas	1.01 ± 0.6	1.3 ± 0.5	
	Diferencia	-0.03 ± 0.5	0 ± 0.5	
	p	0.776	1	
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	Basal	5.1 ± 3.9	5.5 ± 4.3	0.358
	4 semanas	5.08 ± 3.6	4.4 ± 2.7	
	Diferencia	-0.04 ± 3.03	-1.1 ± 2.5	
	p	0.955	0.199	
Albúmina (mg/dl)	Basal	3.5 ± 3.6	3.6 ± 0.5	0.292
	4 semanas	3.5 ± 0.5	3.7 ± 0.4	
	Diferencia	-0.08 ± 0.4	0.1 ± 0.3	
	p	0.453	0.381	
INL (Índice neutrófilos/linfocitos)	Basal	5.7 ± 4	4.6 ± 3.8	0.352
	4 semanas	7.1 ± 6.8	4.08 ± 3.1	
	Diferencia	1.4 ± 5.9	-0.5 ± 1.8	
	p	0.358	0.373	
IPL (Índice plaquetas/linfocitos)	Basal	356.2 ± 192.8	240.1 ± 96.5	0.209
	4 semanas	500 ± 517.6	27.8 ± 94.8	
	Diferencia	143.7 ± 366.3	-12.3 ± 124.8	
	p	0.137	0.762	

*p = diferencia entre grupos, ACS= Escala de Anorexia Cachexia del cuestionario (FAACT; *the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy*), EVA=Escala Visual Análoga, IMC= índice de masa corporal, NLR= Índice neutrófilos/linfocitos, PLR= índice plaquetas /linfocitos

Tabla 3. Variables de apetito, antropométricas y bioquímicas. Diferencias en 8 semanas

Variable	Tiempo	Control n= 19	Experimental n= 14	p*
ACS	Basal	19 ± 6.6	18 ± 3.9	0.929
	4 semanas	27 ± 7.6	26 ± 8.4	
	Diferencia	8.07 ± 9.4	8.4 ± 9.4	
	p	0.009	0.028	
EVA (Escala visual análoga)	Basal	65 ± 2.08	9 ± 1.6	0.219
	4 semanas	5.3 ± 3.04	6.1 ± 3.1	
	Diferencia	-1.1 ± 3.7	-2.8 ± 2.3	
	p	0.300	0.006	
PESO	Basal	51.1 ± 9.4	51.6 ± 11.37	0.724
	4 semanas	50.06 ± 9.1	50.2 ± 11.6	
	Diferencia	-1.09 ± 2.6	-1.4 ± 1.6	
	p	0.119	0.032	
IMC (Índice de masa corporal)	Basal	21.3 ± 2.8	21.2 ± 4.3	0.854
	4 semanas	20.8 ± 2.8	20.6 ± 4.3	
	Diferencia	-0.5 ± 1.2	-0.6 ± 0.7	
	p	0.111	0.029	
Hemoglobina (mg/dl)	Basal	11.9 ± 2.2	13.3 ± 1.7	0.638
	4 semanas	11.6 ± 1.6	13.4 ± 1.9	
	Diferencia	-0.3 ± 2.1	0.1 ± 1.3	
	p	0.559	0.847	
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Basal	342.6 ± 151.9	364.1 ± 145.7	0.720
	4 semanas	284.3 ± 114.9	283.2 ± 55.7	
	Diferencia	-58.2 ± 140.6	-80.8 ± 123.7	
	p	0.131	0.135	
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	Basal	6.4 ± 4.1	5.8 ± 2.7	0.737
	4 semanas	7.08 ± 2.4	7 ± 2.9	
	Diferencia	0.6 ± 3.5	3.7 ± 1.7	
	p	0.506	0.434	
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)	Basal	1.2 ± 1	1.3 ± 0.4	0.381
	4 semanas	1.2 ± 0.7	1.6 ± 0.3	
	Diferencia	0.0 ± 0.9	0.3 ± 0.5	
	p	0.979	0.135	
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	Basal	4.9 ± 3.9	4.04 ± 2.5	0.773
	4 semanas	5.2 ± 2.4	4.7 ± 3.03	
	Diferencia	0.2 ± 3.2	0.7 ± 3.6	
	p	0.752	0.618	
Albúmina (mg/dl)	Basal	3.6 ± 0.3	3.5 ± 0.6	0.209
	4 semanas	3.7 ± 0.4	3.8 ± 0.3	
	Diferencia	0.05 ± 0.2	0.2 ± 0.3	
	p	0.543	0.140	
INL (Índice neutrófilos/linfocitos)	Basal	5.3 ± 4.3	3.1 ± 1.9	0.709
	4 semanas	6.1 ± 6.2	3.1 ± 2.5	
	Diferencia	0.7 ± 4.8	-0.0 ± 2.9	
	p	0.564	0.988	
IPL (Índice plaquetas/linfocitos)	Basal	315.5 ± 135.3	295.9 ± 125.9	0.361
	4 semanas	304.2 ± 318.5	177.6 ± 51.1	
	Diferencia	11.2 ± 289.3	-118.3 ± 117.8	
	p	0.882	0.038	

*p = diferencia entre grupos, ACS= Escala de Anorexia Cachexia del cuestionario (FAACT; *the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy*), EVA=Escala Visual Análoga, IMC= índice de masa corporal, NLR= Índice neutrófilos/linfocitos, PLR= índice plaquetas /linfocitos

Tabla 4. Evaluación de consumo energético en grupo control y experimental, diferencias en 8 semanas.

Variable	Tiempo	Control n= 19	Δ	Experimental n= 14	Δ	p*
Energía Kcal/día	Basal	1246.1 ± 316.5	-280.8 ± 420	1120 ± 310.5	61.4 ± 553	0.123
	8 semanas	965.3 ± 294		1181.5 ± 471		
	p	0.041		0.748		
Proteínas (g/días)	Basal	38 ± 14.4	-7.6 ± 20.6	35.4 ± 11.7	-2.3 ± 18.1	0.551
	8 semanas	30.3 ± 15.7		33.1 ± 10.5		
	p	0.226		0.705		
HC (g/día)	Basal	192.8 ± 40.5	-42.4 ± 63.7	166.4 ± 46.4	21.8 ± 68.9	0.040
	8 semanas	150.3 ± 49.5		188.2 ± 69.6		
	p	0.041		0.370		
Lípidos (g/día)	Basal	41.5 ± 16.9	-12.07 ± 19	38.9 ± 15.8	1.9 ± 28.5	0.193
	8 semanas	29.4 ± 12.6		40.8 ± 19.5		
	p	0.051		0.844		
Hierro (mg/día)	Basal	7.1 ± 1.6	-1.1 ± 3.3	7.1 ± 1.9	0.3 ± 2.9	0.319
	8 semanas	5.9 ± 2.6		7.4 ± 2.7		
	p	0.288		0.747		

Kcal= Kilocalorías

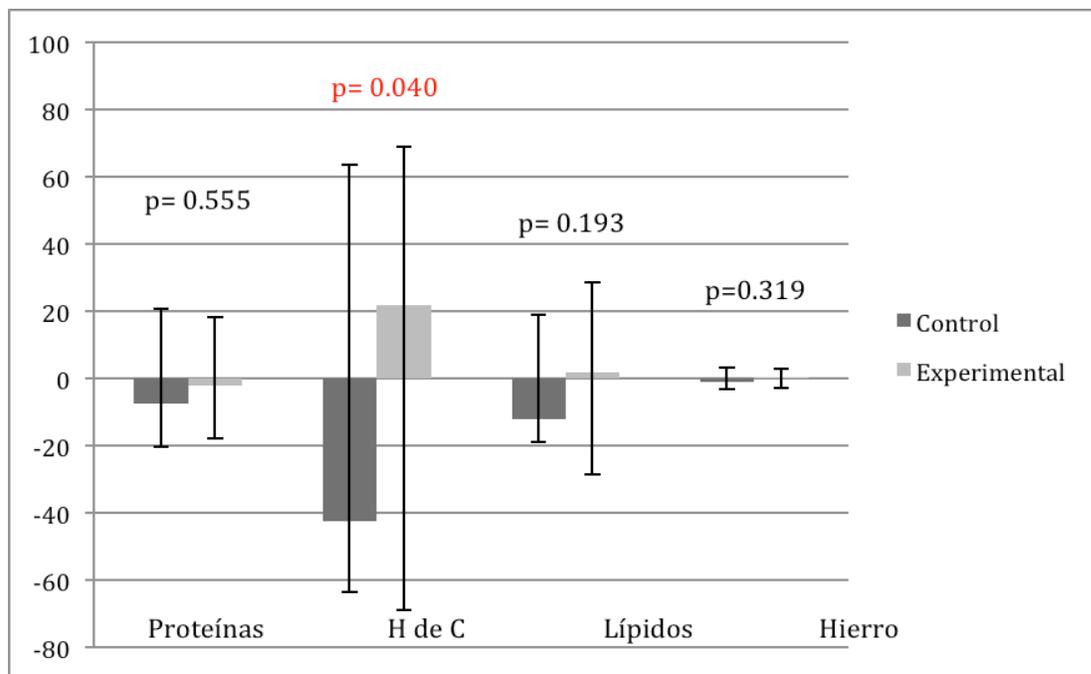
HC = hidratos de carbono

g/día= gramos al día

mg/día= miligramos al día

*p = diferencia entre grupos en 8 semanas

Figura 2. Diferencia en el consumo de macro nutrientes y hierro entre el grupo control y experimental durante 8 semanas.



