



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL

“ESTRATEGIAS NUTRICIONALES EN  
CAQUEXIA TUMORAL”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN NUTRIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. ANGÉLICA ARREDONDO MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR Y ASESOR:

DR. ALEXIS BOLIO GALVIS



MÉXICO, D. F.

2012



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



## **“ESTRATEGIAS NUTRICIONALES EN CAQUEXIA TUMORAL”**

Dirigida por:  
Dr. Alexis Bolio Galvis

Profesor Titular del Curso de Nutriología Clínica  
Dr. Alexis Bolio Galvis

Jefe del Departamento de Enseñanza  
Dr. Federico Rodríguez Weber

---

Dr. Federico Rodríguez Weber  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
Hospital Ángeles del Pedregal

---

Dr. Alexis Bolio Galvis  
Profesor Titular del Curso de Nutriología Clínica  
Hospital Ángeles del Pedregal

---

Dra. Angélica Arredondo Martínez  
Médico Residente de Segundo Año de Nutriología Clínica  
Hospital Ángeles del Pedregal

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	JUSTIFICACIÓN.....	3
III.	OBJETIVOS.....	3
IV.	METODOLOGÍA.....	3
V.	REVISION DE CAQUEXIA TUMORAL.....	4
	1. Definición.....	4
	2. Prevalencia de Desnutrición en el Paciente Oncológico.....	5
	3. Valoración Nutricional.....	6
	a. Historia Clínica y Exploración Física.....	6
	b. Métodos de Cribado.....	7
	c. Métodos Antropométricos.....	8
	d. Métodos Analíticos.....	8
	e. Métodos Globales de Valoración del Estado Nutricional.....	8
	4. Factores Etiológicos y su Fisiopatología en la Caquexia Tumoral.....	9
	a. Alteraciones metabólicas.....	10
	i. Gasto Energético.....	10
	ii. Alteraciones en el Metabolismo de Macronutrientes.....	11
	Alteraciones en el Metabolismo de los Carbohidratos... ..	11
	Alteraciones en el Metabolismo Proteico.....	12
	Alteraciones en el Metabolismo Lipídico.....	14
	iii. Factores Tumorales.....	15
	Factor Inductor de Proteólisis (PIF).....	15
	Factor Movilizador de Lípidos (LMF).....	16
	iv. Factores Humorales.....	16
	Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ).....	16
	Interleucina 6 (IL-6).....	17
	Interleucina 1 (IL-1).....	17
	Interferón- $\gamma$ (INF- $\gamma$ ).....	17
	Neuropéptidos.....	17
	Melanocortinas.....	18
	Leptina.....	18
	b. Diferencia entre caquexia y desnutrición.....	18
	c. Consecuencias de la desnutrición en el paciente oncológico.....	18
	d. Consumo alimentario comprometido, alteraciones digestivas y malabsorción en el paciente oncológico.....	19
	e. Factores relacionados con el tratamiento.....	21
	i. Cirugía.....	21
	ii. Radioterapia.....	22
	iii. Quimioterapia.....	23

5.	Estrategias Terapéuticas . . . . .	24
	a. Recomendaciones de ASPEN en el paciente con cáncer . . . . .	24
	b. Terapia Nutricia Oral . . . . .	25
	c. Suplementación por Vía Oral . . . . .	26
	d. Nutrición Enteral . . . . .	27
	e. Nutrición Parenteral y las recomendaciones de ESPEN . . . . .	28
	f. Fármacos . . . . .	32
	i. Fármacos Orexigénicos . . . . .	32
	ii. Fármacos Procinéticos . . . . .	35
	iii. Fármacos Anabolizantes . . . . .	35
	iv. Fármacos Inhibidores del Catabolismo . . . . .	36
	v. Nuevas Alternativas Terapéuticas . . . . .	37
	vi. Guía Clínica de Tratamiento Farmacológico de la Caquexia Tumoral . . . . .	38
	g. Rol de Nutrimientos Específicos en el Tratamiento del Paciente con cáncer. (EPA, glutamina) . . . . .	39
6.	Recomendaciones Nutricionales Específicas por Tipo de Cáncer . . . . .	42
	a. Cáncer de Cabeza y Cuello . . . . .	42
	b. Cáncer de Esófago . . . . .	42
	c. Cáncer de Estómago . . . . .	42
	d. Cáncer de Páncreas . . . . .	43
	e. Cáncer de Colon y Recto . . . . .	43
7.	Efecto del Tratamiento Nutricional en el Crecimiento Tumoral . . . . .	44
8.	Nutrición en el Paciente Paliativo . . . . .	44
VI.	DISCUSIÓN . . . . .	46
VII.	CONCLUSIONES . . . . .	52
VIII.	BIBLIOGRAFÍA . . . . .	53

## ESTRATEGIAS NUTRICIONALES EN CAQUEXIA TUMORAL

Dra. Angélica Arredondo Martínez (\*), Dr. Alexis Bolio Galvis (\*\*)

\* Residente de segundo año de la especialidad de Nutriología Clínica

\*\* Profesor Titular de la especialidad de Nutriología Clínica, Hospital Ángeles del Pedregal.

### I. INTRODUCCIÓN

Desde hace ya muchos años se sabe que el origen del cáncer es una proliferación incontrolada. Esta proliferación incontrolada es consecuencia de alteraciones genéticas que determinan la activación de oncogenes o la represión de funciones supresoras de la proliferación celular.

Las características biológicas que definen a la célula cancerígena son la invasividad, la capacidad de inducir neoangiogénesis y la metástasis. La invasividad determina la diseminación local de las células tumorales, infiltrando y afectando estructuras y tejidos vecinos. La angiogénesis hace posible, por un lado, aportar nutrientes necesarios para el crecimiento tumoral, y por otro, permite diseminar el tumor a distancia. La metástasis supone el establecimiento de focos tumorales con crecimiento autónomo distantes del tumor primario. Habitualmente es la característica que acaba con la vida del paciente.

Estas tres características fundamentales de las células cancerosas suponen la adquisición de un genotipo y un fenotipo extremadamente complejos y variables con un grado muy alto de interrelación entre ambos. El avance de la célula tumoral implica la superación de los mecanismos fisiológicos de reparación del DNA y de control del ciclo celular y la apoptosis, así como de las vías de transducción de señales implicadas en dichos procesos, y de los sistemas de inmuno-vigilancia y de los mecanismos de control epigenéticos. (2)

El impacto del cáncer y del tratamiento antineoplásico y su relación con la nutrición pueden ser desastrosos. La expresión máxima de desnutrición en el cáncer es la caquexia tumoral, que será responsable de la muerte de alrededor de un tercio de los pacientes con cáncer. De hecho, se conoce a ésta entidad como síndrome de caquexia-anorexia tumoral, caracterizado por anorexia, pérdida de peso, saciedad precoz, anemia, astenia, desgaste tisular y disfunción orgánica. (3)

El síndrome caquético es un estado de metabolismo basal aumentado de forma persistente que no se compensa con el aumento de la ingesta calórico-proteica. Su fisiopatología comprende una serie de complejos mecanismos metabólicos vinculados directamente a la relación tumor-huésped, asociados o no a factores estructurales, mecánicos o funcionales digestivos. Los mecanismos dependientes de la relación huésped-tumor causantes de los drásticos cambios metabólicos y endocrinológicos de la caquexia, comprenden factores tumorales (generados o modificados por el propio tumor) y factores humorales (generados como respuesta biológica del huésped a la presencia del tumor). (4)

Las consecuencias de la desnutrición en la morbilidad y mortalidad de los pacientes neoplásicos están bien definidas y tienen un gran impacto negativo, tanto por sus implicaciones en la tolerancia y aceptación de los tratamientos anti-neoplásicos, como por el curso evolutivo posterior a las intervenciones quirúrgicas, así como por afectar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Es por ello que la valoración nutricional, incluyendo la evaluación de la ingesta de alimentos, debe ser precoz y formar parte del plan de tratamiento de éstos pacientes, incluso en aquellos que inicialmente presentan un buen estado de nutrición.

Se han propuesto diversas estrategias nutricionales para intentar combatir la caquexia y evitar o disminuir la presencia de desnutrición. Revertir el proceso catabólico de los pacientes neoplásicos sigue siendo un desafío, en parte por su complejidad y también por el incompleto conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables.

En los últimos años, se han ido desarrollando numerosas líneas de trabajo que intentan analizar los factores patogénicos del síndrome de caquexia tumoral, así como las posibles aproximaciones terapéuticas farmacológicas. En la actualidad, la anorexia y la caquexia, junto con el dolor, constituyen las manifestaciones de la enfermedad neoplásica avanzada que disponen de un mayor número de armas terapéuticas. (5, 6)



## **II. JUSTIFICACIÓN**

La nutrición desempeña un papel significativo en la evolución clínica del proceso del cáncer. Varios artículos han apoyado lo que muchos que trabajan con ésta población conocen: 40 a 80% de los pacientes con cáncer desarrolla algún grado de desnutrición clínica.

La desnutrición se asocia a aumento de la morbilidad, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. Los efectos clínicos de la desnutrición se manifiestan por una cicatrización deficiente de las heridas y menor resistencia de la piel, que lleva a la formación de escoriaciones y úlceras por presión. Las fugas anastomóticas y la dehiscencia de heridas, los desequilibrios de líquidos y electrolitos, las anormalidades endócrinas, el compromiso de la función inmune, y el aumento de la morbilidad y mortalidad, son frecuentes en ésta población.

La presentación y el grado de desnutrición se modifican según el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y la terapia antineoplásica administrada al paciente. Por lo tanto, valorar eficazmente el estado de nutrición e iniciar un apoyo nutricional especializado basado en la fisiopatología neoplásica específica del paciente es vital para su manejo clínico integral.

Estudiar cuáles son las estrategias nutricionales eficaces y conocer las que están en estudio es de gran importancia para el médico especialista en el ámbito de la nutrición.

## **III. OBJETIVOS**

- Conocer a profundidad la etiología y fisiopatología del proceso de caquexia tumoral en el paciente oncológico, así como los métodos de valoración nutricional disponibles en éste grupo de pacientes.
- Revisar las estrategias terapéuticas nutricionales actuales en el manejo del síndrome de caquexia-anorexia tumoral.

## **IV. METODOLOGÍA**

Se revisaron los artículos en el buscador MD Consult relacionados con las palabras: caquexia, tumoral, neoplásica, síndrome anorexia-caquexia. De los artículos obtenidos, así como de algunas guías internacionales conocidas de las asociaciones ASPEN, ESPEN, y de libros con prestigio en el ámbito nutricional, se efectuó una amplia revisión del tema "Caquexia tumoral", incluyendo definición, datos epidemiológicos, métodos de valoración nutricional, etiología, fisiopatología, estrategias terapéuticas, recomendaciones nutricionales por tipo de cáncer y nutrición en el paciente paliativo. Información con la cual, se realizó una discusión de las Estrategias Nutricionales de la Caquexia Tumoral.

## V. REVISIÓN DE CAQUEXIA TUMORAL

### 1. DEFINICIÓN

El término caquexia procede etimológicamente del griego *kakos* (malo) y *hexis* (estado), y se halla presente en distintas enfermedades tales como el cáncer, VIH-SIDA, falla renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, entre otras. (4,8)

Se entiende por caquexia la pérdida acelerada de masa muscular esquelética en el contexto de una respuesta inflamatoria crónica relacionada con condiciones neoplásicas o inflamatorias, que llevan a una respuesta de fase aguda, y en las que el aporte de alimentos no es capaz de revertir los cambios en el estado nutricional.

La caquexia se diferencia de la privación alimentaria, tras un ayuno prolongado, por ejemplo, en que esta última existe una deficiencia calórica pura, en la que el organismo se adapta metabólicamente, conservando la masa corporal mediante el incremento del metabolismo de las grasas. En privación alimentaria, al contrario que en la caquexia, el aporte de alimentos es capaz de revertir los cambios del estado nutricional. (6,7)

En el paciente con cáncer, la caquexia implica un síndrome complejo de pérdida de peso involuntaria con emaciación, causado por una serie de alteraciones metabólicas resultantes de la conjunción de factores humorales (lipolíticos, proteolíticos) y de respuesta inmune (citoquinas) en el contexto de un cáncer avanzado. Frente a esta llamada "caquexia tumoral primaria", la "caquexia tumoral secundaria" es la consecuencia de todos aquellos trastornos relacionados con el tumor o su tratamiento y que dan lugar a fenómenos de malabsorción o de daño del tracto gastrointestinal, y que son responsables de un fenómeno de privación alimentaria, que en muchos casos de enfermedad neoplásica se entremezcla con el fenómeno de caquexia primaria. (3, 6, 7, 9, 10)

La anorexia se define como la pérdida de deseo de comer y está mediada, al igual que la caquexia, por citocinas y factores derivados de tumores. (12) La disminución de la ingestión de alimentos y la profunda pérdida de tejido adiposo y esquelético que ocurren en el síndrome anorexia-caquexia producen hipoalbuminemia y astenia que, junto con la anemia, limitan la actividad física y, consecuentemente, inhiben la síntesis de proteínas. (12,13)

#### a. Síndrome de Caquexia-Anorexia

Desde el punto de vista clínico, la caquexia tumoral constituye un síndrome complejo caracterizado por una pérdida de peso crónica, progresiva e involuntaria que responde parcialmente a terapia nutricional. Es una constelación de síntomas; (anorexia, astenia, saciedad temprana, náuseas, fatiga, malestar general), signos; (cambios en la imagen corporal, pérdida de masa muscular y tejido adiposo, reducción de la ingesta calórica) y de alteraciones biológicas (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hiperlactacidemia, hipoalbuminemia, anemia). Esta complejidad le confiere un rasgo de importancia clínica añadido si se tiene en cuenta, que al manifestarse en el contexto de una enfermedad neoplásica avanzada, existen además numerosas manifestaciones de la misma, como dolor, disnea, alteraciones cognitivas, etc. (4,6,8,9)

## b. Criterios Diagnósticos

Recientemente un grupo de consenso de expertos (Cachexia Consensus Conference, Washington 2008) ha propuesto una definición que comprende los siguientes criterios diagnósticos; Ver Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Caquexia**

<b>Criterio Mayor</b>	<b>Criterios Menores</b>
Pérdida de peso $\geq$ 5% en los últimos 12 meses	Disminución de fuerza muscular
	Astenia
	Disminución del Índice de Masa Corporal
	Aumento de los marcadores inflamatorios (IL-6)
	Anemia (Hb < 12 g/dl)
	Hipoalbuminemia (albúmina <3.2 g/dl)
Para el diagnóstico de caquexia es necesario un criterio mayor asociado al menos a 3 criterios menores.	