H de C = hidratos de carbono

Tabla 5. Calidad de vida entre el grupo control y experimental, diferencias 8 semanas.

Variable	Tiempo	Control n= 19	Experimental n= 14
Estatus global CV	Basal	47.4 ± 28	50 ± 32.2
	4 semanas	58.3 ± 15.7	61.1 ± 13.8
	8 semanas	60.8 ± 25.7	52.7 ± 31.4
	p	0.307	0.755
Escala Física	Basal	55.3 ± 27.2	52.5 ± 16.4
	4 semanas	60.6 ± 24.6	51.8 ± 27.4
	8 semanas	62 ± 28.4	56.2 ± 26.8
	p	0.490	0.296
Rol Funcional	Basal	46.6 ± 39.9	24 ± 25.1
	4 semanas	41.6 ± 29.6	61.1 ± 36.3
	8 semanas	53.3 ± 36.6	55.5 ± 39.9
	p	0.325	0.030
Escala emocional	Basal	64.9 ± 20.7	62 ± 19.1
	4 semanas	78.3 ± 21.9	78.7 ± 9.4
	8 semanas	76.6 ± 17.4	72.2 ± 21.2
	p	0.227	0.018
Escala cognitiva	Basal	79.9 ± 28.1	61.1 ± 25
	4 semanas	83.3 ± 20.7	62.9 ± 32
	8 semanas	85 ± 14.5	62.9 ± 20
	p	0.593	1
Escala social	Basal	58.3 ± 41.7	35.1 ± 30.5
	4 semanas	65 ± 32.8	59.2 ± 37.3
	8 semanas	56.6 ± 33.5	70.3 ± 28.5
	p	0.428	0.036
Fatiga	Basal	65.5 ± 25.3	56.7 ± 33
	4 semanas	45.5 ± 27.9	44.44 ± 31.4
	8 semanas	49.9 ± 26.3	49.3 ± 28.9
	p	0.149	0.695
Nausea y Vómito	Basal	31.6 ± 18.3	33.3 ± 38.1
	4 semanas	16.6 ± 15.7	16.6 ± 14.4
	8 semanas	20 ± 31	27.7 ± 25
	p	0.043	0.756
Dolor	Basal	54.9 ± 33.3	50 ± 38.1
	4 semanas	41.6 ± 34.4	11.1 ± 11.7
	8 semanas	48.3 ± 35.5	37 ± 29.7
	p	0.356	0.016
Pérdida de Apetito	Basal	76.6 ± 22.4	92.5 ± 22.2
	4 semanas	46.6 ± 28.1	51.8 ± 44.44
	8 semanas	49.9 ± 45.1	62.9 ± 30.9
	p	0.014	0.060
Insomnio	Basal	43.2 ± 35.3	70.3 ± 30.9
	4 semanas	43.3 ± 35.3	33.3 ± 40.8
	8 semanas	33.3 ± 15.7	29.6 ± 35.1
	p	0.764	0.020

Prueba de Friedman

Tabla 6. Toxicidad gastrointestinal.

Variable	CONTROL		ESPERIMENTAL	
	Basal n=19	8 semanas n= 13	T0 n=14	8 semanas n=9
Nausea	12 (63.1)	8 (61.5)	8 (57.1)	6 (66.6)
Vómito	8 (42.1)	5 (38.4)	3 (21.4)	5 (55.5)
Mucositis	3 (15.7)	0 (0)	5 (35.7)	1 (11.1)
Anorexia	19 (100)	10 (52.6)	14 (100)	5 (55.5)
Diarrea	7 (36.8)	2 (15.3)	6 (42.8)	5 (55.5)
Estreñimiento	8 (42.1)	8 (61.5)	6 (42.8)	2 (22.2)
Disgeusia	16 (84.2)	5 (38.4)*	12 (85.7)	8 (88.8)*^
Fatiga	5 (26.3)	5 (38.4)	2 (14.2)	3 (33.3)
Saciedad temprana	19 (100)	6 (46.1)*	13 (92.8)	7 (77.8)
Boca seca	13 (68.4)	4 (30.7)	11 (78.5)	7 (77.7)^
TOXICIDAD GARADO 3				
Nausea grado 3	2 (10.5)	1 (7.6)	4 (28.5)	0 (0)
Vómito grado 3	0 (0)	1 (7.6)	0 (0)	0 (0)

Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada entre los grupos después de las 8 semanas de seguimiento.

* p<0.05 (basal-8 semanas)

^ p<0.05 (entre los grupos a las 8 semanas)

Tabla 7. Ansiedad y depresión

Variable	CONTROL		ESPERIMENTAL	
	Basal n=19	8 semanas n= 13	T0 n=14	8 semanas n=9
Ansiedad	11 (57.8)	5 (38.4)	7 (50)	3 (33.3)
Depresión	13 (68.4)	7 (53.8)	7 (50)	5 (55.5)

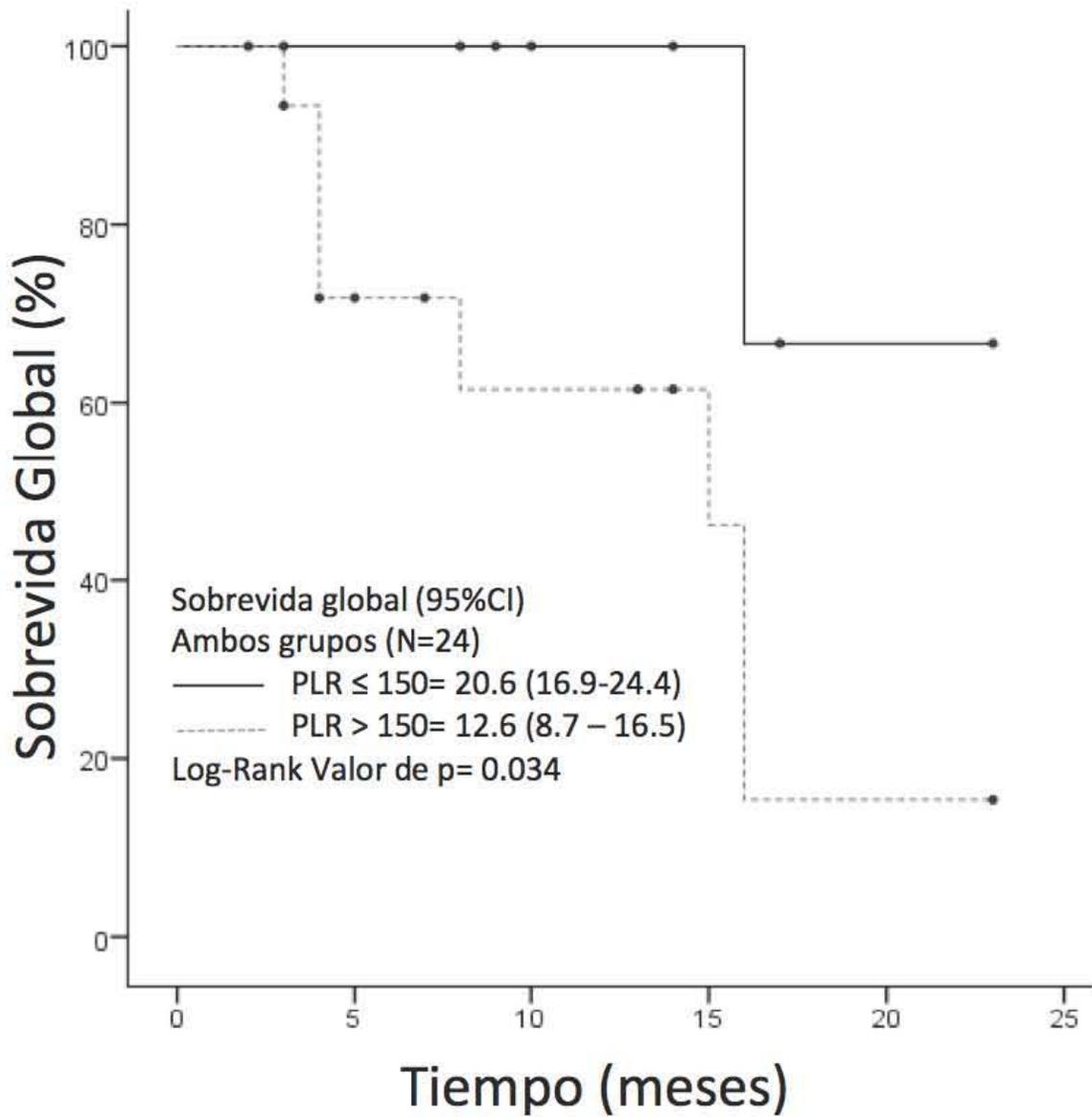
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada entre los grupos después de las 8 semanas de seguimiento.

No se encontraron diferencias.

Tabla 8. Apego

Variable	CONTROL n= 13	ESPERIMENTAL n=9
Dificultad al tomarlo	1	0
Olvido de tomarlo	1	1
Num. de capsulas olvidadas	1	2
Dejó de tomarlo si se sentía mal	0	1
Dejó de tomarlo si se sentía bien	1	0

Suplemento 1. Sobrevida global en pacientes de ambos grupos con índice plaquetas/linfocitos (PLR; platelets/lymphocytes ratio) ≤ 150 vs. >150 .



11. Discusión

Este estudio compara Nabilona versus placebo en pacientes con anorexia asociada a CP. Ambos grupos mejoraron el apetito de acuerdo a la AC/S y EVA, sin embargo, el consumo de nutrimentos y calidad de vida fue considerablemente diferente cuando se tomó en consideración los grupos de estudio control y experimental. Nuestros hallazgos mostraron que el tratamiento de Nabilona en los pacientes de CP diagnosticados con anorexia incrementaron el consumo energético, específicamente el consumo de hidratos de y aumentaron escalas funcionales de calidad de vida, dolor e insomnio.

Los pacientes con CACS frecuentemente reportan reducción del apetito y del consumo de alimentos [77]. No obstante, hay una proporción importante de pacientes con anorexia que aún no llegan a desarrollar CACS. Permanece poco claro hasta el momento, que proporción de pacientes con anorexia asociada a CP pueden ser exitosamente tratados, y por lo tanto, que puedan evitar la aparición de CACS. Estudios como el que presentamos se basan en el cuerpo de evidencia ya existente en términos de las opciones de tratamiento disponibles para pacientes con cáncer que experimentan anorexia. Las terapias existentes tienen como objetivo mejorar el apetito del paciente y aumentar la ingesta de alimentos, pero también deben tener un perfil de seguridad específico para ser administrados de forma segura a la población cuya salud está deteriorada y que están recibiendo muchos medicamentos.

En nuestro estudio, la propia percepción de pérdida de apetito del paciente fue 1.5 veces mejor en los pacientes recibiendo la terapia experimental en comparación con el grupo placebo a las 4 semanas de evaluación, sin embargo esta diferencia no registra significancia estadística, probablemente debido al limitado tamaño de muestra. La media de la AC/S en el grupo experimental fue de 26.4, mientras que el punto de corte utilizado para establecer el diagnóstico de anorexia fue 24, lo que podría sugerir que en promedio, los pacientes que reciben Nabilona evitaron un diagnóstico de anorexia 4 semanas después del tratamiento, comparado con el grupo control, quienes tienen una media de AC/S de 23.6.

Identificamos varios puntos importantes a lo largo del estudio, específicamente con respecto al punto de corte diagnóstico de anorexia con la herramienta de AC/S. La ESPEN ha sugerido que un valor en la escala ≤ 24 usando la AC/S es diagnóstico de anorexia; sin embargo, la práctica clínica, muchos pacientes continúan reportando pérdida de apetito con un valor >24 en la AC/S. Como el punto de corte propuesto de ≤ 24 se estableció como un punto de corte arbitrario y carecía de validación clínica, nos propusimos validar un punto de corte adecuado para diagnosticar anorexia en pacientes con CP. En ese estudio reportamos un punto de corte

de AC/S ≤ 32 para el diagnóstico de anorexia, con una sensibilidad de 80.3% y una especificidad de 85%, considerándose capaz de detectar e identificar pacientes que están experimentando anorexia incluso desde etapas tempranas y quizás sean estos pacientes los que se beneficiarían más al recibir una intervención farmacológica oportuna [29]. Tomando en consideración al calificar la AC/S, que a menor valor mayor anorexia, los pacientes incluidos en este estudio piloto son considerados con anorexia severa (Punto de corte AC/S ≤ 24) y sin embargo, todavía mostraron un efecto reversible. Los pacientes en el brazo experimental de este estudio consumieron un poco más de 300kcal más que aquellos en el grupo control, particularmente la mayoría de estas calorías provienen de un mayor consumo de hidratos de carbono, siendo en este caso importante resaltar que 342 calorías representan una proporción importante del consumo diario de energía en pacientes con cáncer. La preferencia por los hidratos de carbono podría estar relacionada a que las principales fuentes de alimento que proporcionan este nutrimento son más tolerables en los pacientes con una carga sintomática gastrointestinal, en la que refieren tener una percepción de sabor desagradable a la carne, y que para la náusea los alimentos secos como un pan, galletas saladas o tortilla les proporciona mayor agrado o menor molestia.

Los pacientes en el grupo experimental no solo evitaron reducir el consumo energético, de hidratos de carbono y de grasas, sino que incrementaron su consumo. Probablemente debido al pequeño tamaño de muestra incluido en este estudio piloto las diferencias entre grupos en términos de energía, proteínas y grasas no registraron significancia estadística.

Aunque el consumo de energía y grasas fue reducido significativamente en el grupo control, en el grupo experimental el incremento no marco diferencias significativas. Es importante mencionar que cualquier terapia farmacológica prescrita puede ser más exitosa si se otorgada con la atención nutricional apropiada, en la que el aumento de la ingesta de alimentos pueda ser equilibrada, con una proporción adecuada de hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Otro aspecto evaluado en este estudio son los factores proinflamatorios producidos por las células tumorales, los cuales impactan en el inicio e historia de caquexia. El presente estudio muestra que PLR fue reducido significativamente en el grupo experimental y que todos los pacientes incluidos en este estudio con PLR < 150 después de las 8 semanas de seguimiento tuvieron una supervivencia global de 8 meses más que aquellos con valores de PLR ≥ 150 .

En términos de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS), diferencias relevantes fueron observadas entre los grupos. El grupo experimental muestra mejoría en la escala de rol funcional, funcionamiento emocional y funcionamiento social; todas ellas asociadas con el

comportamiento alimenticio. Igualmente, una reducción significativa en dolor e insomnio fue observado en el grupo de Nabilona, sin presentar cambio en el grupo placebo. El rol de los cannabinoides en términos de calidad de vida ha sido controversial. En un estudio previo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, aquellos recibiendo Nabilona no mostraron una mejoría significativa comparada con placebo en término de aliviar síntomas como el dolor ($p=0.0604$), náusea ($p=0.710$), pérdida de apetito ($p=0.329$), peso ($p=0.145$), estado anímico ($p=0.321$) y sueño ($p=0.443$) [84]. Por otro lado, un estudio retrospectivo evaluó el efecto del tratamiento de Nabilona en 139 pacientes con cáncer en cuidados paliativos. De estos pacientes, a 82 les prescribieron Nabilona y fueron comparados con aquellos que no tomaron esta droga. Los pacientes tratados con Nabilona experimentaron una reducción significativa en dolor ($p<0.001$) y permanecieron estables en términos de somnolencia, cansancio, apetito y bienestar medidos por ESAS (Edmonton Symptom Assessment System), comparados con el grupo sin Nabilona [69].