Tomado de: Tuca Rodríguez Albert, Calsina-Berna Agnés, González-Barboteo Jesús, Gómez.Batiste, Alentorn Xavier. Caquexia en cáncer. Med Clin. 2010. 135 (12) 568-572.

## 2. PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

El cáncer es un problema mayor de salud pública, con una incidencia de más de 1.3 millones de casos por año en los Estados Unidos. Alrededor de 43% de hombres y 39% de las mujeres serán diagnosticados con algún tipo de cáncer durante sus vidas. (1)

La prevalencia global de caquexia paraneoplásica oscila entre el 40% en los enfermos en fase diagnóstica y el 70 a 80% en la fase avanzada de la enfermedad. (4,14,15). La prevalencia de caquexia según el origen tumoral primario es del 83 al 85% en neoplasias pancreáticas y gástricas: del 54-60% en neoplasias de pulmón, próstata y colon, y del 32 al 48% en neoplasias de mama, sarcomas, linfomas y leucemias. La supervivencia en cáncer de estómago, páncreas, próstata, colon y mama de los enfermos que presentan criterios de caquexia es significativamente inferior a la de los que no la presentan. La caquexia puede ser la causa directa del fallecimiento del enfermo en más del 20% de éstos casos. (4, 8, 16,17).

La disminución de la sobrevida del paciente con síndrome de caquexia-anorexia asociado al cáncer ha sido claramente demostrada hace ya varios años, cuando Dewys y cols, analizando varios ensayos clínicos en cáncer que incluían un total de 3047 pacientes, hallaron que una pérdida de peso mayor al 5% en los 6 meses precedentes se asociaba a menor sobrevida en relación a aquellos pacientes que no habían perdido más del 5% de peso corporal. (8, 18) Ver Tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer**

Tabla 2. Frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según tipo de tumor					
Tumor	Pérdida de peso en los 6 meses previos (%)				
	# enf.	1-5%	5-10%	> 10%	Total
Ca. Gástrico	317	21%	31%	33%	85%
Ca. Páncreas	111	29%	28%	26%	83%
Ca Pulmón no Micro	590	25%	21%	15%	61%
Ca. Pulmón Microc.	436	23%	20%	14%	57%
Ca. Próstata	78	28%	18%	10%	56%
Ca. Colon	307	26%	14%	14%	54%
LNH alto grado	311	20%	13%	15%	48%
Sarcomas	189	21%	11%	7%	39%
L. ag no linfoblástica	129	27%	8%	4%	39%
Ca. Mama	289	22%	8%	6%	36%
LNH bajo grado	290	14%	8%	10%	10%

Tomado de: De Wys WD, Begg C., Iavin PT, Band PR, Bennett JM et. Al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. 1980; 69: 491-497.

La desnutrición repercute en el curso de la enfermedad, aumentando la morbilidad y mortalidad, ya que provoca, por ejemplo, pérdida de masa muscular, inmunodeficiencia, alteración en la cicatrización de los tejidos, y una menor respuesta y tolerancia a los tratamientos, lo que supone una peor calidad de vida y una menor supervivencia. (19)

### 3. VALORACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación del estado nutricional debe realizarse en el momento del diagnóstico para identificar precozmente al paciente con malnutrición.

ESPEN recomienda hacer una valoración nutricional a todo paciente diagnosticado con cáncer y dicha valoración debe ser repetida en cada visita al médico, lo anterior con la intención de iniciar una terapia nutricional temprana para evitar cambios nutricios importantes. (Recomendación Grado C)

#### a. Historia Clínica y Exploración Física

La historia clínica y la exploración física son muy importantes en la evaluación del estado nutricional del paciente. El interrogatorio puede evidenciar el grado de pérdida de peso (>10% del peso corporal en 3 meses sugiere desnutrición), signos o síntomas de malabsorción, alergias alimentarias, náuseas, vómitos, disfagia, medicación actual, consumo de alcohol, aversiones alimentarias. Durante la exploración física, se debe analizar la piel (seca, atrófica), buscar datos de queilitis, glositis u otros síntomas de deficiencias vitamínicas, pérdida de masa y fuerza musculares, edema.(3, 19)

b. Métodos de Cribado

Son el primer paso en la valoración nutricional a aplicar a todos los pacientes oncológicos para detectar el riesgo de desnutrición y prevenir el inicio o la progresión de la misma. En general se recomienda el MST (Malnutrition Screening Tool). Ver Tabla 3.

**Tabla 3. Malnutrition Screening Tool**

Malnutrition Screening Tool (MST)	
¿Ha perdido peso recientemente de forma involuntaria?	Puntos
No	0
No estoy seguro	2
Sí he perdido peso	
De 1 a 5 kg	1
De 6 a 10 kg	2
De 11 a 15 kg	3
Más de 15 kg	4
No sé cuanto	2
¿Come mal por disminución del apetito?	
No	0
Si	1
<b>Total</b>	
<b>&gt; 2 paciente en riesgo de desnutrición.</b>	

Además hay que considerar el tipo de tratamiento que se va a aplicar, ya que conlleva, según el tipo, mayor o menor riesgo nutricional. Ver Tabla 4.

**Tabla 4. Clasificación de los tratamientos oncológicos según su riesgo nutricional**

<b>Tabla 4. Tratamientos oncológicos según su riesgo nutricional</b>
<b>Terapia de Bajo Riesgo Nutricional</b>
Radioterapia de mama, SNC, ósea, muscular
Monoquimioterapia a base de MTX, 5-FU, bolo, capecitabina
Cirugía menor paliativa
<b>Terapia de Riesgo Nutricional Moderado</b>
Radioterapia pélvica y torácica
Poliquimioterapia, cisplatino, antraciclinas, taxanos, 5-FU en infusión continua
Ciclofosfamida, irinotecán
Cirugía Colorrectal
<b>Terapia de Riesgo Nutricional Elevado</b>
Radioterapia de Cabeza y Cuello, esófago, abdomen superior
Radioquimioterapia concomitante de cabeza y cuello, pulmón, Pelvis
Irrradiación corporal total, trasplante de médula ósea
Cirugía oncológica de cabeza y cuello y aparato digestivo.

Tomado de: Prieto Ríos, B., Martínez-Amores Martínez B., et al. Tratamiento de la deficiencia nutricional del paciente oncológico. Medicine. 2009; 10 (24); 1625-1628

### c. Métodos Antropométricos

Basados en el peso y la talla del sujeto. Fundamentalmente se utiliza el índice de masa corporal del sujeto. Se consideran valores normales del IMC entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>, un IMC por debajo de 20 kg/m<sup>2</sup> se considera criterio de desnutrición (4, 20, 21)

Es muy importante valorar también el cambio de peso que se ha producido con respecto al habitual. Se valora con la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida de peso} = \text{peso habitual} - \text{peso actual} \times 100 / \text{peso habitual}.$$

Si la pérdida de peso calculada de esta forma es mayor del 10%, producida de forma involuntaria en un período inferior a 6 meses se considera criterio de desnutrición.

La medida de pliegues cutáneos y de la circunferencia muscular del brazo es sobre todo útil para valorar la evolución, pudiendo verse afectados por la presencia de edemas. (20, 21)

### d. Métodos Analíticos

Se basan en la determinación de valores plasmáticos de algunas proteínas de síntesis hepática para evaluar el compartimento proteico visceral. Estos valores pueden estar afectados por otras situaciones además de por el estado nutricional.

Albumina. Es una proteína de vida media larga (aproximadamente 18 días), por lo que es poco sensible a cambios recientes en el estado nutricional. Además se puede encontrar disminuida en el contexto de enfermedad hepática, síndrome nefrótico o enteropatías pierde-proteínas sin que exista un déficit nutricional asociado. Es el mejor índice de laboratorio para valorar el estado nutricional. En general se considera que si la albúmina sérica se encuentra por debajo de 3.4 g/dl se espera una mayor morbilidad y mortalidad. Un nivel de albúmina por debajo de 3.0 g/dl indica depleción visceral proteica importante. (3, 4, 19, 20, 21)

Prealbumina. Es más sensible para detectar cambios nutricionales recientes, ya que se trata de una proteína de vida media corta (2 días), por lo que es útil también para valorar la respuesta al tratamiento nutricional. Esta proteína puede hallarse disminuida en situaciones de infección, traumatismo o cirugías, y aumentada en casos de insuficiencia renal. (4, 20,21)

Transferrina. De vida media intermedia entre las dos anteriores es útil para el seguimiento de los pacientes. Sus valores pueden verse alterados en caso de cambios en el metabolismo del hierro, y disminuye en infecciones y en insuficiencia renal. (20,21)

### e. Métodos globales de valoración del estado nutricional

La valoración global subjetiva es un instrumento de evaluación del estado nutricional que comprende aspectos antropométricos, síntomas y signos clínicos, estimación de estado funcional y valores biológicos (albúmina). Actualmente, la valoración

global subjetiva está validada en enfermos oncológicos y se considera el mejor instrumento indicador del riesgo de desnutrición en éstos enfermos. (4, 20,21) Ver Tabla 5.

A pesar de que se han desarrollado múltiples instrumentos clínicos de diagnóstico y de clasificación de la intensidad de la caquexia en cáncer (Functional Assessment of Anorexia and Cachexia Therapy shortened 12-question, Functional Assessment Anorexia/Cachexia Therapy Questionnaire FAACT, Simplified Cachexia questionnaires, Screening nutritional status in oncology SCRINIO, European Association Palliative Care EAPC), algunos autores indican que es necesaria una mayor evidencia científica con el objetivo de generar un consenso más consistente. (4, 22, 23).

**Tabla 5. Valoración Global Subjetiva**

Dato clínico	VALORACION GLOBAL SUBJETIVA		
	A	B	C
Pérdida de peso	<5%	5-10%	>10%
Alimentación	Normal	Deterioro leve-moderado	Deterioro grave
Impedimentos para ingesta	No	Leves-moderados	Graves
Deterioro de actividad	No	Leve-moderado	Grave
Edad	< 65	> 65	> 65
Ulceras por presión	No	No	Si
Fiebre/Corticoides	No	Leve-moderado	Elevada
Tratamiento antineoplásico	Bajo riesgo	Medio riesgo	Alto riesgo
Pérdida adiposa	No	Leve-moderada	Elevada
Pérdida muscular	No	Leves-moderados	Elevada
Edemas/Ascitis	No	Leves-moderados	Importantes
Albúmina (previa a tratamiento)	>3.5	3 -3.5	< 3
Prealbúmina (tras el tratamiento)	>18	15-18	<15

**Valoración global A: Buen estado nutricional;  
B: malnutrición moderada o riesgo de malnutrición;  
C: malnutrición grave.**

Tomado de: Prieto Ríos, B., Martínez-Amores Martínez B., et al. Tratamiento de la deficiencia nutricional del paciente oncológico. Medicine. 2009; 10 (24); 1625-1628.

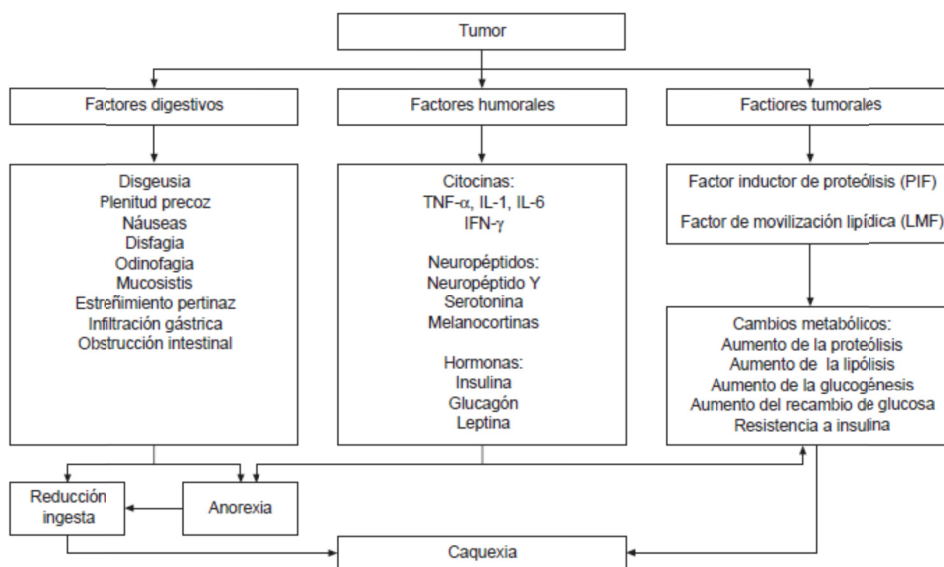
#### 4. FACTORES ETIOLÓGICOS Y SU FISIOPATOLOGÍA EN LA CAQUEXIA TUMORAL

El origen de la pérdida de peso y de desnutrición en pacientes con cáncer es multifactorial. La ingesta alimentaria y la absorción están comprometidas a consecuencia del tumor o de los efectos secundarios del tratamiento, además existen alteraciones metabólicas inducidas por el cáncer, esto en conjunto llevan al paciente a una desnutrición profunda que acompaña al proceso maligno. Para iniciar una terapia nutricional, éstas alteraciones deben tenerse en mente. La provisión de nutrientes puede no ser suficiente para revertir el proceso de desnutrición en el paciente oncológico, ya que solo suministra sustratos pero no modifica la ineficiente utilización de los mismos. (1, 11, 24) A continuación se describen los distintos factores que llevan al paciente oncológico a la desnutrición. Ver Figura 1.