En el presente estudio el grupo que tomó Nabilona tuvo una mejoría significativa en dolor con la dosis administrada de 1mg/d en un periodo de 8 semanas de acuerdo con la percepción de los pacientes en las escalas de calidad de vida, un cambio importante con una dosis pequeña. Náusea, uno de las principales razones para prescribir Nabilona, no mostró mejorías significativa en el grupo experimental con la escala de calidad de vida y no se mostraron cambios significativos entre los grupos de acuerdo al CTCAE; sin embargo, náusea grado 3 del CTCAE fue persistente solo en el grupo control, mientras que en el grupo experimental los 4 casos observados en la evaluación basal disminuyeron la náusea después de 8 semanas de tratamiento. Así mismo, es importante mencionar que la dosis máxima de Nabilona que se puede prescribir para tratar náusea por quimioterapia es hasta de 6mg/d, la cual es 5 veces mayor que la dosis utilizada en este estudio.

Este estudio expone el potencial efecto de aumento en la calidad de vida en pacientes con CP bajo quimioterapia, para quienes es sabido que el estado nutricional afecta en gran medida su eficacia y la toxicidad [13, 85]. Además, los efectos secundarios de cannabis son generalmente tolerados e incluso favorables [48]. El efecto secundario más frecuente de la nabilona es la somnolencia, el cual en el presente estudio fue favorable al balancear el insomnio reportado por los pacientes en el grupo experimental.

Los hallazgos de este estudio están limitados por algunos factores. Uno de ellos es la alta pérdida de pacientes durante el seguimiento del estudio, la cual, dado la disponibilidad del fármaco no permitió un reclutamiento mayor por lo que fue reportado como estudio piloto. Por

otro lado, hay algunas diferencias entre las características basales de la población de pacientes; sin embargo, es importante señalar que estos cambios favorecen al grupo control, quienes son más jóvenes, tienen mejor estado funcional y presentan menor pérdida de peso en los últimos 6 meses. La estratificación de pacientes con una muestra más grade ayudaría a evitar sesgos o confusión al interpretar los resultados. Así mismo, la dosis meta empleada en este estudio fue de 1mg, permitiendo estudiarse con una dosis mayor. Entre otros factores se encuentra el tratamiento, la muestra no fue homogénea, ya que se incluyeron pacientes con diferentes líneas de quimioterapia y no se evaluó la composición corporal.

Las consideraciones futuras deben tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de la anorexia y la presencia de caquexia, debido a la conducta adaptativa del cuerpo en relación al apetito, que puede ser crucial para el efecto cannabinoide, y que podría explicar que en el grupo experimental no se evitó una mínima pérdida de peso durante las 8 semanas de tratamiento. Incluir pacientes únicamente en primera línea de quimioterapia y formando grupos con diferentes dosis de tratamiento esclarecería los hallazgos reportados en la actualidad.

Los resultados de este estudio piloto muestran evidencia con respecto a la terapia farmacológica para la anorexia en pacientes con CP, siendo el primer estudio en explorar con un diagnóstico cuantitativo de anorexia el efecto de nabilona en el apetito. A pesar de que el estudio presenta varias limitaciones, los resultados descritos garantizan el desarrollo de estudios más grandes

12. Conclusión

El apetito fue incrementado en el grupo control y experimental, sin mostrar diferencias entre grupos. En el grupo de pacientes que recibieron nabilona se registró un mayor consumo energético, específicamente de hidratos de carbono, y una mejor puntuación en las escalas funcionales de calidad de vida, dolor e insomnio. No fue posible establecer diferencias en el grupo control en estas escalas de calidad de vida.

La Nabilona puede ser considerada una opción terapéutica adecuada, segura y asequible para adicionar al tratamiento de pacientes con CP diagnosticados con anorexia.

Se requieren estudios con mayor número de muestra, diferentes dosis, evaluación de toxicidad y comparación con otros posibles fármacos para considerarlo un tratamiento estándar en pacientes con anorexia asociada a CP.

13. Bibliografía

1. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. Arrieta, O., et al., *Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Enrolled in Clinical Trials*. Oncology, 2016.
3. Arrieta, O., et al., *[National consensus of diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer]*. Rev Invest Clin, 2013. **65 Suppl 1**: p. S5-84.
4. Global Burden of Disease Cancer, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. JAMA Oncol, 2017. **3**(4): p. 524-548.
5. Samet, J.M., *Environmental causes of lung cancer: what do we know in 2003?* Chest, 2004. **125**(5 Suppl): p. 80S-3S.
6. Arrieta, O., et al., *Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure*. J Thorac Oncol, 2012. **7**(8): p. 1228-34.
7. Ginsberg RJ VE, R.A., ed., *Cancer of the lung, section 2: nonsmall cell lung cancer*. , in *Cancer: Principles & Practice*, D.V. VT, Editor. 1997, Lippincott Williams & Wilkins: Rosenberg SA p. 858.
8. Chang, J., et al., *Lung*, in *Principles and Practices of Radiation Oncology*, E. Halperin, G. Perez, and L. Brady, Editors. 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1076-1108.
9. Camporeale, J. and S. Roberts, *Lung cancer*, in *Clinical nutrition for oncology patients*, M. Marian and S. Roberts, Editors. 2010, Jones and Barlett Publishers, LLC: Sudbury (Massachusetts). p. 280.
10. Watanabe, H., et al., *Study of paclitaxel and dose escalation of cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2003. **33**(12): p. 626-30.
11. Pfister, D.G., et al., *American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 330-53.
12. Sarhill, N., et al., *Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer*. Am J Hosp Palliat Care, 2003. **20**(6): p. 465-73.
13. Arrieta, O., et al., *Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 50.
14. Sanchez-Lara, K., et al., *Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study*. Nutr Cancer, 2012. **64**(4): p. 526-34.
15. Bossola, M., F. Pacelli, and G.B. Doglietto, *Novel treatments for cancer cachexia*. Expert Opin Investig Drugs, 2007. **16**(8): p. 1241-53.
16. Wie, G.A., et al., *Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea*. Nutrition, 2010. **26**(3): p. 263-8.
17. Ross, P.J., et al., *Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?* Br J Cancer, 2004. **90**(10): p. 1905-11.
18. Slaviero, K.A., et al., *Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy*. Nutr Cancer, 2003. **46**(2): p. 148-57.

19. Muscaritoli, M., et al., *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"*. Clin Nutr, 2010. **29**(2): p. 154-9.
20. Marin Caro, M.M., A. Laviano, and C. Pichard, *Impact of nutrition on quality of life during cancer*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. **10**(4): p. 480-7.
21. Kosacka, M., et al., *[The incidence and pathogenesis of cancer anorexia-cachexia syndrome in lung cancer]*. Pneumonol Alergol Pol, 2008. **76**(5): p. 360-5.
22. Fortunati, N., et al., *Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress/antioxidant parameters characterize the bio-humoral profile of early cachexia in lung cancer patients*. Oncol Rep, 2007. **18**(6): p. 1521-7.
23. Jatoi, A., et al., *The cancer anorexia/weight loss syndrome: exploring associations with single nucleotide polymorphisms (SNPs) of inflammatory cytokines in patients with non-small cell lung cancer*. Support Care Cancer, 2010. **18**(10): p. 1299-304.
24. Laviano, A., et al., *Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself*. Nat Clin Pract Oncol, 2005. **2**(3): p. 158-65.
25. Dewys, W.D., et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients*. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med, 1980. **69**(4): p. 491-7.
26. Chuang, R.B., et al., *Prediction of survival in terminal cancer patients in Taiwan: constructing a prognostic scale*. J Pain Symptom Manage, 2004. **28**(2): p. 115-22.
27. Jeremic, B., et al., *Pretreatment prognostic factors in patients with early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy alone*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 1112-9.
28. LeBlanc, T.W., et al., *Validation and real-world assessment of the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT) scale in patients with advanced non-small cell lung cancer and the cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS)*. Support Care Cancer, 2015.
29. Turcott JG, O.-O.L.S.-C.G., Ramirez-Tirado LA, Flores-Estrada D, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O, *FAACT-Anorexia cachexia scale: cut-off value for the anorexia diagnosis in Non-Small cell lung cancer patients*. 2017.
30. Gomez Candela, C., et al., *[Assessment of a malnutrition screening tool in cancer patients]*. Nutr Hosp, 2010. **25**(3): p. 400-5.
31. Kubrak, C. and L. Jensen, *Critical evaluation of nutrition screening tools recommended for oncology patients*. Cancer Nurs, 2007. **30**(5): p. E1-6.
32. Jaime-Perez, J.C., et al., *Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern Mexico: A 5-year experience*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(2 Suppl): p. 506-8; discussion 517.
33. Martin Salces, M., R. de Paz, and F. Hernandez-Navarro, *[Therapeutic recommendations in the oncohematological patient]*. Nutr Hosp, 2006. **21**(3): p. 379-85.
34. Omran, M.L. and P. Salem, *Diagnosing undernutrition*. Clin Geriatr Med, 2002. **18**(4): p. 719-36.
35. Langer, C.J., J.P. Hoffman, and F.D. Ottery, *Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia*. Nutrition, 2001. **17**(1 Suppl): p. S1-20.
36. Gupta, D., et al., *Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 37.
37. Lochs, H. and C. Dervenis, *Malnutrition--the ignored risk factor*. Dig Dis, 2003. **21**(3): p. 196-7.