### a. Alteraciones metabólicas

El cáncer induce alteraciones celulares y metabólicas extensas que afectan a carbohidratos, proteínas, lípidos, minerales, vitaminas y hormonas. Actualmente se empieza a entender el rol de las citocinas y otros mediadores inflamatorios inducidos por la enfermedad neoplásica. El efecto final es un estado de desgaste e ineficiencia metabólica que contribuye a la pérdida de peso y a la desnutrición.

**Figura 1. Fisiopatología de la Caquexia Neoplásica**



Tomado de: Tuca Rodríguez Albert, Calsina-Berna Agnés, González-Barboteo Jesús, Gómez.Batiste Alentorn Xavier. Caquexia en cáncer. Med Clin. 2010. 135 (12) 568-572.

### i. Gasto Energético y Requerimientos Nutricionales

La hipótesis que explica que un gasto energético aumentado lleva a la pérdida de peso en el paciente oncológico fue expuesta en estudios iniciales. Sin embargo, observaciones posteriores han demostrado que el efecto del cáncer en el gasto energético es variable y complejo.

El gasto energético en reposo (GER) puede mantenerse igual, incrementado o disminuido en relación al gasto energético predicho. Por lo tanto, el gasto energético en un paciente con cáncer debe asumirse como normal a menos que se demuestre lo contrario. En alrededor del 25% de los pacientes con cáncer el GER medido por calorimetría indirecta se encontró más del 10% aumentado, en otro 25% más del 10% disminuido. (1, 9)



En la experiencia de la Universidad de Gothenburg, se encontró que en aproximadamente el 50% de todos los pacientes oncológicos con pérdida de peso estaban hipermetabólicos cuando se compararon con sujetos de la misma constitución, edad y actividad física. Además concluyeron que el hipermetabolismo y la pérdida de peso no se compensaron con un aumento en la ingesta alimentaria. (25) Se ha identificado cierta variabilidad dependiendo del tipo de cáncer. Algunos autores reportan GER normal en pacientes con cáncer gástrico y colorectal, y un GER aumentado en pacientes con cáncer pancreático y pulmonar, probablemente esto venga relacionada a una respuesta inflamatoria sistémica en los últimos. Si consideramos al gasto energético total (GET) que incluye el GER y el gasto por actividad física, está generalmente disminuido en pacientes con cáncer avanzado cuando se compara con individuos sanos. Estudios actuales demuestran que GET para pacientes con leucemia y peso estable y para pacientes con cáncer gastrointestinal perdedores de peso el requerimiento energético es de aproximadamente 24 y 28 kcal/kg/día respectivamente. (9)

En general se propone administrar un aporte calórico del 130% del gasto energético en reposo cuando el porcentaje del peso ideal está entre el 90 y el 120%, subiendo las calorías al 150% si el peso ideal es inferior al 90%, todo ello con un control posterior para modificarlo según la evolución. En la bibliografía se habla, por lo general de aportes amplios, de 30 a 40 kcal/kg/día, según el estado nutricional previo del paciente.

Con respecto al aporte proteico, debido a que la principal prioridad del soporte nutricional es la preservación o la repleción de la masa magra, debe ser amplio, teniendo prioridad sobre el aporte calórico cuando es preciso limitar mucho el volumen de la infusión. Se ha recomendado, que en los casos en que la masa magra corporal está bien conservada se aporten 1 a 1.5 gr/kg/día y si hay depleción proteica, se aumente de 1.5 a 2 gr/kg/día, aunque está demostrado que por encima de 1.6 o 1.7 gr/kg/día no se mejora la síntesis proteica y pueden aparecer complicaciones metabólicas.

ESPEN (9) recomienda un aporte calórico de 20 a 25 kcal/kg/día en pacientes oncológicos en reposo y de 25 a 30 kcal/kg/día en pacientes ambulatorios.

Con respecto a las necesidades de micronutrientes, suelen ser similares a las de cualquier otro enfermo y, aunque se han descrito alteraciones específicas de algunos de ellos (selenio, cobre), éstas no son bien conocidas, por lo que no se pueden hacer recomendaciones al respecto. Sin embargo, hay que recordar, que algunos quimioterápicos se asocian a deficiencias o alteraciones del metabolismo de determinados micronutrientes, por ejemplo, el 5-fluoracilo se asocia con déficit de B1; el cisplatino con aumento de la excreción urinaria de cationes bivalentes (Mg), mientras que el metotrexate ejerce una inhibición del folato. Ello obliga, en estos casos, a administrar suplementos de éstos micronutrientes. (1)

## ii. Alteraciones en el Metabolismo de Macronutrientes

### **Alteraciones en el Metabolismo de los Carbohidratos:**

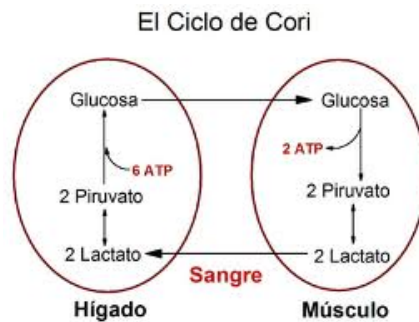
Se observa frecuentemente intolerancia a la glucosa en los pacientes con cáncer. Los factores que contribuyen a la intolerancia a la glucosa e hiperglicemia incluyen; una producción endógena aumentada, incremento en la resistencia a la insulina (endógena y

exógena), y probablemente una liberación inadecuada de insulina. Existe un aumento en la secreción del cortisol, que contribuye a una disminución de la concentración de insulina; como resultado el recambio de glucosa y la gluconeogénesis aumentan. Pueden existir otros factores inespecíficos como; pérdida de peso, reposo en cama y sepsis. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa observados en pacientes con cáncer contrastan con las alteraciones compensatorias vistos en pacientes en ayuno. En el ayuno simple, la pérdida de peso está asociada a una reducción en el recambio de la glucosa, mientras que en los pacientes con cáncer la pérdida de peso está acompañada por un aumento en el recambio de la glucosa. La tasa de recambio de glucosa aumenta en cuanto progresa la enfermedad neoplásica. En pacientes en quienes se ha realizado resección curativa del cáncer, el recambio de glucosa disminuyó significativamente.

Se han realizado estudios con pacientes en estadios tempranos y tardíos de enfermedad neoplásica, en éstos pacientes la infusión de glucosa suprimió parcialmente la producción endógena de glucosa en un 76 y 69% respectivamente, mientras que en individuos sanos, la producción endógena de glucosa fue prácticamente suprimida (94% de los pacientes). Este fenómeno contribuye a la dificultad de lograr un aumento de peso en pacientes con cáncer activo incluso cuando se administra un adecuado aporte calórico. (1, 2, 4, 9, 16, 24)

El aumento en ciclos metabólicos con alto de gasto de energía, como el Ciclo de Cori (Ver figura 2), contribuyen al metabolismo alterado de la glucosa en pacientes con cáncer. En el ciclo de Cori, el lactato formado por la oxidación de la glucosa en el músculo y eritrocitos es transportada al hígado y riñón, en donde se vuelve a convertir en glucosa. En éste proceso hay una pérdida neta de 4 ATPs por cada paso por el Ciclo de Cori. Si la glucólisis anaerobia por las células tumorales con la consecuente liberación de lactato es sustancial, entonces una gran cantidad de energía se gasta en éste ciclo. Estudios iniciales notaron un incremento en la actividad del Ciclo de Cori en pacientes con enfermedad metastásica y pérdida de peso pero no en pacientes con cáncer y peso estable. Estudios más recientes demuestran que el incremento en la actividad del ciclo de cori tiene un rol menor en cuanto a las alteraciones del metabolismo de la glucosa. (1,2,4,9,16,24)

**Figura 2. Ciclo de Cori**



### Alteraciones en el Metabolismo Proteico:

En el ayuno simple, el catabolismo proteico disminuye gradualmente para preservar la masa magra. Este proceso adaptativo está frecuentemente perdido en pacientes con cáncer. La tasa de recambio proteico corporal y la tasa catabólica aumentan a medida que progresa la etapa de la enfermedad neoplásica y a medida que se agudiza la pérdida de peso.

El recambio proteico incrementado resulta de una síntesis hepática aumentada, un aumento en la degradación de proteínas musculares y una síntesis proteica alterada. Es decir, hay un aumento progresivo del metabolismo proteico en la enfermedad neoplásica que no se produce de la misma manera en todos los tejidos. Así hay una marcada disminución de la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, lo que proporciona aminoácidos que van a ser utilizados por el hígado para la síntesis de proteínas de fase aguda, que son consumidas por el tumor para su proliferación, mientras que la síntesis de proteínas funcionales como la albúmina y la transferrina en el hígado está disminuida. (19). Estas alteraciones no revierten con la administración de alimentación parenteral. El tamaño hepático está respetado, probablemente secundario a transferencia de nitrógeno a dicho órgano. En los pacientes con cáncer y una pérdida ponderal significativa se encuentra una marcada pérdida de masa magra esquelética, mientras que el porcentaje de masa magra no muscular (proteína visceral) aumenta de manera importante. (1,2,4,13)

Por lo menos se han identificado 3 mecanismos o vías diferentes relacionadas con el aumento de la proteólisis en pacientes con caquexia tumoral. Una de éstas vías es la proteólisis lisosomal ATP dependiente, otra es la de las proteasas dependientes de calcio y la última y más importante es la vía del sistema de proteasoma-ubiquitina.

*Sistema Proteolítico dependiente de calcio.* Las calpaínas o proteinasas neutras activadas por calcio (CANPs) son proenzimas reguladas, al menos in vitro, por su unión al calcio y modificaciones autoproteolíticas. Además, la identificación de dos proteínas reguladoras, un inhibidor y un estimulador, indica que éstas proteasas forman parte de un complejo sistema proteolítico ampliamente distribuido entre las células eucariontes. Las calpaínas son enzimas intracelulares, la mayoría de las cuales son citosólicas, y entre un 7 y un 30% están asociadas a estructuras de membrana. La actividad de las calpaínas ha sido estudiada en diferentes patologías musculares; en este sentido, se han encontrado elevados niveles de calpaínas en músculo cardíaco asociados a cardiomiopatías y a hipertensión. (1, 26)

*Sistema Proteolítico dependiente de ATP y Ubiquitina.* La ubiquitina se encuentra implicada en un listado casi inacabable de procesos celulares. Es una proteína de 76 aminoácidos que se encuentra tanto en forma libre como unida a una gran variedad de proteínas citoplasmáticas, nucleares y de membrana. Tiene una gran estabilidad frente a cambios de temperatura y pH, así como una gran resistencia a la degradación proteica aún manteniendo un estrecho contacto con las proteasas de su sistema. Se ha postulado que el sistema proteolítico dependiente de ubiquitina sería una de las principales vías por la cual se degradarían selectivamente las proteínas intracelulares. Todas las funciones celulares en las que participa las realiza a través de su asociación a un complejo sistema multienzimático ("sistema de la ubiquitina" o "sistema ubiquitina/ATP-dependiente), que se encarga de unir o desunir moléculas de ubiquitina a una gran variedad de substratos proteicos. Se ha demostrado que la ubiquitinización juega un importante papel en el metabolismo de tres tipos de macromoléculas; proteínas, RNA y DNA.

La ubiquitina tiene una conformación globular compacta, constituida por cinco láminas  $\beta$  y una hélice  $\alpha$ , uno de los puntos más característicos de la estructura de la ubiquitina es que su extremo C-terminal, sobresale de la estructura globular formando un apéndice de gran movilidad. A través de este extremo interactúa con las enzimas de su sistema (E1, E2, E3) así como con las proteínas diana.

En la célula, la ubiquitina se puede encontrar libre o bien conjugada mediante una unión covalente entre su extremo C-terminal y el grupo  $\epsilon$ -amino de los residuos de lisina de las proteínas. Para que tenga lugar la degradación de proteínas por este sistema, es necesaria la unión covalente de la ubiquitina a los sustratos proteolíticos. Las proteínas conjugadas con múltiples ubiquitinas son las que tienen una mayor probabilidad de ser degradadas por este sistema. La conjugación de la ubiquitina a los sustratos proteicos es un proceso que tiene lugar en sucesivas reacciones en las que están implicados diferentes enzimas del sistema de la ubiquitina y que requiere la presencia de ATP. (1, 11, 16, 26)

Las proteínas ubiquitinizadas pueden ser degradadas por el llamado complejo proteasoma 26S dependiente de ATP, o bien la ubiquitina puede liberarse de la proteína diana por acción de ciertas hidrolasas, con lo que se generaría ubiquitina libre, que podría ser reutilizada, estas hidrolasas también son necesarias para la conjugación reversible de proteínas con ubiquitina, para eliminar ubiquitina de las proteínas conjugadas "incorrectamente". El proteasoma 26S está presente en citoplasma y núcleo, lo que sugiere que este sistema proteolítico controla tanto las proteínas citosólicas como las nucleares. Existen 3 vías principales por las cuales una proteína que ha de ser degradada es reconocida y ubiquitinizada: 1) que esté mal plegada o presente daños en su estructura; 2) que sea ubiquitinizada en función de las señales que presente, es decir, que esté programada genéticamente; o 3) que sufra modificaciones inducibles como la fosforilación. (1, 4, 11, 13, 16, 19, 26)

El desgaste muscular que se produce en situaciones caquéticas tales como el cáncer, las infecciones crónicas o los traumatismos, parece estar relacionado con un aumento en la degradación de proteínas, sin apenas cambios en el patrón de síntesis, lo que lleva a la aparición de un claro balance nitrogenado negativo a nivel del tejido muscular. La aparente selectividad del sistema dependiente de ubiquitina lo hace un candidato considerable para explicar el desgaste muscular. García-Martínez y cols., han determinado un aumento en las proteínas conjugadas a la ubiquitina en ratas con cáncer hepático. (27) Bossola demostró un incremento en la expresión del mRNA de la ubiquitina, así como este parámetro no se correlaciona con el estado nutricional del paciente, y que la activación de la expresión de ubiquitina precede a los síntomas clínicos de la caquexia. (28)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tiene un papel muy importante en la activación del sistema ubiquitina. Anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  revierten el incremento de los niveles de expresión de la ubiquitina. Otras citocinas como el interferon gamma (INF- $\gamma$ ) y la interleucina 1 (IL-1) producen un incremento de la expresión de los genes de la ubiquitina.