38. Hernandez-Avila, M., et al., *Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City*. *Salud Publica Mex*, 1998. **40**(2): p. 133-40.
39. Thoresen, L., et al., *Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool*. *Palliat Med*, 2002. **16**(1): p. 33-42.
40. Gomez-Candela, C., et al., [*Subjective global assessment in neoplastic patients*]. *Nutr Hosp*, 2003. **18**(6): p. 353-7.
41. Capra, S., M. Ferguson, and K. Ried, *Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients*. *Nutrition*, 2001. **17**(9): p. 769-72.
42. de Cos Escuin, J.S., et al., [*Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: results of chemotherapy combined with radiation therapy and analysis of prognostic factors*]. *Arch Bronconeumol*, 2007. **43**(7): p. 358-65.
43. Ming-Hua, C., Z. Bao-Hua, and Y. Lei, *Mechanisms of Anorexia Cancer Cachexia Syndrome and Potential Benefits of Traditional Medicine and Natural Herbs*. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016. **17**(13): p. 1147-1152.
44. Jatoi, A., et al., *Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(2): p. 567-73.
45. Temel, J.S., et al., *Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(4): p. 519-531.
46. Brisbois, T.D., et al., *Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(9): p. 2086-93.
47. Maida, V., et al., *Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring*. *J Support Oncol*, 2008. **6**(3): p. 119-24.
48. Abrams, D.I., *Integrating cannabis into clinical cancer care*. *Curr Oncol*, 2016. **23**(2): p. S8-S14.
49. Berry, E.M. and R. Mechoulam, *Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite*. *Pharmacol Ther*, 2002. **95**(2): p. 185-90.
50. Touw, M., *The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet*. *J Psychoactive Drugs*, 1981. **13**(1): p. 23-34.
51. Hardisson, A., et al., *Nuevas perspectivas terapéuticas de los compuestos cannabinólicos*. *Revista de Toxicología*, 2002. **19**: p. 89-91.
52. Davis, M.P., *Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008. **17**(1): p. 85-95.
53. Osei-Hyiaman, D., *Endocannabinoid system in cancer cachexia*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007. **10**(4): p. 443-8.
54. Pisanti, S., et al., *Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. **23**(1): p. 117-31.
55. Di Marzo, V., et al., *Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake*. *Nature*, 2001. **410**(6830): p. 822-5.
56. Walsh, D., K.A. Nelson, and F.A. Mahmoud, *Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology*. *Support Care Cancer*, 2003. **11**(3): p. 137-43.
57. San Martin, B.N., et al., *Absorption and excretion of cefquinome in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in freshwater at 10 degrees C*. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1998. **45**(10): p. 615-23.

58. Andrews, P.L., R.J. Naylor, and R.A. Joss, *Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy. Consensus and controversies*. Support Care Cancer, 1998. **6**(3): p. 197-203.
59. Mechoulam, R. and L. Hanus, *A historical overview of chemical research on cannabinoids*. Chem Phys Lipids, 2000. **108**(1-2): p. 1-13.
60. Ward, A. and B. Holmes, *Nabilone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs, 1985. **30**(2): p. 127-44.
61. Cannabis In Cachexia Study, G., et al., *Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-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**(21): p. 3394-400.
62. Foltin, R.W., J.V. Brady, and M.W. Fischman, *Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans*. Pharmacol Biochem Behav, 1986. **25**(3): p. 577-82.
63. Plasse, T.F., et al., *Recent clinical experience with dronabinol*. Pharmacol Biochem Behav, 1991. **40**(3): p. 695-700.
64. Nelson, K., et al., *A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia*. J Palliat Care, 1994. **10**(1): p. 14-8.
65. Hart, C.L., et al., *Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **164**(4): p. 407-15.
66. Woolridge, E., et al., *Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms*. J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(4): p. 358-67.
67. Haney, M., et al., *Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood*. Psychopharmacology (Berl), 2005. **181**(1): p. 170-8.
68. Walsh, D., J. Kirkova, and M.P. Davis, *The efficacy and tolerability of long-term use of dronabinol in cancer-related anorexia: a case series*. J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(6): p. 493-5.
69. Maida, V., *The synthetic cannabinoid Nabilone improves pain and symptom management in cancer patients.*, in SABCS. 2006: San Antonio. p. abstract 3145.
70. Zutt, M., et al., *[Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases]*. Hautarzt, 2006. **57**(5): p. 423-7.
71. Haney, M., et al., *Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. **45**(5): p. 545-54.
72. Johnson, J.R., et al., *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain*. J Pain Symptom Manage, 2010. **39**(2): p. 167-79.
73. Kramer, J.L., *Medical marijuana for cancer*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 109-22.
74. Rowland, K.M., Jr., et al., *Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(1): p. 135-41.
75. Cabeza, C., O. Corsi, and P. Perez-Cruz, *Are cannabinoids an alternative for cachexia-anorexia syndrome in patients with advanced cancer?* Medwave, 2017. **17**(9): p. e7130.
76. Miyauchi, E., et al., *Phase II Study of Modified Carboplatin Plus Weekly Nab-Paclitaxel in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 1301*. Oncologist, 2017.
77. Nasrah, R., et al., *Defining the role of dietary intake in determining weight change in patients with cancer cachexia*. Clin Nutr, 2016.

78. Cardona, A.F., et al., *Pemetrexed/Carboplatin/Bevacizumab followed by Maintenance Pemetrexed/Bevacizumab in Hispanic Patients with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Outcomes according to Thymidylate Synthase Expression*. PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0154293.
79. Sanchez-Lara, K., et al., *Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial*. Clin Nutr, 2014. **33**(6): p. 1017-23.
80. Turcott, J.G., et al., *Value: Changes in the Detection and Recognition Thresholds of Three Basic Tastes in Lung Cancer Patients Receiving Cisplatin and Paclitaxel and Its Association with Nutritional and Quality of Life Parameters*. Nutr Cancer, 2016. **68**(2): p. 241-9.
81. Dawson-Saunders, B. and R. Trapp, *Bioestadística médica*. 2^a ed. 1997, México: El manual moderno.
82. Arrieta, O., et al., *Health-related quality of life in patients with lung cancer: validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire*. Lung Cancer, 2012. **77**(1): p. 205-11.
83. Bergman, B., et al., *The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials*. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer, 1994. **30A**(5): p. 635-42.
84. Cote, M., et al., *Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2016. **125**(4): p. 317-24.
85. Arrieta, O., et al., *Nutritional Status, Body Surface, and Low Lean Body Mass/Body Mass Index Are Related to Dose Reduction and Severe Gastrointestinal Toxicity Induced by Afatinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer*. Oncologist, 2015. **20**(8): p. 967-74.
86. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.

14. Cronograma

Cronograma planeado conforme al Doctorado en Ciencias de la Salud de la UNAM.

Actividades	2013	2014	2015	2016	2017
Realización de Protocolo	✓				
Consentimiento informado	✓				
Creación de Base de datos.	✓				
Someter protocolo a Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología	✓				
Reclutamiento y seguimiento a pacientes	✓	✓	✓	✓	✓
Análisis de datos y descripción de resultados			✓	✓	✓
Finalización de la Tesis					✓
Tramites de titulación					✓
Elaboración de artículo					✓

ANEXO 1. Carta de consentimiento informado

1

Carta de Consentimiento informado



Por medio de la presente declaro que se me ha proporcionado información acerca del protocolo de investigación "Efecto de la nabilona, una agonista de los receptores cannabinoides sobre el estado nutricional, consumo de nutrimentos y calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón avanzado con anorexia: ensayo clínico aleatorizado doble ciego" cuyo propósito es evaluar el efecto de la nabilona sobre la atenuación de la anorexia. Los beneficios esperados derivados de esta investigación son conocer si la nabilona tiene efectos significativos en el tratamiento de la anorexia y qué proporción de pacientes con cáncer de pulmón resultan beneficiados. Entendiendo por anorexia como el resultado de la inflamación dirigida por resistencia del hipotálamo para responder adecuadamente a orexigénicos (estimulantes del apetito) y a anorexigénicos (estimulantes de la saciedad), considerada la causa más común de la reducción de la ingesta de consumo de alimentos.

En esta investigación participaré de manera voluntaria, doy mi consentimiento para consumir 1mg de nabilona ó placebo al día asignados al azar por 8 semanas y realizar evaluaciones clínicas y nutricionales en los cuales me tomarán medidas antropométricas (Peso y estatura y de composición corporal por el método de impedancia bioeléctrica, medición que requiere al paciente acostado en la cama de exploración boca arriba, descubierto su pie y mano derecha donde se le colocan dos electrodos en cada uno. La lectura toma menos de 1 minuto, es imperceptible por el paciente y nos arroja el porcentaje de grasa, porcentaje de masa libre de grasa y el ángulo de fase)

También se me tomará una muestra de sangre de 5ml en el consultorio para evaluar parámetros inflamatorios vinculados con el desarrollo de anorexia (Interleucina 6- IL6 y factor de necrosis tumoral- TNF). Así mismo, he sido informado de la aplicación de cuestionarios para analizar hábitos de alimentación y calidad de vida. Dichas entrevistas y evaluaciones tienen una duración de 40 min y serán realizados en 3 ocasiones: al incluirme en el estudio, a las 4 y a las 8 semanas, coincidiendo con sus consultas médicas programadas en la clínica de pulmón del Instituto Nacional de Cancerología.

CONSENTIMIENTO INFORMADO VERSION 1, 9 ENERO 2014.

Estos estudios no conllevan ningún riesgo a mi salud, no generan gastos extras para mí y pueden contribuir a demostrar que la anorexia generada por el cáncer se reduce con el consumo de Nabilona.

El consumo de Nabilona puede alterar habilidades como para manejar un automóvil, por lo que se les prohíbe manejar hasta 48 a 72hr después de terminar el tratamiento, así mismo puede elevar la frecuencia cardíaca por lo que debe emplearse con precaución en adultos mayores con antecedentes de hipertensión arterial sin control o enfermedad cardíaca. Los efectos adversos observados más comúnmente que se pueden llegar a presentar son mucho sueño, ilusión de movimiento, mareo, boca seca, depresión, descoordinación de movimientos musculares, visión borrosa y trastorno de sensaciones.

He sido informado que toda la información será manejada de manera confidencial y no será revelada mi identidad. El número de pacientes que participarán en este protocolo serán aproximadamente 130.

Sé que puedo retirarme de manera voluntaria si así lo decido y esto no tendrá repercusiones en recibir mi tratamiento. Así mismo, los investigadores pueden decidir retirarme del estudio si consideran que es lo mejor para mí.

En caso de cualquier duda o preguntas, puedo contactar con el Investigador: Dr. Oscar Arrieta a los teléfonos: 56280400 y 56551055. Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando no. 22 Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan CP 14088. México DF. correo electrónico: ogar@servidor.unam.mx.

Para aclarar dudas sobre sus derechos por participación en una investigación puede contactar al Comité de Ética en Investigación al teléfono 56280400 extensión 338 a la Dra. Myrna Candelaria y/o al Dr. Noel Castañeda, Presidente y Secretario, respectivamente.

Nombre Completo del paciente _____
Dirección: _____
Telefono: _____ Firma: _____ Fecha: _____



TESTIGOS

Nombre Completo _____

Parentesco con el paciente: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre Completo: _____

Parentesco con el paciente: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre de quien explica y da a firmar consentimiento informado:

Firma del investigador: _____



ANEXO 2. Escala de Anorexia caquexia (AC/S) para determinar la presencia de Anorexia.^[19]

	NADA	UN POCO	MODERADO	SUFICIENTE	MUCHO
1. Mi apetito es bueno	0	1	2	3	4
2. El alimento que consumo es suficiente	0	1	2	3	4
3. Estoy preocupado por mi peso	0	1	2	3	4
4. Muchos de los alimentos que consumo tienen un sabor desagradable	4	3	2	1	0
5. Estoy preocupado por parecer muy delgado	4	3	2	1	0
6. Mi interés por la comida desaparece ó disminuye apenas comienzo a comer	4	3	2	1	0
7. Se me dificulta comer alimentos muy elaborados o pesados	4	3	2	1	0
8. Mi familia y amigos me motivan a comer	4	3	2	1	0
9. Algunas veces tengo episodios de vómito	4	3	2	1	0
10. Me sacio fácilmente después de comer pocos bocados	4	3	2	1	0
11. Tengo dolor de estómago	4	3	2	1	0
112. Mi salud está mejorando	0	1	2	3	4

Puntuación ≤ 24 = Anorexia

ANEXO 3. Datos generales

Carnet _____

Folio _____

Nombre _____ Edad: _____

Fecha _____

Diagnóstico: _____

Estadio _____

DATOS ANTROPOMETRICOS

Peso actual: _____ Talla: _____

Pérdida de peso reciente: si ____ No: ____

Peso habitual: _____	Peso hace 6 meses: _____ % cambio de peso 6m: _____
	Peso hace 1 mes: _____ % cambio de peso 1 m: _____

DATOS DE APETITO

¿Cómo se encuentra su apetito respecto al último mes?

Aumentado _____ Normal _____ Disminuido _____

Escala visual de **APETITO**

Tache en esta línea en el lugar que mejor indique su intensidad de apetito a la hora de comer.
Del 0 al 10 que calificación le da a su apetito a la hora de comer.

Buen apetito |-----| Sin apetito

ANEXO 4. Evaluación de calidad de vida (Hoja 1/5)

El cuestionario de Calidad de Vida (QLQ-C30 versión 3.0) de la EORTC, la organización Europea para la investigación y tratamiento del Cáncer, es el producto de más de una década de investigación en colaboración. Se compone de escalas multi-items y uni-items. Incluye 5 escalas funcionales, 3 escalas de síntomas, un estado de salud global y 5 ítems individuales (Cuadro 2)^[86]

Los ítems 1 a 28 están codificadas con las mismas 4 posibles respuestas: En absoluto, Un poco, Bastante y Mucho (anexo 5)

Cuadro 1: Conteo del QLQ-C30 versión 3.0 ^[86]

	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
Estatus Global de Salud/QoL	QL2	2	6	29,30
Escalas Funcionales				
Funcionamiento Físico	PF2	5	3	1 - 5
Rol Funcional	RF2	2	3	6, 7
Funcionamiento Emocional	EF	4	3	21 - 24
Funcionamiento cognoscitivo	CF	2	3	20, 25
Funcionamiento social	SF	2	3	26, 27
Escalas de síntomas / ítems individuales				
Fatiga	FA	3	3	10, 12, 18
Nausea y Vómito	NV	2	3	14, 15
Dolor	PA	2	3	9, 19
Disnea	DY	1	3	8
Insomnio	SL	1	3	11
Pérdida de apetito	AP	1	3	13
Constipación	CO	1	3	16
Diarrea	DI	1	3	17
Dificultades financieras	FI	1	3	28

Los EORTC QLQ cuenta con un modulo complementario para este tipo de cáncer (QLQ-LC13), el cual comprende 13 preguntas (anexo #) sobre síntomas (tos, hemoptisis, disnea y lugar específico del dolor), efectos adversos relacionados al tratamiento (dolor en la boca, disfagia, neuropatía periférica y alopecia) y medicación de dolor. ^[86]

QLQ-LC13 ^[86]	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
Escalas de síntomas / ítems individuales				
Disnea	LCDY	3	3	3,4,5
Tos	LCCO	1	3	1
Hemoptisis	LCHA	1	3	2
Dolor en la boca	LCSM	1	3	6
Disfagia	LCDS	1	3	7
Neuropatía periférica	LCPN	1	3	8
Alopecia	LCHR	1	3	9
Dolor en el pecho	LCPC	1	3	10
Dolor en brazo u hombro	LCPA	1	3	11
Dolor en otras partes	LCPO	1	3	12

Todas las escalas y los ítems individuales son medidos en un rango de 0 a 100.

Los ítems incluidos en cada escala se les calcula un conteo crudo (promedio) y para obtener el conteo final se aplican las siguientes formulas:

Escalas Funcionales: $S = \left(1 - \frac{RS-1}{range}\right) \times 100$

Escalas de síntomas / Ítems individuales / Estado de Salud Global
 $S = [(RS - 1)/range] \times 100$

El *rango* es la diferencia entre el valor máximo posible del conteo crudo y el valor mínimo posible.

Aquellos con un conteo alto para la escala funcional representa un *alto/ saludable nivel de funcionamiento*.