El tratamiento efectivo contra el cáncer ha demostrado reversibilidad en la proteólisis del músculo esquelético mediado por el sistema proteolítico ubiquitina dependiente. (1, 26)

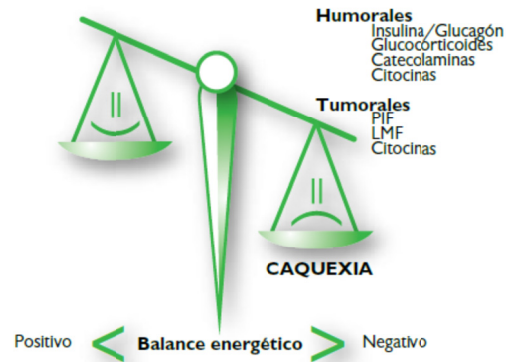
### **Alteraciones en el Metabolismo Lipídico:**

La depleción del tejido adiposo y de las reservas lipídicas es común en pacientes con caquexia tumoral. La anorexia relacionada al cáncer y las alteraciones digestivas que llevan a una ingesta alimentaria alterada contribuyen a ésta pérdida de tejido graso. Hay

una disminución de lipogénesis y un aumento de la lipólisis. Algunas de las causas propuestas del aumento de lipólisis son; 1) ingesta alimentaria disminuida, 2) estrés metabólico relacionado a la enfermedad con estimulación medular adrenal y la consecuente elevación de catecolaminas circulantes; lo que lleva a resistencia a la insulina, y una actividad disminuida de la lipoprotein lipasa, 3) liberación de factores lipolíticos producidos por el tumor o por células mieloides. Uno de éstos factores es el factor movilizador de lípidos (LMF, Lipid-mobilizing factor), glucoproteína que estimula la movilización de grasa de los adipocitos. El tejido tumoral genera poca energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos utilizando la glucosa como principal sustrato energético. (1, 16, 19)

### iii. Factores Tumorales

Aunque la desnutrición y la competencia metabólica que se establecen entre el tumor y el huésped están implicadas en la caquexia, se han de tener en cuenta diferentes factores circulantes liberados por el tumor directamente y/o generados por la reacción del huésped frente al tumor, y que desarrollan un papel crucial. Algunos de los efectos sistémicos que se observan en individuos con cáncer han sido atribuidos a factores lipolíticos y proteolíticos circulantes producidos o inducidos por el tumor. Además, el estado hormonal del huésped puede tener un papel importante, ya que se han descrito niveles elevados de hormonas catabólicas, niveles bajos de insulina y resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como ya se menciono anteriormente en éste trabajo. Ver figura 1 y 3.



Recientemente, dos glicoproteínas; el Factor Inductor de Proteólisis (PIF, Proteolysis-inducing factor) y el Factor Movilizador Lipídico (LMF; Lipid Mobilizing Factor), han sido asociadas como importantes medidores en caquexia tumoral.

**Factor Inductor de Proteólisis (PIF).** Es una glicoproteína producida por células tumorales y su expresión correlaciona directamente con la severidad de la pérdida de peso en pacientes con cáncer. En modelos animales, la infusión del PIF produce una pérdida de peso y músculo esquelético junto con una expresión incrementada de la vía de proteasoma-ubiquitina. Este descubrimiento sugiere que el efecto primario del PIF es incrementar la proteólisis vía ubiquitina. El PIF tiene otros efectos, también aumenta la

expresión de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6. Uno de los mecanismos mediante el cual los EPA afectan al cáncer es regulando a la baja el PIF con la subsecuente disminución de la expresión del sistema proteolítico proteasoma-ubiquitina. (1,16).

**Factor Movilizador de Lípidos (LMF).** Glicoproteína producida por células tumorales que lleva a un incremento en la lipólisis y en la oxidación de la glucosa. Estudios en animales demuestran que el LMF causa pérdida de peso (específicamente de masa grasa) independientemente de la ingesta alimentaria. La actividad del LMF cuantificada en orina y en suero de pacientes con cáncer correlaciona con la intensidad de la pérdida de peso y con la carga tumoral. Algunos estudios sugieren que el LMF protege a las células tumorales de la toxicidad por radicales libres, haciendo a la enfermedad neoplásica menos responsiva a ciertos agentes quimioterapéuticos. (1, 2, 11, 16)

#### iv. Factores Humorales

Las citocinas proinflamatorias son moléculas proteicas sintetizadas y liberadas por linfocitos y monocitos periféricos, así como por neuronas y células de la glía en el sistema nervioso central. La producción y liberación de citocinas específicas generalmente está regulada por niveles de otras citocinas (cascada), por lo tanto el efecto metabólico de una sola citocina es difícil de distinguir del efecto de otras. Ver Figura 1.

**Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).** El TNF- $\alpha$  fue identificado en 1985 como una proteína sérica presente en animales tratados con endotoxina y que era capaz de inducir necrosis hemorrágica en tumores experimentales, viéndose poco después que era también la molécula responsable del síndrome de la caquexia asociada a infección crónica, por lo que también fue bautizada como caquectina. (29) El TNF- $\alpha$  es un factor pleiotrópico, con variados efectos sobre el crecimiento celular, angiogénesis, citotoxicidad, inflamación e inmunomodulación. Es sintetizado principalmente por los macrófagos en respuesta a distintos estímulos invasivos. (1, 16)

Los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  están aumentados en más de la mitad de los pacientes con infecciones parasitarias (malaria, leishmaniasis) y con septicemia, situaciones que están asociadas a una fuerte caquexia, y que en este último caso sería atribuible a los elevados niveles de endotoxina (lipopolisacárido), componente bacteriano cuya administración a individuos sanos produce un aumento en los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ . Las concentraciones circulantes de TNF- $\alpha$  en pacientes cancerosos son más variables, con niveles en 50% de los pacientes estudiados. En modelos experimentales la situación es similar, es decir, proporcionan resultados controvertidos. La explicación a estos resultados contradictorios puede atribuirse a las diferencias entre las diferentes metodologías utilizadas, a la corta vida media del TNF- $\alpha$  in vivo, o a la producción parácrina de la citoquina.

Por otra parte, los efectos metabólicos inducidos por la administración del TNF- $\alpha$  son similares a los observados en situaciones de caquexia. EL TNF- $\alpha$  disminuye los niveles de mRNA y la actividad de la LPL en el tejido adiposo. También se ha visto que el TNF- $\alpha$  aumenta la lipólisis; la hipertrigliceridemia inducida por dicha citocina puede ser debida también a una mayor lipogénesis hepática y la correspondiente producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El TNF- $\alpha$  también inhibe el transporte de glucosa en los adipocitos (y por lo tanto su disponibilidad como sustrato lipogénico). (1, 16, 30)

Existen asimismo numerosas evidencias experimentales a favor de un papel del TNF- $\alpha$  en la pérdida de proteína muscular. La administración crónica de ésta citocina provoca una disminución de la proteína corporal, especialmente en el músculo esquelético, y también aumenta la tasa de degradación proteica tanto in vivo como in vitro; fenómeno asociado a una activación del sistema proteolítico dependiente de ATP y ubiquitina. Por otra parte, el tratamiento con anticuerpos anti TNF- $\alpha$  es capaz de revertir en gran medida los cambios atribuibles al estado caquéctico. También se ha asociado el TNF- $\alpha$  a situaciones de resistencia a la insulina. (1, 9, 16, 30)

**Interleucina 6 (IL-6).** La interleucina 6 está relacionada con muchos procesos incluidos inflamación, sepsis, hematopoyesis y regeneración neuronal y hepática. Su rol en la caquexia tumoral ha sido bien demostrada en modelos animales. Los niveles de IL-6 correlacionan con el grado de caquexia y disminuyen con la resección tumoral. El bloqueo de los efectos de la IL-6 con anticuerpos monoclonales suprime el desarrollo de caquexia tumoral en modelos experimentales. (1, 4, 11,16)

**Interleucina 1 (IL-1).** La expresión de IL-1 correlaciona con caquexia tumoral. La infusión de IL-1 en animales produce anorexia, pérdida de peso, pérdida de depósitos periféricos de proteínas y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. El bloqueo selectivo del receptor de IL-1 disminuye el grado de caquexia tumoral independientemente de la carga tumoral. (1, 4, 11, 16)

**Interferón  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ).** El INF- $\gamma$  es un mediador en la caquexia tumoral. El bloqueo específico con anticuerpos monoclonales de dicha citocina previene o revierte el desgaste observado en modelos animales. Sin embargo, datos en estudios humanos son inconsistentes; algunos estudios demuestran una alta concentración de INF- $\gamma$  en pacientes con cáncer, mientras otros estudios demuestran lo contrario. Se han identificado efectos similares y sinérgicos del INF- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$ ; ya que puede inhibir la actividad de la lipoprotein-lipasa en adipocitos. (1, 16)

**Neuropéptidos.** El sistema nervioso central es uno de los blancos más importantes, ya sea directamente o vía segundos mensajeros de las citocinas mencionadas anteriormente. El efecto primario de éstas citocinas se encuentra en el hipotálamo, en donde afecta a mediadores del balance energético como el Neuropéptido Y (NPY), el factor liberador de Corticotropina (CFR) y melanocortinas.

El Neuropéptido Y, es un aminoácido orexigénico (estimula el apetito), que se encuentra en el hipotálamo. Niveles altos del NPY estimulan el apetito y disminuyen el gasto energético. Estos niveles aumentan en ayuno o en situaciones de demanda metabólica alta. Este mecanismo homeostático se encuentra perdido en pacientes con caquexia tumoral. Se han encontrado niveles inapropiadamente bajos del NPY en modelos animales. La interleucina 1 es uno de los mediadores clave de éste fenómeno. Infusión de IL-1 reduce drásticamente los niveles del NPY, asimismo, niveles altos de NPY contrarrestan los efectos anorexigénicos de IL-1. (1, 4)

**Factor liberador de Corticotropinas (CRF).** Es un aminoácido sintetizado en el hipotálamo. Niveles altos de CRF producen anorexia, lipólisi, y pérdida de peso vía inhibición de los efectos del neuropéptido Y. El CRF también interactúa con IL-1. IL-1 estimula la producción de CRF. El bloqueo específico de CRF con anticuerpos monoclonales atenúa los efectos caquetizantes de IL-1. (1, 4)

**Melanocortinas.** Producidas por algunos tipos de células tumorales, cuyo efecto en hipotálamo es inhibir el apetito. (1, 4)

**Leptina.** La leptina es una proteína de acción homeostática liberada por el tejido adiposo. Cuando se produce una reducción de peso disminuye la liberación de leptina, fenómeno que estimula en el sistema nervioso central la sensación de apetito. En enfermos con caquexia se sospecha que el TNF- $\alpha$  y la IL-1 interfieren en la respuesta orexigénica al descenso de la leptina. (4)

#### b. Diferencia entre Caquexia y Desnutrición

En ambos estados, desnutrición y caquexia, el paciente ha perdido peso corporal y puede encontrarse anoréxico, sin embargo, aquellos que son portadores de desnutrición muestran una tendencia a retener su masa muscular, disminuyen su gasto energético en reposo y responden muy bien al tratamiento con soporte nutricional. Por el contrario, los pacientes con caquexia tienen depleción de tejido graso y de masa muscular (con preservación de las proteínas viscerales), fracasan en la adaptación de sus requerimientos energéticos y presentan respuesta inflamatoria que los previene de obtener beneficios de la terapia de apoyo nutricional. (4, 13)

#### c. Consecuencias de la Desnutrición en el Paciente Oncológico

La desnutrición en el paciente oncológico produce una disminución de la masa muscular que conlleva una pérdida de fuerza que tiene importantes consecuencias sobre el estado funcional del individuo, pues aumenta la dependencia de cuidados por terceros y disminuye su calidad de vida. Como consecuencia de la progresiva pérdida de peso aparece la astenia y la inactividad, que contribuyen aún más a disminuir la capacidad funcional del paciente por desarrollo de atrofia muscular. También el diafragma y demás músculos respiratorios sufren atrofia e inducen un deterioro funcional respiratorio. Igualmente se producen alteraciones cardíacas en forma de disminución de la masa miocárdica y de alteraciones en las miofibrillas, con trastornos de la conducción eléctrica y deterioro funcional con disminución del gasto cardíaco (1, 11, 31).

La malnutrición energético-proteica en estos pacientes también afecta su inmunocompetencia, afectando principalmente la inmunidad celular y aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, que es una importante fuente de morbilidad en este grupo de pacientes.

La desnutrición también altera los mecanismos de cicatrización y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas tales como la dehiscencia de suturas. Tanto las complicaciones infecciosas como las derivadas de la cirugía comportan un aumento de la estancia hospitalaria, circunstancias que contribuyen a elevar los costes de los tratamientos. (32)

La desnutrición se asocia, además, a una menor respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia, o a una peor tolerancia a éstas. Las diferencias en la respuesta a la quimioterapia pueden ser el reflejo de que en los pacientes malnutridos la cinética de las células tumorales también esté lentificada, siendo entonces menos sensibles a los



agentes quimioterapéuticos. La disminución de proteínas circulantes impide un adecuado ligamiento de los fármacos a éstas, alterando sus periodos de semivida y sus características farmacocinéticas. Además reducciones del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular puede conducir a una disminución de la acción y a una mayor toxicidad de los citostáticos. Por lo tanto, al mejorar el estado nutricional en un paciente con cáncer existe una mejor tolerancia a los distintos tratamientos antineoplásicos. (11)

La desnutrición afecta la calidad de vida a través de la pérdida de fuerza muscular que origina y la sensación de debilidad y astenia acompañantes, a la vez que influye sobre la esfera psíquica, pudiendo inducir o intensificar la sintomatología depresiva. En general, al poco tiempo de iniciar un aporte nutricional adecuado el tono vital mejora y la sensación de debilidad tiende a desaparecer, lo que contribuye a mejorar la sensación de bienestar del paciente.