Un conteo alto para el estado de salud global / QoL representa una *alta calidad de vida*.

Pero un conteo alto para escalas de síntomas e ítems individuales representa un *alto nivel de sintomatología / problemas*.



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas "correctas" o "incorrectas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

Fecha de hoy (día, mes, año):

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, afeitarse o ir al sanitario?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente



EORTC QLQ – LC13

Los (las) pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto usted ha experimentado estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor, responda encerrando en un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Qué tanto tosió?	1	2	3	4
32. ¿Tosió sangre?	1	2	3	4
33. ¿Le faltó el aire cuando descansaba?	1	2	3	4
34. ¿Le faltó el aire cuando caminaba?	1	2	3	4
35. ¿Le faltó el aire al subir escaleras?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido dolor en la boca o en la lengua?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido dificultad para tragar?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hormigueo en las manos o en los pies?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido caída de cabello o vello?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido dolor en el pecho?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido dolor en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
Si es así, ¿dónde? _____				
43. ¿Tomó alguna medicina para el dolor?				
1 No 2 Sí				
Si es así, ¿qué tanto le ayudó?	1	2	3	4

ANEXO 5. Evaluación Global Subjetiva

<p>PESO</p> <p>El resumen de mi peso actual y habitual: Yo peso actualmente kilos Yo mido metros Hace un mes pesaba kilos Hace seis meses pesaba kilos Durante las pasadas dos semanas mi peso: Bajo₍₁₎ no cambio₍₀₎ incremento₍₀₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p>INGESTA DE ALIMENTOS</p> <p>Comparado con mi ingesta normal, mi ingesta actual: No cambio₍₀₎ Aumento Disminuyo₍₁₎ Ahora como: Comida normal₍₁₎ licuada₍₂₎ Solo líquidos₍₃₎ Solo suplementos₍₃₎ Muy poco de todo₍₄₎ Alimentación enteral o parenteral₍₀₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>			
<p>SINTOMAS</p> <p>He tenido alguno de los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las ultimas dos semanas</p> <p>Sin problema₍₀₎ Sin apetito₍₃₎ Vomito₍₃₎ nausea₍₁₎ Diarrea₍₃₎ Constipación₍₁₎ Boca seca₍₁₎ Dolor en la boca₍₂₎ Se llena rápido₍₁₎ Disgeusia₍₁₎ El olor me Problema al deglutir₍₂₎ molesta₍₁₎</p> <p>Dolor; donde? ₍₃₎</p> <p>Otro: ₍₁₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p>ACTIVIDADES Y FUNCIÓN</p> <p>En el pasado mes mi actividad ha sido: Normal sin limitaciones₍₀₎</p> <p>No normal pero puedo pararme y hacer actividades normales₍₁₎</p> <p>No me siento bien estoy en cama o en una silla la mayoría del tiempo₍₂₎</p> <p>Puedo hacer muy poca actividad estoy la mayoría del tiempo en cama o en una silla₍₃₎</p> <p>En cama₍₃₎</p> <p>Suma de las casillas de 1 – 4</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>			
<p>ENFERMEDADES RELACIONADAS A LOS REQUERIMIENTOS</p> <p>Diagnostico: Estadio clínico: Edad:</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p> <p>ESTRÉS METABOLICO</p> <p style="text-align: center;">Sin estrés bajo estrés moderado estrés alto estrés</p>				
<p>EVALUACIÓN GLOBAL</p> <p>Bien nutrido (SGA-A) Moderadamente nutrido (SGA-B) Desnutrido (SGA-C)</p>				

ANEXO 6. Cuestionario de frecuencia de consumo SNUT ®

FECHA: _____

NOMBRE: _____ PESO: _____

EDAD: _____ TALLA: _____

Durante el año previo a este día, con que frecuencia consumió usted los siguientes productos? Por favor indique con una cruz, en la columna, la opción que considere más cercana a su realidad.

	FOLIO	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
1	UN VASO DE LECHE ENTERA											
2	UNA REBANADA DE QUESO FRESCO ½ TZA COTTAGE											
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA											
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA											
5	UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA											
6	UNA TAZA DE YOGURT O BULOGAROS											
7	UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE											
	FRUTAS											
8	UN PLÁTANO											
9	UN ANARANJA											
10	UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA											
11	UNA REBANADA DE MELON											
12	UNA MANZANA FRESCA											
13	UNA REBANADA DE SANDÍA											
14	UNA REBANADA DE PIÑA											
15	UNA REBANADA DE PAPAYA											
16	UNA PERA											
17	UN MANGO											
18	UNA MANDARINA											
19	UNA PORCIÓN DE FRESAS (+ DE 10)											
20	UN DURAZNO, CHABACANO, O NECTARINA											
21	UNA PORCIÓN DE UVAS (+ DE 10)											
22	UNA TUNA											
23	UNA PORCIÓN DE CIRUELAS											
24	UNA REBANADA DE MAMEY											
25	UN ZAPOTE											

					VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES								
26	UN HUEVO DE GALLINA											
27	UNA PIEZA DE POLLO											
28	UNA REBANADA DE JAMÓN											
29	UN PLATO DE CARNE DE RES											
30	UN PLATO DE CARNE DE CERDO											
31	UNA PORCION DE ATUN											
32	UN PEDAZO DE CHICHARRÓN											
33	UNA SALCHICHA											
34	UNA REBANADA DE TOCINO											
35	UN BISTEK DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO											
36	UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA											
37	UN PLATO DE PESCADO FRESCO											
38	UN PLATO DE SARDFINAS											
39	MEDIA TAZA DE MARISCOS											
40	UN PLATO DE CARNITAS											
41	UN PLATO DE BARBACOA											
	VERDURAS											
42	UN JITOMATE EN SALSA O EN GUISADO											
43	UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA											
44	UNA PAPA O CAMOTE											
45	MEDIA TAZA DE ZANAHORIA											
46	UNA HOJA DE LECHUGA											
47	MEDIA TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA VERDE											
48	MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES											
49	MEDIA TAZA DE NOPALITOS											
50	UN PLATO DE SOPA DE CREMA DE VERDURAS											
51	MEDIO AGUACATE											
52	MEDIA TAZA DE FLOR DE CALABAZA											
53	MEDIA TAZA DE COLIFLOR											
54	MEDIA TAZA DE EJOTES											
55	UNA CUCHARADITA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS											
56	CHILES DE LTA											
57	UN PLATILLO CON CHILE SECO											
58	UN ELOTE											

					VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	LEGUMINOSAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES								
59	UN PLATO DE FRIJOLES											
60	MEDIA TAZA DE CHHICHAROS											
61	UN PLATO DE HABAS VERDES											
62	UN PLATO DE HABAS SECAS											
63	UN PLATO DE LENTEJAS O GARBANZOS											
	CEREALES											
64	UNA TORTILLA DE MAIZ											
65	UNA TORTILLA DE HARINA											
66	UNA REBANADA DE PAN BLANCO DE CAJA											
67	UNA REBANADA DE PAN INTEGRAL DE CAJA											
68	UN BOLILLO O TELERA											
69	UNA PIEZA DE PAN DULOCE											
70	UN PLATO DE ARROZ											
71	UN PLATO DE SOPA DE PASTA											
72	UN PLATO DE AVENA											
73	UN TAZON DE CEREAL DE CAJA(hojuelas de maíz)											
74	CEREAL ALTO EN FIBRA											
	¿CUAL?											
	GOLOSINAS											
75	UNA REBANADA DE PASTEL											
76	UNA CUCHARADA DE ATE DE MIEL, MERMELADA, CAJETA O LECHE CONDENSADA											
77	UNA CUCHARADA DE CHOCOLATE EN POLVO											
78	UNA TABLILLA DE CHOCOLATE											
79	UNA BOLSA DE FRITURAS											
	BEBIDAS											
80	UN REFRESCO DE COLA MEDIANO											
81	UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR											
82	UN REFRESCO DIETÉTICO											
83	UN VASO DE AGUA DE SABOR AZUCARADA											
84	UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZÚCAR											
85	UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE											
86	UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE											
87	UNA CERVEZA											
88	UNA COPA DE VINO DE NMESA											
89	UNA BEBIDA CON RON, BRANDY, TEQUILA, VODKA,											

	GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
90	ACEITE DE MAÍZ											
91	ACEITE DE SOYA											
92	ACEITE DE GIRASOL											
93	ACEITE DE CARTAMO											
94	ACEITE DE OLIVO											
95	UNA CUCHARADITA DE MARGARINA											
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA											
97	UNA CUCHARADITA DE CREMA											
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA											
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL											
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL											
	ANTOJITOS											
101	UN TACO AL PASTOR											
102	UN SOPE O QUESADILLA											
103	UN PLATO CON POZOLE											
104	UN TAMAL											