La pérdida de peso es un factor predictivo de mortalidad significativo e independiente en pacientes oncológicos. La depleción de proteínas corporales también está asociada a una menor supervivencia. Además, los pacientes desnutridos tienen un mayor índice de re-admisiones hospitalarias y un mayor tiempo de estancia hospitalaria. Alrededor del 4 al 23% de los pacientes con cáncer terminal mueren a causa de caquexia (9).

#### d. Consumo alimentario comprometido, alteraciones digestivas y mala absorción en el paciente oncológico.

La incapacidad para la ingesta alimentaria es la causa más significativa de desnutrición en el paciente con cáncer. Cambios en el sentido del gusto y en el apetito, aversiones alimentarias, y alteraciones del tubo gastrointestinal previenen la adecuada ingesta de calorías en pacientes con neoplasias. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes en éstos pacientes son; saciedad temprana (71%), alteraciones del gusto (60%) y anorexia (56%).

Las citocinas proinflamatorias y los neuropéptidos comentados previamente contribuyen al apetito disminuido que experimentan éstos pacientes. Los *cambios en el sentido del gusto* se presentan en alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad metastásica y se caracterizan por un mayor umbral para lo dulce (la comida sabe menos dulce), y un umbral más bajo para lo amargo. Algunos agentes quimioterapéuticos incluyendo carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracilo, y metotrexate se han asociado a cambios adversos en el sentido del gusto. La radioterapia a cabeza y cuello también se ha relacionado con cambios en el gusto, algunos de los cuales no revierten nunca. (1, 2)

Algunos de los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia y radioterapia pueden desarrollar *aversiones alimentarias* asociadas al alimento que consumieron en el tiempo que recibieron dicho tratamiento antineoplásico. El riesgo de desarrollar una aversión alimentaria es directamente proporcional al efecto emetizante del tratamiento utilizado. Se han utilizado diversas estrategias para evitar la aparición de dichas aversiones; una de ellas es utilizar un olor o sabor específico durante la administración del tratamiento, otra estrategia es la exitosa utilización de fármacos antieméticos. (1)

Alrededor del 25% de los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada desarrollan *depresión*. Esto es secundario a la combinación de factores cognitivos (diagnóstico maligno) y a cambios neurohumorales inducidos por el tumor. La depresión se relaciona con una ingesta alimentaria inadecuada, por lo que se recomienda iniciar tratamiento cuando se encuentre indicado. El paciente oncológico puede desarrollar *ansiedad* que en algunas ocasiones también compromete la ingesta alimentaria. Además la incapacidad para cocinar o preparar comidas por alteraciones físicas origina una disminución en la ingesta y un deterioro progresivo en la nutrición. (1, 11, 19)

### Alteraciones en el Tracto Gastrointestinal

Además de las alteraciones antes mencionadas, los efectos locales de las neoplasias o las complicaciones de su tratamiento pueden llevar a problemas nutricionales causados por efecto directo en el tracto gastrointestinal; obstrucción intestinal, alteraciones en la motilidad y malabsorción.

La alteración más frecuente en el tracto gastrointestinal que relaciona a las neoplasias con nutrición es la *obstrucción intestinal*. La enfermedad maligna es la causa del 26% de las oclusiones en adultos. Los tumores primarios de esófago, estómago, colon y páncreas son los más frecuentemente relacionados. Alrededor del 42% de las neoplasias de ovario presentaron en algún momento de su evolución implantes peritoneales que provoquen una obstrucción intestinal.

Las alteraciones en la *motilidad intestinal* en pacientes con cáncer pueden tener varias causas. Las neoplasias pueden inducir una destrucción mediada inmunológicamente de los plexos entéricos dando como resultado un síndrome paraneoplásico de dismotilidad; gastroparesia y pseudoobstrucción intestinal. Las resecciones tumorales se asocian frecuentemente a íleo postquirúrgico. La radioterapia puede causar alteraciones agudas y crónicas en la motilidad intestinal. Finalmente algunos agentes de quimioterapia y otros medicamentos (narcóticos) tienen efectos adversos en la motilidad. En general la severidad de la dismotilidad es proporcional al grado de desnutrición. (1, 2, 11, 19, 21)

Algunos pacientes con cáncer pueden presentar datos de *malabsorción*. Algunos estudios revelan que la mucosa intestinal de pacientes con desnutrición severa y cáncer presentan cambios (estructura anormal de la mucosa, pérdida del epitelio, y una absorción disminuida de xilosa), estos cambios sugieren que los cambios son causados por la desnutrición aunada al efecto del tumor. Además tratamientos como la quimioterapia, radioterapia y cirugía, pueden directamente afectar la capacidad de absorción del epitelio intestinal. La enteritis por radiación y la diarrea por 5-fluorouracilo se asocian con malabsorción. El sobrecrecimiento bacteriano también es una causa de malabsorción en pacientes con cáncer, típicamente ocurre en pacientes con resecciones intestinales amplias, en casos con pérdida de la válvula ileocecal (permite la migración de bacterias del colon hacia el intestino delgado), fístulas, o la pérdida de la barrera provista por el ácido gástrico (gastrectomías totales). Las bacterias anaerobias colonizan el intestino delgado en donde deconjugan las sales biliares, metabolizan nutrientes y dañan a los enterocitos dando como resultado la malabsorción. Alrededor del 90% de los pacientes con gastrectomía tienen sobrecrecimiento bacteriano. (1,2)

La insuficiencia pancreática exócrina es otra anomalía gastrointestinal observada en pacientes con cáncer que resulta en malabsorción; ocurre en casos de resecciones pancreáticas. Las fístulas resultado de complicaciones quirúrgicas o de crecimiento tumoral pueden resultar en malabsorción. El grado de malabsorción depende del sitio y la extensión. Ocurre malabsorción severa en fístulas entre estómago y colon (gastro-cólicas), entre intestino delgado e intestino delgado (entero-entéricas), y de intestino delgado a piel (entero-cutáneas). La enfermedad neoplásica, quimioterapia y radioterapia reducen la capacidad de cicatrización de los tejidos, y por ende la aparición frecuente de fístulas.

La malabsorción causada por enteropatía perdedora de proteínas está asociada a una variedad de neoplasias tales como; cáncer gástrico, linfomas, y melanomas. También puede aparecer como complicación de quimio y radioterapia. Se caracteriza por infiltración de la lámina propia entérica por células tumorales, con la subsecuente obstrucción y dilatación de los conductos linfáticos regionales. Clínicamente se manifiesta con hipoalbuminemia, hipoglobulinemia y linfopenia que en algunas ocasiones revierte con un exitoso tratamiento antineoplásico. (1)

#### e. Factores que afectan el estado nutricional relacionados con el tratamiento

El tratamiento oncológico, en cualquiera de sus vertientes induce la aparición de desnutrición, sobre todo en aquellos casos en que se administran varios tratamientos para la curación del cáncer (cirugía, radioterapia y quimioterapia).

##### i. Cirugía

La cirugía oncológica puede ser curativa o paliativa, y siempre conlleva un estrés metabólico importante sobre todo en el caso de la cirugía curativa, con un aumento de necesidades de energía y nutrientes. Además en muchos pacientes la cirugía se realiza sobre un paciente que ya está malnutrido, lo que potencia de forma clara la aparición de las complicaciones. En cualquier tipo de cirugía son comunes el dolor, la anorexia, la astenia, y algún grado de gastroparesia e íleo paralítico (por la anestesia y por la propia cirugía) que comprometen de alguna manera la ingesta alimentaria normal, y todo ello en un paciente con un aumento de las necesidades energético-proteicas.

Toda la cirugía del tracto digestivo es diferente y son más numerosas las alteraciones postquirúrgicas que pueden causar desnutrición. Desde la cirugía de tumores de cabeza y cuello con amplias resecciones y plastias que pueden alterar definitivamente la normal masticación-deglución, hasta todas las resecciones esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas y biliares, de intestino delgado, colon y recto. (11, 19, 21) (algunas de cuyas complicaciones fueron ya comentadas en el apartado previo). Ver Tabla 6.

**Tabla 6. Alteraciones de la Cirugía Oncológica en Tracto Digestivo**

ALTERACIONES DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA EN TRACTO DIGESTIVO CAUSANTES DE DESNUTRICIÓN	
Cirugía	Alteraciones
Cirugía de Cabeza y Cuello	Alteraciones severas de masticación, deglución. Xerostomía. Disfagia motora/mecánica. Fístulas.
Cirugía Esofágica	Trastornos deglución; reflujo, plenitud, saciedad precoz. Disfagia. Estenosis esofagogástricas. Fístulas: pleurales, mediastinitis.
Cirugía Gástrica	Saciedad precoz. Síndrome de Dumping, malabsorción B12, Fe, Ca. Intolerancia láctea.
Resección de Intestino Delgado	Diarrea. Malabsorción. Alteraciones hidroelectrolíticas. Intolerancia lactosa. Malabsorción Vitaminas liposolubles, B12, Ca, Fe, Zn. Estenosis, fístulas.
Resecciones de Colon y Recto	Diarreas. Alteraciones hidroelectrolíticas. Malabsorción Vit B12, Ca, Mg, Na, K.
Cirugía Hepática y Biliar	Hiper glucemia. Encefalopatía. Alteraciones hidroelectrolíticas. Malabsorción grasa. Déficit de vitaminas liposolubles, Ca.
Cirugía Pancreática	Malabsorción grasa y proteínas, Vitaminas liposolubles, Ca, Mg. Esteatorrea. Hiper glucemia/Diabetes secundaria. Fístulas.

Tomado de: García Luna P.P., Parejo Campos J., Pereira Cunill J.L. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. Nutr Hosp. 2006, 21 (supl.3) 10-16.

## ii. Radioterapia

La radiación es el uso de energía electromagnética, que pasa a través de los tejidos normales para eliminar las células tumorales. Puede utilizarse como tratamiento único o en combinación con otros, como cirugía o radioterapia. La radioterapia consiste en “aplicar la dosis máxima que pueden tolerar los tejidos normales, suplicando que sea suficiente para controlar el tumor”. Los efectos secundarios varían con la respuesta del individuo, la dosis y el sitio en que se administra. Ver Tabla 7. (21)

El efecto sobre el estado nutricional de la radioterapia oncológica dependen de la localización del tumor, de la extensión y de la dosis administrada y su fraccionamiento. Además, los efectos secundarios dependerán de los tratamientos que haya recibido el paciente con anterioridad o que se administren concomitantemente con la radioterapia como es el caso de la quimioterapia.

Como regla general los efectos aparecen en las dos primeras semanas de comenzar la radioterapia, presentan su pico máximo cuando se han administrado las 2/3 de la dosis total y no suelen desaparecer hasta 2 a 4 semanas después de haber terminado el tratamiento. Algunos síntomas (como las alteraciones del gusto y olfato y la xerostomía) pueden tardar varios meses en recuperarse o mantenerse indefinidamente; como ya se mencionó antes en éste trabajo.

La radioterapia de los tumores de cabeza y cuello es la que produce más sintomatología, pudiendo dar de forma aguda mucositis orofaríngea muy dolorosa, disfagia, odinofagia, xerostomía, hipo y disgeusia, y alteración o pérdida del olfato. Los posibles efectos crónicos son: xerostomía (por fibrosis de las glándulas salivares), pérdida del sabor, caries dental, úlceras, osteorradionecrosis mandibular y trismus (por fibrosis muscular). (11,21)

En la radioterapia abdominal o pélvica (estómago, páncreas, colon, recto, cérvix, útero, próstata) los efectos agudos aparecen en función de la localización de la lesión que se irradie: enteritis, colitis y proctitis agudas, con diarrea, malabsorción, enteropatía “colerética” por efecto irritativo de las sales biliares no absorbidas, alteraciones hidroelectrolíticas, y cistitis. De forma crónica puede causar también diarrea, malabsorción, enterocolitis, úlceras, estenosis, fistulas y cuadros suboclusivos. (11)

La aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como el tipo de fármaco empleado, el esquema de tratamiento, la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que de la susceptibilidad de cada paciente. Los agentes quimioterapéuticos más tóxicos son los citostáticos al actuar sistémicamente sobre las células de proliferación rápida afectan no solo a las células neoplásicas sino también a células no neoplásicas como las de la médula ósea, tracto digestivo, folículo piloso, entre otras.

**Tabla 7. Efectos Nutricionales de la Radioterapia**

<b>CAUSAS DE DESNUTRICION EN PACIENTES QUE RECIBEN RADIOTERAPIA</b>
<b>Radioterapia de tumores de cabeza y cuello:</b>
- Mucositis, odinofagia, disfagia, alteración de percepción de sabores y olores, alteración de la secreción salival, náuseas, xerostomía y mucositis.
- Osteoradionecrosis, trismos.
<b>Radioterapia de tumores torácicos</b>
- Vómitos, esofagitis, fibrosis y estenosis esofágica, disfagia.
<b>Radioterapia de tumores abdominales y pélvicos:</b>
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. Enteritis tardía, diarrea aguda y crónica y fibrosis intestinal.
<b>Radioterapia corporal total</b>
- Émesis severa

Tomado de: García Luna P.P., Parejo Campos J., Pereira Cunill J.L. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. Nutr Hosp. 2006. 21 (supl.3) 10-16.

### iii. Quimioterapia

La aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como el tipo de fármaco empleado, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la dosis, la duración y las terapias concomitantes, a la vez que de la susceptibilidad individual de cada paciente, en la que influye el estado clínico y nutricional previo. Los agentes quimioterápicos más tóxicos son los citostáticos, pues al actuar sistémicamente sobre las células de proliferación rápida afectan no solo a las células neoplásicas sino también a células no neoplásicas como las de médula ósea, tracto digestivo, folículo piloso, entre otras.

Los efectos adversos que pueden afectar el estado nutricional del enfermo son numerosas. Ver Tabla 8. Los más frecuentes son náuseas (en más del 70% de los pacientes), vómitos, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, pudiendo aparecer enteritis severa con edema y ulceraciones en la mucosa, causante de malabsorción y diarrea, que puede llegar a ser explosiva muy intensa y con sangre. La mucositis generalmente es de corta duración. Puede causar dolor intenso e impedir o dificultar la ingesta oral. Asimismo también se ha comprobado la existencia de cambios en la composición corporal por efecto de la quimioterapia. (11, 19, 21)

**Tabla 8. Efectos de la quimioterapia que afectan el estado nutricional**

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA</b>
Anorexia
Enteritis aguda que causa malabsorción y diarrea
Mucositis orofaríngea y esofágica que causan menor ingesta
Náuseas y vómitos, que causan menor ingesta
Alteraciones del gusto y olfato
- Disminuye el umbral para sabores amargos y salados
- Aumenta el umbral para sabores dulces
- Aparece frecuentemente el sabor metálico
Estreñimiento que es exacerbado por el tratamiento antiemético y analgésico.

**Tomado de:** García Luna P.P., Parejo Campos J., Pereira Cunill J.L. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. Nutr Hosp. 2006, 21 (supl.3) 10-16.

## 5. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento de la caquexia en cáncer se basa en tratamiento oncológico específico si existen posibilidades de respuesta, soporte nutricional y tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia. No se ha demostrado que el soporte nutricional como estrategia de tratamiento única en la caquexia paraneoplásica mejore la disminución de peso ni los parámetros de calidad de vida del paciente. Las drogas eficaces en el tratamiento farmacológico de la caquexia basan su acción en la modulación de las citocinas, las hormonas o las diferentes vías metabólicas catabólicas o anabólicas.

Hay 4 tipos de terapias nutricionales utilizadas; terapia nutricia oral, nutrición enteral, nutrición parenteral y farmacoterapia. Dependiendo de la condición del paciente, el apoyo nutricional en el paciente con cáncer tiene 2 objetivos: a) la provisión de nutrición durante el tratamiento antineoplásico para contrarrestar los efectos adversos de los mismos en cuanto a parámetros nutricionales, mejorando así el éxito del tratamiento, y b) dar apoyo nutricional a los pacientes con alteración importante o permanente del tracto digestivo. (1,4)

### a. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) en el paciente con cáncer

La Sociedad Americana para la Nutrición Parenteral y Enteral, publicó en 2002, las guías de recomendaciones nutricionales para adultos y niños (35); en los distintos escenarios clínicos. A continuación mencionaré las recomendaciones para adultos con cáncer. La Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral, publicó en 2009 las guías de Nutrición Parenteral en paciente oncológico, mismas que serán mencionadas en el apartado de Nutrición Parenteral más adelante en éste trabajo.

1. Los pacientes con cáncer están en riesgo nutricional y deben ser evaluados para identificar los que requieren un plan nutricional específico. (Grado de Evidencia B)

2. El soporte nutricional no debe ser utilizado de forma sistemática en pacientes sometidos a cirugía oncológica (Grado Evidencia A)
3. El soporte nutricional preoperatorio puede ser beneficioso en pacientes moderada o gravemente desnutridos, y se administra durante 7 a 14 días en el preoperatorio. Los beneficios potenciales del soporte nutricional deben ser tenidos en cuenta frente a sus riesgos potenciales y al retraso de la intervención. (Grado de Evidencia A)
4. El soporte nutricional no debe administrarse de forma sistemática a pacientes con radioterapia abdominal, pélvica o de cabeza y cuello. (Grado Evidencia A)
5. El soporte nutricional es apropiado en pacientes que reciben tratamientos antineoplásicos, en los que están desnutridos y en aquellos de quienes se sabe que van a tener problemas con la ingesta o la absorción de nutrientes (Grado de Evidencia C)
6. El soporte nutricional como medida paliativa en pacientes terminales con cáncer está raramente indicado (Grado Evidencia B). (35)

#### b. Terapia Nutricia Oral

Es la vía más segura y eficaz para nutrir a estos enfermos, siempre que el aparato digestivo funcione adecuadamente y que el enfermo colabore para que sea capaz de mantener una ingesta calórica y proteica. Lo más conveniente es modificar la dieta según los cambios fisiopatológicos que presente el paciente, con el objetivo de brindar una nutrición óptima.

En pacientes que han sido sometidos a gastrectomía, la dieta debe prescribirse en pequeñas y frecuentes comidas altas en calorías. Los alimentos con alto contenido en azúcares simples y fibra deben ser limitados, esto con el objetivo de disminuir la ocurrencia del síndrome de dumping. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello deben ser valorados en busca de alteraciones de deglución, en caso de que se encuentre debe establecerse si es completa o incompleta, ya que en algunas ocasiones pueden deglutir alimentos con cierta consistencia (purés, papillas), y generalmente deben evitar alimentos líquidos. Cuando el problema principal es un consumo oral inadecuado, existen en el mercado varias opciones de suplementos alimenticios para uso oral y enteral. (1,2,19)

Si el problema del paciente es obstrucción parcial de intestino delgado o alguna otra alteración en la motilidad, la dieta debe prescribirse como alimentos pequeños, frecuentes y calóricamente densas con mínima cantidad de fibra. Pacientes con enteritis con radiación deben recibir una dieta baja en fibra y sin lácteos. El manejo dietético de pacientes con síndrome de intestino corto incluye también pequeños y frecuentes tiempos de comida evitando alimentos que contengan fibra, lactosa y azúcares simples; debe también recomendarse separar los líquidos de sólidos y suplementar al paciente con calcio, zinc, magnesio y vitamina B12. (1)

Algunos autores han recomendado brindar una dieta baja en grasas y libre de lactosa en pacientes que reciben radioterapia, ya que ésta estrategia nutricia disminuye la incidencia de diarrea y por ende de fatiga y astenia.

Hay que tomar en cuenta que una asesoría nutricional en cuanto a la dieta puede mejorar el consumo alimentario de un paciente, pero en muchos casos no es suficiente, y entonces hay que considerar la implementación de otro tipo de apoyo nutricional.

### c. Suplementación por vía Oral

La utilización de suplementos por vía oral en comparación al cuidado rutinario habitual en pacientes con cáncer pretende incrementar la ingesta oral de energía y diversos nutrientes, tales como proteínas, vitaminas, minerales, o elementos traza, con la finalidad de prevenir los efectos adversos relacionados con un estado nutricional deficitario. De hecho en el caso concreto de estos pacientes con cáncer, los objetivos de la Suplementación nutricional engloban desde la mejor tolerancia al tratamiento hasta la mejoría en la calidad de vida. Están bien definidos los criterios de prescripción de suplementos nutricionales. Ver Tabla 9.

**Tabla 9. Criterios para prescripción de suplementos nutricionales**

<b>CRITERIOS PARA UNA PRESCRIPCIÓN APROPIADA DE SUPLEMENTOS NUTRICIONALES</b>
Ingesta oral insuficiente
Haber recibido previamente consejos dietéticos y/o tener: <ul style="list-style-type: none"><li>- Alteraciones en la deglución.</li><li>- Capacidad de absorción de nutrientes alterada</li><li>- Circunstancias sociales que hagan difícil una modificación dietética.</li></ul>

Tomado de: Planas M., Puiggró C., Redecillas S. Contribución del Soporte Nutricional a combatir la Caquexia Cáncerosa. Nutr Hosp. 2006. 21 (Supl.3) 27-36.

Los suplementos, cuando están indicados, deben administrarse de manera precoz, adaptándolos a las necesidades metabólicas y a los síntomas clínicos del paciente. Se han utilizado diversos tipos de suplementos orales, desde suplementos que contienen todos los nutrientes esenciales en proporción adecuada, hasta otros que contienen solo energía, o solo proteínas, con o sin fibra, así como suplementos dirigidos a nutrir pacientes con enfermedades específicas (diabetes, insuficiencia renal, etc.). Existen suplementos nutricionales con distintas características físicas en cuanto al sabor, olor, consistencia y aspecto para adecuarlos a cada caso concreto y facilitar tanto su aceptación como su cumplimiento. (5)

En la actualidad no existe un suplemento ideal para los pacientes oncológicos dentro de los existentes en el mercado. Sin embargo, por las características de estos enfermos se pueden recomendar las dietas poliméricas, de alta densidad calórica, hiperproteicas, con fibra o sin ella. Se debe optar por la presentación líquida o pudín, según la enfermedad de base del paciente. El sabor y el horario deben adaptarse individualmente hasta que la dieta vía oral sea óptima. (2)

Stratton y cols (33), en su revisión destacan que a pesar de los problemas de desnutrición observados en los distintos tipos de neoplasias y el uso generalizado de soporte nutricional como parte del tratamiento de estos pacientes, existe muy poca información sobre la eficacia de los suplementos orales. El análisis global de los datos disponibles les permite concluir que no existe ningún estudio bien diseñado que investigue el impacto de los suplementos orales en un grupo específico de pacientes y que ninguno de los estudios evalúa resultados funcionales. Existe una mejoría en la ingesta energética total y en la ingesta de comida que, no obstante a largo plazo no se mantiene. Los efectos



observados sobre el peso y la composición corporal son variables y, o bien existen pocas diferencias entre los grupos suplementados y los grupos control, o son confusos por la heterogeneidad de los pacientes y los tipos de cáncer analizados. Se observan algunos datos que orientan hacia una mejor respuesta inmunológica. Parece pues que se precisan estudios prospectivos sobre la influencia de los suplementos orales en la evolución clínica y funcional en distintos grupos de pacientes oncológicos.

#### d. Nutrición Enteral

La nutrición enteral es una terapia crítica para la prevención y tratamiento de la desnutrición asociada al cáncer. La colocación de sondas de alimentación hacia el estómago o al intestino delgado ha ayudado a superar algunas de las causas que comprometen la ingesta alimentaria. Por ejemplo la nutrición enteral puede proveer una nutrición adecuada a pacientes con obstrucciones o defectos en la orofaringe, esófago, estómago o duodeno. También permite a los pacientes con capacidad absorbitiva comprometida (síndrome de intestino corto, enteritis por radiación) ser alimentados de manera continua. (1)

Las indicaciones para el soporte nutricional en el paciente oncológico no difieren de las indicaciones para pacientes con enfermedades benignas. Esta indicada en todo paciente que no puede, no debe o no quiere comer por vía oral.

Los estudios con nutrición enteral y cáncer pueden ser criticados desde diferentes puntos de vista. En la mayoría de ellos la población es heterogénea y el número de pacientes, pequeño. En muchos estudios se excluye a los pacientes desnutridos o no se especifica el grado de desnutrición. En la mayoría de los trabajos el tratamiento nutricional varía en tipo, composición y duración, los objetivos son muy limitados, no se tiene en cuenta otros factores de riesgo y no existe estandarización de la terapia antineoplásica.

Los estudios con nutrición enteral y cáncer demuestran que la utilización de nutrientes por esta vía es más eficaz que por vía endovenosa. Se ha demostrado una disminución del catabolismo proteico, con aumento de la captación periférica de la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos de cadena ramificada. Igualmente se ha demostrado supresión del recambio proteico muscular y mejoría del balance nitrogenado, e incluso ganancia de peso y normalización de los niveles de albúmina después de radio y quimioterapia. (2)

Straton y cols, concluyen que el uso de la suplementación enteral en los pacientes con cáncer comporta incrementos en la ingesta total de nutrientes; puede ayudar a ganar peso, reducir pérdida del mismo, y puede comportar beneficios funcionales y de la evolución clínica pero se requieren estudios aleatorios más amplios de pacientes con distintos tipos de cáncer y distintos tratamientos antineoplásicos.

En general, la decisión de iniciar nutrición enteral debe ser individualizada. La nutrición enteral está indicada en cualquier paciente desnutrido con un tracto gastrointestinal funcional que sea incapaz de ingerir suficiente alimento por vía oral. La nutrición enteral se prefiere sobre la nutrición parenteral por ser más fisiológica, simple, segura y de menor costo.

En cuanto a los accesos enterales, en la actualidad todos los autores están de acuerdo en que si se prevé que la nutrición enteral se prolongará más de 4-6 semanas se utilice un acceso permanente por vía quirúrgica, en el momento de la intervención (gastrostomía) o posteriormente si aparece alguna complicación, fístula, sepsis, etc., mediante una gastrostomía endoscópica percutánea o mediante control radiológico. En otras ocasiones, y por el tipo de intervención realizada (gastrectomía, esofagectomía, etc.), estará indicado instaurar una nutrición enteral precoz, pero mediante yeyunostomía.

Se han desarrollado fórmulas que modulan la respuesta inmunológica y se ha sugerido que son benéficas en el paciente con cáncer. Varios nutrientes incluyendo arginina, glutamina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y poliribonucleótidos han demostrado que alteran la respuesta inmunológica. Varios estudios han evaluado el efecto de estas fórmulas en pacientes con cáncer. Algunos de estos estudios han demostrado un menor número de complicaciones infecciosas pero ninguno ha demostrado un beneficio en la sobrevida. (1)

#### e. Nutrición Parenteral

En pacientes que se encuentran en tratamiento con quimio o radioterapia, la nutrición parenteral (NPT) puede llevar a incrementos en distintos parámetros nutricionales. Aumentan tanto el peso como la grasa corporales. Se pueden corregir déficits vitamínicos y minerales, y el estado de hidratación puede mejorar. La NPT, sin embargo no modifica las alteraciones metabólicas encontradas en el paciente oncológico. Persiste una alta oxidación de glucosa y un alto recambio proteico, así como proteólisis y lipólisis incrementadas. La administración de NPT no detiene las pérdidas de nitrógeno en el paciente oncológico. El tema relevante en cuanto a la utilización de NPT en el paciente con cáncer es mejorar la morbilidad y mortalidad asociadas con las terapias antineoplásicas y si es que la NPT permite intensificar dichos tratamientos. (1)

Muchos metaanálisis han concluido que el uso de NPT indiscriminada en pacientes en quimioterapia no ofrece ningún beneficio en cuanto a mortalidad, mejor respuesta a quimioterapia o en reducción en complicaciones asociadas al tratamiento antineoplásico.