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café. Licuado, aguas frescas, etc. _____ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos? SI ____ NO ____

¿Se come usted el pellejo de pollo? SI ____ NO ____

¿Se come usted el gordito de la carne? SI ____ NO ____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? _____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplementos de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál? _____

ANEXO.7 Parámetros bioquímicos y Toxicidad Gastrointestinal

Parámetro	Actual	Normal	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hemoglobina		12-16g/dl	10-11.9g/dl	8-9.9g/dl	6.5-7.9g/dl	≤ 6.4 g /dl	Muerte
Plaquetas		130-400x10 ⁹ /L	75-129 x10 ⁹ /L	50-74 x10 ⁹ /L	25-49 x10 ⁹ /L	≤ 24 x10 ⁹ /L	Muerte
Leucocitos		4.8-10.8 x10 ⁹ /L	3-4.7 x10 ⁹ /L	2-2.9 x10 ⁹ /L	1-1.9 x10 ⁹ /L	≤0.9 x10 ⁹ /L	Muerte
Linfocitos		1.4-3.4 x10 ⁹ /L	0.8-1.3 x10 ⁹ /L	0.5-0.7 x10 ⁹ /L	0.2-0.4 x10 ⁹ /L	≤0.1 x10 ⁹ /L	Muerte
Neutrófilos		1.6-6.5 x10 ⁹ /L	1.5 x10 ⁹ /L	1-1.4 x10 ⁹ /L	0.5-0.9 x10 ⁹ /L	≤0.4 x10 ⁹ /L	Muerte
Albúmina		≥ 3.4g/dl	3-3.3g/dl	2-2.9g/dl	<2g/dl	/	Muerte
Glucosa		<126mg/dl	126 – 160mg/dl	160-250mg/dl	251-500mg/dl	>501mg/dl	Muerte
Colesterol T		<200mg/dl Límite alto 239	239-300	301-400mg/dl	401-500mg/dl	>501mg/dl	Muerte

CTCAE	1	2	3	4	5
Anorexia (pérdida de apetito)	Pérdida de apetito sin alteración en el consumo de alimentos.	Alteración en el consumo de alimentos Sin pérdida de peso significativa < 2% /sem <5% / mes < 10% 6m y/o suplementación oral.	Pérdida de peso significativa >2% /sem >5% / mes > 10% 6m y/o indicación de NPT O NE	Consecuencias peligrosas para la vida; intervención urgente indicada	Muerte
Nausea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación.	Disminución del consumo de alimentos sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición	Inadecuado consumo de alimentos . NE, NPT, hospitalización	-	-
Estreñimiento	Síntomas ocasionales o intermitentes, laxantes, enema, o modificación de la dieta.	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes o enemas.	Requiere intervención. Limitado de las actividades de la vida diaria.	Requiere intervención urgente. Consecuencias en actividades de la vida diaria.	Muerte
Disgeusia	Alteración del gusto sin cambio en la dieta	Alteración del gusto con cambios en la dieta.	-	-	-
Vómito	1-2 episodios (separados por 5 min) en 1 día	3-5 episodios	> 0 = 6	Consecuencias en las actividades de la vida diaria Indicado intervención urgente.	Muerte
Diarrea	Incremento de hasta 3 evacuaciones al día.	Incremento de 4 a 6 evacuaciones por día	>7 evacuaciones, incontinencia, hospitalización	Consecuencias en las actividades de la vida diaria Indicado intervención urgente.	Muerte
Boca seca (Xerostomía)	Sintomático sin alteración de la dieta	Síntomas moderados, alteraciones del consumo oral	Inhabilitado para alimentarse vía oral. NE o NPT	-	-
Mucositis	Asintomática o mínima sintomatología. No se requiere intervención.	Dolor moderado, no interfiere con el consumo vía oral	Dolor severo, interfiere con consumo vía oral.	Requiere intervención urgente. Consecuencias en actividades de la vida diaria.	Muerte

ANEXO 8. Formato de orientación nutricional

INCLUYE EN CADA COMIDA:

Los 3 grupos de alimentos

El Plato del Bien Comer



VERDURAS Y FRUTAS:
 Prefiéralas Enteras y varía la selección.

Verduras:
 Chayote
 Calabaza
 Coliflor
 Ejote
 Rábano
 Brócoli
 Pepino
 Jitomate
 etc.

Frutas:
 manzana
 pera
 durazno
 plátano
 naranja
 papaya
 melón
 uvas
 etc.

CEREALES:
 → Preferir integrales,
 → Bajos en grasa
 → Bajos en azúcar.

Cereales:
 Papa
 Elote
 Pan
 Tortilla
 de Caja
 Arroz
 Pasta
 Amaranto
 etc.

LEGUMINOSAS Y ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL:
 → Leguminosas consúmelas hervidas. --
 → Escoge los alimentos de origen animal bajos en grasa

Leguminosas:
 Frijoles
 Lentejas
 Habas
 Soya
 Garbanzo
 etc.

Origen Animal:
 Carne
 Pollo
 Pescado
 Leche
 Huevo
 Queso
 Yogurt
 etc.



EJEMPLOS

VERDURAS Y FRUTAS:

CEREALES:

LEGUMINOSAS Y ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL:

Licudo	½ plátano	2 cdas. de amaranto	1 taza de leche
Yogurt con fruta	1 taza de papaya	2 cucharadas de granola	½ taza de yogurt
Cereal de caja	½ pza de manzana	1 taza de cereal de caja	1 taza de leche
Molletes	Nopalitos (guarnición)	1 pan bolillo sin migajón	Frijoles untados
Quesadilla	Champiñones	Tortilla de maíz	Queso panela o Oaxaca
Gelatina	½ pieza de Mango	1 barrita para acompañar	Leche evaporada
Hot cakes	½ manzana rallada	Hot cakes (2 pequeños)	Leche
Espinaca	Espinacas cocidas	1 tortilla de maíz	Queso panela

Date: 03 Mar 2018

Manuscript No: JSCC-D-17-01413R1

Title: The effect of Nabilone on appetite, nutritional status and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial by Jenny G. Turcott; María del Rocío Guillen Núñez; Diana Flores-Estrada; Luis F. Oñate-Ocaña; Zyanya Lucia Zatarain Barrón; Feliciano Barrón-Barrón; Oscar Arrieta, M.D.

Dear Mr. Arrieta Rodríguez,

We are pleased to inform you that your above mentioned manuscript has been accepted for publication in Supportive Care in Cancer.

The manuscript will now be forwarded to the publisher, from whom you will shortly receive information regarding the correction of proofs and fast online publication.

Should you have any questions regarding publication of your paper, please contact the responsible production editor, Ms. Annalyn Marabillo at Annalyn.Marabillo@springer.com.

With best regards,
Dr. Fred Ashbury
Editor-in-Chief,
Supportive Care in Cancer

These are the Reviewer's comments to the author:

Reviewer #2: I believe the authors of this work have done a great job of addressing all of the feedback from the reviewers. I accept as is.

Important Announcement

Dear Author,

Thank you for publishing with Springer. This message is to let you know that your article

- Article title: The effect of Nabilone on appetite, nutritional status and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial
- DOI: 10.1007/s00520-018-4154-9

has gone into production. Before we can send you your proofs, we have to ask you to provide some additional information. Please go to the following website (you may need to copy and paste the URL into your browser): <https://www.springer.com/home?SGWID=0-0-1003-0-0&aql=3479957&checkval=fc04626892a993cfff0cf8a649bf5d20>

Please indicate if you would like to:

- order Open Choice, i.e. publish the article as open access. The published version will then become freely available for anyone worldwide in exchange for payment of an open access charge.
- order paper offprints or e-offprints of your article upon issue publication
- order poster of your article with issue cover page, article title and the authorship
- order printing of figures in color in the journal

and to

- transfer the copyright of your article (if you do not order Open Choice)

In order for the publication of your article to proceed you must go to the above website and complete the request. The entire process should take about 10 minutes.

You can help us facilitate rapid publication by returning your answers within 2 working days.

PLEASE NOTE: This link expires WITHIN 5 DAYS after this e-mail has been sent to you so please make sure you complete the request before this date.

This is an automated e-mail; please do not reply to this account. If you have any questions, please go to our [help pages](#).

Thank you very much.

Kind regards,

Springer Author Services