La Sociedad Europea de Alimentación Parenteral y Enteral (ESPEN) publicó en 2009 (9) una serie de recomendaciones para la nutrición Parenteral en pacientes oncológicos. A continuación expondré las recomendaciones de los expertos ESPEN, y se mencionarán las recomendaciones de ASPEN que tengan incumbencia en NPT.

Muchas indicaciones para nutrición parenteral son las mismas que para nutrición enteral (pérdida de peso o reducción de la ingesta alimentaria por más de 7 a 10 días), pero únicamente aquellos que por cualquier razón no pueden ser nutridos por vía oral o enteral son candidatos para recibir nutrición parenteral (NPT).

**Recomendación ESPEN. Formulación NPT:** La mayoría de los pacientes ambulatorios u hospitalizados que requieren NPT por un periodo corto de tiempo (pacientes quirúrgicos, pacientes que requieren reposo intestinal por efectos de radio o quimioterapia) no necesitan una formulación especial de NPT. Sin embargo, debe ponerse atención en pacientes oncológicos con caquexia franca que requerirán NPT por varias semanas, esto por las anormalidades metabólicas que presentan éstos pacientes (ya mencionadas previamente en el desarrollo de éste trabajo). Se sugiere que se utilice en éstos casos un mayor porcentaje de lípidos en la formulación de NPT; por ejemplo el 50% de las calorías no proteicas. (Recomendación Grado C). (9)

- Algunos autores preocupados por la potencial toxicidad de los lípidos en una NPT a largo plazo, sugieren limitar el aporte lipídico a 1 g/kg/día, esto es cierto para lípidos de soya, estudios con lípidos LCT/MCT (infusión lipídica que combina triglicéridos de cadena media y larga) son más prometedores.
- Una NPT basada en glucosa puede causar un balance hídrico positivo y cambios en el sodio en pacientes oncológicos, lo anterior por los efectos antinatriuréticos y antidiuréticos de la insulina. En ocasiones, puede incluso desarrollarse un derrame peritoneal a consecuencia de la expansión del volumen intravascular.
- En conclusión es recomendable aportar las calorías no proteicas en un rango de 1:1 (lípidos: glucosa) en pacientes oncológicos que requieran NPT por un periodo prolongado.
- Los efectos adversos de infusiones lipídicas a base de LCT ocurren cuando se exceden los 2.6 g/kg/día.
- El aporte mínimo de aminoácidos recomendado es de 1 g/kg/día con una meta de aporte entre 1.2 a 2 g/kg/día.

**Recomendación ESPEN. Indicaciones y objetivos de NPT en pacientes oncológicos.**

1. Los objetivos de la administración de NPT en pacientes con cáncer son mejorar la evolución del paciente mediante:

- La prevención y el tratamiento de la desnutrición/caquexia
- Reforzamiento del cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos
- Control de los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos
- Mejorar la calidad de vida (Recomendación Grado C)

2. La NPT es inefectiva y probablemente dañina en pacientes oncológicos con viabilidad de la vía oral o la vía enteral. (Recomendación Grado A)

3. Se recomienda uso de NPT en pacientes con mucositis o enteritis por radiación severas (Recomendación Grado C). (9)

- La premisa en la que se explica que la NPT en pacientes con cáncer es inefectiva y probablemente dañina es válida en caso de que la NPT se utilice en pacientes oncológicos con un adecuado estado nutricional y con adecuada ingesta alimentaria. (Grado A). Ningún estudio ha reportado que la NPT previene efectos secundarios de quimio o radioterapia, sin embargo, cuando existe mucositis o enteritis por radiación severas; la eficacia de la NPT está bien aceptada. (Grado C)

**Recomendación ESPEN. ¿Cuándo iniciar NPT en paciente oncológico?**

1. El apoyo nutricional debe iniciarse si el paciente está desnutrido o si se anticipa que el paciente no podrá comer por 7 días. (Recomendación Grado C)
2. También debe iniciarse si existe una ingesta alimentaria inadecuada (< 60% del Gasto energético calculado) que se espera que continúe por más de 10 días. En éstos casos, si el apoyo nutricional no puede darse por la vía enteral, debe utilizarse la vía parenteral. Si el paciente tiene vía enteral, pero no se alcanzan requerimientos, debe administrarse una NPT suplementaria que aporte la diferencia. (Recomendación Grado C)
3. No hay justificación para prescribir NPT si existe un adecuado aporte energético por vía oral o enteral. (Recomendación Grado A). (9)

Mucho se ha dicho en cuanto a si la NPT puede mejorar el estado nutricional de los pacientes con cáncer. La respuesta es si, únicamente mientras la depleción nutricional no sea extrema. En aquellos pacientes en que hay pérdida de peso principalmente por una ingesta o un aporte energético inadecuado, el apoyo nutricional debe ser provisto para mantener el estado nutricional y para prevenir más pérdida de peso. Cualquier incremento de peso generalmente es modesto y se presenta cuando el apoyo nutricional se aporta a pacientes con baja ingesta alimentaria. Sin embargo, en la presencia de inflamación sistémica es muy difícil lograr anabolismo en pacientes oncológicos. En esta situación se recomienda además de aportar intervenciones nutricionales indicar tratamiento farmacológico para modular inflamación. (Recomendación Grado C). (9)

**Recomendación ASPEN. Apoyo nutricional en paciente oncológico.**

1. El soporte nutricional es apropiado en pacientes que reciben tratamientos antineoplásicos, en los que están desnutridos y en aquellos de quienes se sabe que van a tener problemas con la ingesta o la absorción de nutrientes (Grado de Evidencia C). (35)

**Recomendación ESPEN. NPT en situaciones especiales. ¿Está indicada la NPT perioperatoria en el paciente oncológico?**

1. Sí. La NPT perioperatoria se recomienda en pacientes desnutridos que no tienen la vía enteral viable. (Recomendación Grado A)
2. No debe utilizarse NPT perioperatoria en pacientes con cáncer con adecuado estado nutricional. (Recomendación Grado A). (9)

La nutrición enteral perioperatoria es más efectiva en pacientes con cáncer que han perdido peso. Sin embargo, si la nutrición enteral no es factible, debe indicarse NPT perioperatoria empezando 7-10 días antes de la cirugía y continuándola en el periodo post-quirúrgico. Lo anterior ha demostrado disminuir las complicaciones y la mortalidad en estos pacientes.

**Recomendación ASPEN. Soporte Nutricional Perioperatorio.**

1. El soporte nutricional preoperatorio puede ser beneficioso en pacientes moderada o gravemente desnutridos, y se administra durante 7 a 14 días en el preoperatorio. Los beneficios potenciales del soporte nutricional deben ser tenidos en cuenta frente a sus riesgos potenciales y al retraso de la intervención. (Grado de Evidencia A). (35)

**Recomendación ESPEN. NPT en situaciones especiales. ¿Existe alguna indicación de prescripción de NPT durante el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o la combinación de ambos?**

1. El uso rutinario de NPT durante el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas no está recomendado. (Recomendación Grado A)
2. Sin embargo, si el paciente se encuentra desnutrido o frente a un periodo mayor a una semana de ayuno o en el que la nutrición enteral no es posible, se recomienda la administración de NPT (Recomendación Grado C)
3. Si el paciente desarrolla toxicidad gastrointestinal por quimioterapia o radioterapia, un periodo corto de administración de NPT es usualmente mejor tolerada (y más eficiente) que nutrición enteral (NE) para restablecer la función intestinal y evitar el deterioro del estado nutricional. (9)

**Recomendación ESPEN. NPT en situaciones especiales. ¿Existe algún rol en la administración de NPT en pacientes que reciben TMO (trasplante de médula ósea)?**

1. Sí. Sin embargo, en pacientes receptores de TMO debe reservarse la prescripción de NPT en casos de mucositis severas, íleo o vómito intratable. (Recomendación Grado B). (9)

La toxicidad gastrointestinal de los medicamentos utilizados en TMO impactan en la adecuada ingesta alimentaria de éstos pacientes. Esto sucede a pesar del amplio uso de sondas nasogástricas o nasoyeyunales para alimentación enteral. La permanencia de una sonda de alimentación, o la infusión de alimentación enteral en el escenario de una mucositis puede no ser tolerado. Colocar una sonda en el escenario de una mucositis puede ser difícil; sin embargo se acepta intentar colocarla hasta en una mucositis grado 2. La NPT entonces ha demostrado ser segura y viable en éstos pacientes, además ayuda al control hídrico, al porte de electrolitos y a la suplementación de macronutrientes. Sin embargo su prescripción debe ser reservada para casos de mucositis grado 3 o 4, íleo, o vómito intratable. Se ha descrito un aumento en la probabilidad de infección de catéter en éstos pacientes.

**¿Cuándo debe iniciarse la NPT en pacientes que reciben TMO?**

1. No hay una recomendación clara en cuanto al tiempo en que debe ser iniciada la NPT en pacientes que reciben TMO. Sin embargo, se recomienda que se retire cuando el paciente sea capaz de tolerar alrededor del 50% de sus requerimientos por vía oral o enteral. (Recomendación Grado C) (9)

**¿Los pacientes receptores de TMO que reciben NPT se benefician de nutrimentos especiales?**

1. Sí, estos pacientes se benefician de NPT suplementada con glutamina. (Recomendación Grado B). (9)

La glutamina protege a la mucosa intestinal del impacto agresivo de la quimio y radioterapia. Se ha demostrado que en pacientes receptores de TMO la administración de glutamina minimiza la atrofia de la mucosa intestinal asociada con NPT no adicionada. También se ha relacionado con una mayor tolerancia hepática de la quimioterapia. Además también mejora el balance nitrogenado, la función inmunitaria, el riesgo de infección, el tiempo de estancia hospitalaria y la supervivencia. La dosis de glutamina recomendada es de 0.6 g/kg/día.

ASPEN no recomienda la administración de glutamina en pacientes receptores de TMO. Lo anterior porque en los estudios revisados para la emisión de la recomendación en 2002 no fueron concluyentes; encontraron una tendencia a un menor tiempo de estancia hospitalaria, sin embargo no encontraron ningún efecto positivo sobre la intensidad o duración de la mucositis. (35)

**Recomendaciones ASPEN. Pacientes receptores de TMO.**

1. Todos los pacientes que serán sometidos a TMO con mieloablación están en riesgo nutricional y deben tener una valoración nutricional, para identificar a aquéllos que requieran soporte nutricional. (Grado Evidencia B)
2. Cuando se utiliza NPT en éste grupo de pacientes, se recomienda que sea discontinuada en cuanto las toxicidades de la mieloablación hayan resuelto una vez realizado el TMO. (Grado Evidencia A)

3. Cuando la función gastrointestinal se haya restablecido después de realizado el TMO; se debe utilizar NE en quienes la ingesta por vía oral sea inadecuada para cubrir requerimientos energéticos. (Grado Evidencia B)
4. Dosis farmacológicas de glutamina no deben ser utilizadas en pacientes receptores de TMO. (Evidencia Grado A)
5. Los pacientes deben recibir consejo nutricional en cuanto a alimentos de alto riesgo y a manejo de los mismos para su beneficio durante el periodo de inmunocompromiso. (Evidencia Grado B)
6. El soporte nutricional es apropiado para pacientes con TMO que desarrollan enfermedad de injerto contra huésped que tienen una ingesta oral inadecuada. (Evidencia Grado C)

La prescripción de NPT ambulatoria a largo plazo puede salvar vidas en un selecto grupo de pacientes. Está claro que pacientes con cáncer que han desarrollado una lesión gastrointestinal severa, como una resección quirúrgica amplia, o una enteritis por radiación severa, en quienes la enfermedad neoplásica se ha controlado o curado, se benefician de un aporte parenteral a largo plazo. La NPT a largo plazo en pacientes que con mal pronóstico para la vida éste tipo de terapia ofrece un beneficio muy limitado (tema que será abordado más adelante en éste trabajo). (1)

#### f. Fármacos

Existen fármacos cuya utilidad en el tratamiento de la caquexia tumoral ha sido contrastada en estudios bien diseñados, entre ellos los fármacos procinéticos, los esteroides y los progestágenos. Otros, como los derivados de los cannabinoides y algunos fármacos que actúan a nivel del sistema de las citocinas, tienen una utilidad más limitada pues aún son escasos los datos que avalan su uso en la clínica diaria. La prescripción de los diversos fármacos en el contexto de la caquexia tumoral mediante una guía clínica razonada en función de la sintomatología predominante y variables de supervivencia y tolerancia, puede conseguir una reducción significativa de los síntomas sin alterar la evolución del proceso tumoral, lo que puede repercutir en una mejoría de la calidad de vida y del confort de los pacientes con cáncer avanzado. Ver Tabla 10.

#### i. FÁRMACOS OREXIGENICOS

##### 1. Glucocorticoides

Han sido utilizados con mucha frecuencia en pacientes con cáncer por su doble acción de estimulantes del apetito e inductores del bienestar. Se sospecha que el mecanismo de acción de los glucocorticoides en la caquexia podría deberse a la inhibición de la IL-6, y el TNF- $\alpha$ , así como la estimulación de la secreción del neuropéptido Y. Diferentes revisiones sistemáticas concluyen que los glucocorticoides provocan aumento del apetito, ganancia de peso, actividad de corta duración (menor a 4 semanas) y más efectos secundarios a largo plazo comparados con placebo y acetato de megestrol (progestágeno). La mayoría de los autores consideran que los glucocorticoides mejoran los síntomas de la caquexia pero durante un periodo corto y con efectos secundarios relevantes, motivo por el que no recomiendan su uso prolongado. (1, 4, 6, 19, 24,)

Se han utilizado tanto la **dexametasona**, como la **metilprednisolona** y la **prednisolona**, no encontrándose diferencia entre ellos. Entre las ventajas de su uso están el bajo precio y la posibilidad de actuar de forma coadyuvante con otros tratamientos, como el analgésico. Los diversos autores recomiendan dosis equivalentes (20-40 mg de prednisona o 4 mg de dexametasona diarios). Aunque ésta dosis inicial puede aumentarse, si no se obtiene un beneficio en pocos días, el efecto orexigénico de los corticosteroides se pierde a cabo de pocas semanas. Esta circunstancia, unida al hecho de que es un tratamiento no exento de efectos indeseables cuando se prolonga en el tiempo (hiperglucemia, debilidad muscular, intolerancia digestiva, inmunosupresión, osteoporosis, etc) obliga a recomendar el tratamiento esteroideo para periodos de tiempo inferiores a 4 semanas. (1, 24)

**Tabla 10. Tratamiento Farmacológico de la Caquexia Tumoral**

Tratamiento Farmacológico de la Caquexia Tumoral	
Estimulantes del apetito (orexigénicos)	Corticoides Cannabinoides Progestágenos
Procinéticos	Ciproheptadina Metoclopramida Cisaprida Domperidona
Anabolizantes	Andrógenos Hormona del Crecimiento Agonistas $\beta$ -2
Inhibidores del Catabolismo	Sulfato de hidracina Pentoxifilina Talidomida Ácidos Poliinsaturados
Tratamiento antineoplásico	

Tomado de: De las Peñas R., Sorribes P. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Tratamiento Farmacológico de la Anorexia y Caquexia Neoplásicas. España 2004.

## 2. Cannabinoides

Se sabe que tanto la marihuana como sus derivados (sobre todo el **dronabinol**) producen una estimulación del apetito y un aumento de peso corporal en individuos sanos. La mayoría de los estudios clínicos sobre su papel en el tratamiento de la caquexia se ha desarrollado en los pacientes con infección por VIH. En uno de esos estudios 5 mg/día de dronabinol mostró un aumento del apetito y del estado de ánimo, con reducción de las náuseas, sin ganancia de peso. En estudios posteriores pudo comprobarse que al reducir la dosis del cannabinoide, los efectos beneficiosos sobre el apetito y el estado de ánimo persistían con menos efectos secundarios centrales. Recientemente se ha analizado el papel del dronabinol en el tratamiento de la caquexia tumoral, comparándolo frente al acetato de megestrol (36). En éste estudio, el acetato de megestrol se muestra superior al dronabinol en el tratamiento de la anorexia relacionada al cáncer, no existiendo un beneficio añadido con la suma de ambos fármacos.

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo central (somnolencia, confusión y alteraciones en la percepción), lo que hace difícil su uso en pacientes de edad avanzada o con un nivel cognitivo reducido, como ocurre frecuentemente en los pacientes con cáncer avanzado.

En conclusión, no existen datos que permitan recomendar el tratamiento con cannabinoides en la práctica clínica diaria. (1, 6)

### 3. Progestágenos

Constituye el grupo de fármacos más ampliamente estudiado en la caquexia tumoral. Su fundamento en el tratamiento paliativo de la caquexia se basó en la observación inicial de que en los ensayos clínicos de los derivados progestágenos en el tratamiento de neoplasias hormono-dependientes se encontró una ganancia significativa de peso tanto en los pacientes con respuesta tumoral como en los que no la obtenían. Este hallazgo estimuló la investigación clínica en el uso de los progestágenos, en particular la medroxiprogesterona y el acetato de megestrol, en el síndrome de caquexia tumoral de pacientes con cáncer avanzado.

Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y con la estimulación del Neuropeptido Y en el hipotálamo.

La **medroxiprogesterona** sólo está disponible en Europa y se ha utilizado en el cáncer de mama metastásico desde hace 30 años. Sus principales efectos sobre los parámetros nutricionales son un aumento del balance proteico, así como de la ingesta, sin impacto significativo sobre la ganancia de peso. Los efectos orexigénicos de la medroxiprogesterona se observan en dosis que oscilan desde los 500 a los 4,000 mg/día.

El **acetato de megestrol** es otro derivado progestágeno que demostró una ganancia de apetito, ingesta y peso corporal en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico. Posteriormente ha sido sometido a varios ensayos clínicos randomizados, controlados frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado, para analizar su impacto real en la mejora del apetito, en la ganancia de peso y en la calidad de vida. La dosis analizada en los diversos estudios ha sido variable, pudiendo afirmarse que el acetato de megestrol es eficaz desde dosis bajas (160-200 mg/día) hasta dosis de 1,600 mg/día. Puesto que la estimulación del apetito se observa ya con dosis bajas y los efectos secundarios del fármaco parecen ser dosis-dependientes (riesgo de tromboflebitis, hipercalcemia, sangrado vaginal, edemas periféricos, hiperglucemia, alopecia, hipertensión, síndrome de Cushing), unido al elevado costo del tratamiento, se aconseja iniciarlo a dosis bajas, con un posterior incremento en función de la respuesta clínica, recomendándose no superar los 800 mg/día. La ganancia de peso con el acetato de megestrol es controvertida; por un lado, está demostrado que dicha ganancia se produce a expensas del tejido adiposo y no por un simple efecto de retención de líquidos. (1, 4, 6, 19, 24)



#### 4. Ciproheptadina

Es un potente antihistamínico utilizado para las alergias, y antagonista serotoninérgico que compite con la histamina por el receptor H1 en las células efectoras del tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos y del tracto respiratorio. En las primeras observaciones clínicas se apreciaron efectos sobre el apetito y el peso de los apacientes, lo que dio lugar a la puesta en marcha de un estudio randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado. El resultado de dicho estudio sugirió cierto impacto de la ciproheptadina a dosis de 24 mg/día en la estimulación del apetito y la ingesta, sin afectar de forma significativa la ganancia de peso. Los efectos secundarios del fármaco son fundamentalmente de tipo central sobre todo alteración del nivel de conciencia. Actualmente se considera que no hay datos suficientes para recomendar la ciproheptadina como fármaco antianorexígeno en el contexto de la caquexia de tumores avanzados. (1, 6)

#### ii. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

El más útil parece ser la **metoclopramida**. Es un fármaco procinético de acción fundamentalmente antidopaminérgica pero a ciertas dosis, puede actuar como antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub>. Su acción periférica lo hace muy útil en el tratamiento de las náuseas y vómitos por irritación gastrointestinal o por retraso en el vaciamiento gástrico, lo que explica su eficacia en la náusea crónica y en la saciedad precoz, características del síndrome de caquexia tumoral. Se recomienda su uso a dosis bajas-intermedias (30-120 mg/día), a través de la vía oral o parenteral. Los efectos secundarios más severos se deben a su acción central por la depleción de dopamina que da lugar a efectos de tipo extrapiramidal, que se potencian cuando se utiliza asociada a neurolépticos como el haloperidol, antidepresivos tricíclicos y otros antieméticos. Su uso prolongado tiene cierto efecto de estímulo del apetito y la ingesta.

Otros procinéticos como la **cisaprida** y la **domperidona** son igualmente útiles en el manejo de la náusea crónica asociada al síndrome de caquexia tumoral.

#### iii. FÁRMACOS ANABOLIZANTES

Se trata del grupo de fármacos que mayor interés está mostrando en el campo de la terapéutica de la caquexia en enfermedades neoplásicas, también en pacientes con VIH. En la caquexia tumoral la experiencia es muy corta, generalmente preclínica, con unos resultados contradictorios y, en algunos casos, muy controvertidos.

Los **andrógenos** han suscitado un importante interés como fármacos promotores del anabolismo proteico en situaciones de catabolismo aumentado. Aunque la base fisiopatológica real no se conoce; los andrógenos son responsables de un aumento de la hipertrofia muscular y de la síntesis proteica, con el consiguiente impacto en la masa corporal. En individuos sanos, la administración a corto plazo de andrógenos, acompañada de ejercicio muscular controlado, se siguió de un aumento de la masa muscular, así como de la fuerza y tamaño de los músculos. Con éstos datos, se postuló la hipótesis de su probable utilidad en los procesos inflamatorios crónicos y en la caquexia de origen tumoral. El uso de andrógenos en pacientes con caquexia tumoral ha sido escaso y sólo un estudio ha comparado la eficacia de la fluoximesterona frente a la

dexametasona y el acetato de megestrol, no encontrándose superioridad del andrógeno en la mejoría de los parámetros nutricionales analizados.

La **hormona del crecimiento** estimula la síntesis proteica, aumenta la movilización y la oxidación de las grasas, reduce la oxidación proteica e incrementa el peso corporal a expensas de un incremento de la masa magra. El uso de la hormona del crecimiento en individuos sanos se acompaña, si existe ejercicio muscular mantenido, de un aumento de la fuerza y ganancia de peso, pero con un mayor consumo de oxígeno tisular, lo que hace muy difícil su uso en pacientes ancianos o caquéticos. Además, su uso teórico en pacientes con cáncer es muy controvertido dada la posibilidad de que la hormona estimule el crecimiento tumoral. (6)

En el grupo de los agonistas de los **adrenorreceptores- $\beta$** , el clenbuterol es un fármaco ampliamente utilizado en animales por su efecto de engorde, al producir un aumento de la masa muscular sin requerir un aumento de la ingesta o del ejercicio. Se sugiere que su efecto anabolizante se produce por inhibición de la proteólisis muscular a través de la vía ubiquitina-proteasoma, que está estimulada en los estados caquetizantes primarios.

#### iv. FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CATABOLISMO

El **sulfato de hidracina** es un inhibidor de la gluconeogénesis a través de la inactivación de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa. Los estudios iniciales, no controlados, sugirieron su utilidad en el tratamiento de los pacientes con cáncer y caquexia. Se realizaron después de éstos estudios iniciales, estudios randomizados y multicéntricos en los que se demostró que el sulfato de hidracina no tiene un efecto significativo sobre los parámetros nutricionales o sintomáticos de los pacientes con cáncer avanzado. Actualmente éste fármaco está en desuso y ya no se recomienda. (1, 6)

La **pentoxifilina** es un derivado metilxantínico recomendado para el tratamiento de vasculopatías a dosis de 1,200 mg/día. Tras haberse demostrado su acción inhibitoria de las citoquinas (en particular del TNF), se sugirió su posible papel en el tratamiento de la caquexia tumoral. Sin embargo, a pesar de su escasa toxicidad, en un estudio randomizado multicéntrico no ha demostrado tener impacto alguno en los parámetros nutricionales, por lo que su uso en este campo no está justificado.

La **talidomida** es un fármaco con una gran capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Ejerce su acción a través de la inhibición de IL-6 y TNF- $\alpha$ , es muy eficaz en la enfermedad injerto vs huésped y en otras reacciones agudas de tipo inmune, ha demostrado también efectos en la prevención de pérdida de peso en pacientes con VIH y tuberculosis. Se han efectuado 2 ensayos clínicos comparados con placebo en caquexia paraneoplásica, en los que se demuestra que la talidomida aumenta el apetito, el peso y la sensación de bienestar (100 mg/día). (1, 4, 6)

Los **ácidos poliinsaturados**, en particular los ácidos eicosapentanoicos tienen una acción antilipolítica y parecen frenar la caquexia en animales de laboratorio. Se encuentran en altas concentraciones en aceites de pescado. Estudios clínicos demuestran que los EPA (ácido eicosapentanoico) tienen ciertos efectos anticaquéticos, incluyendo; a) atenuación de la degradación proteica inducida por el PIF, b) prevención del recambio proteico aumentado en el hígado, c) inhibición de la producción de IL-6 y d)

inhibición del LMF (lipid mobilizing factor). Dos revisiones sistemáticas concluyen que en monoterapia no demuestran superioridad frente a placebo en el apetito, la masa muscular, la supervivencia y la calidad de vida. (1, 4, 6)

#### v. NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Con el avance de los conocimientos sobre los fenómenos implicados en la fisiopatología de la caquexia han ido explorando nuevas alternativas terapéuticas, algunas de ellas en fase de experimentación preclínica, por lo que no existe todavía evidencia suficiente para recomendar su uso en la práctica clínica diaria. Algunas de éstas nuevas opciones, se plantean en la Tabla 11.

<b>Tabla 11. Mecanismos y beneficios potenciales de las nuevas alternativas terapéuticas</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Beneficio</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Melatonina	↓ TNF- $\alpha$	Ganancia peso	Molestias gastrointestinales, vasodilatación
AINEs	↓ PgE2	↑ Grasa	Alteración en la agregación plaquetaria, molestias gastrointestinales
Desensibilización NF- $\kappa\beta$	↑ Producción mioblastos	¿?	¿?
Anticuerpos Anti-TNF	↓ TNF- $\alpha$	↓ Anorexia	Infecciones
ATP	↑ gluconeogénesis	Ganancia peso	Disnea, hiperuricemia
Inhibidores de miostatina	↑ Síntesis proteica muscular	↑ Masa muscular	¿?
Sensibilizadores de insulina	Bloqueo inhibición insulínica de TNF	Ganancia peso	Hepatotoxicidad

Tomado de: De las Peñas R., Sorribes P. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Tratamiento Farmacológico de la Anorexia y Caquexia Neoplásicas. España 2004.

La **melatonina** constituye una de las nuevas alternativas terapéuticas con más futuro potencial en el tratamiento de caquexia tumoral. Su mecanismo de acción se desarrolla a través de la inhibición de las citocinas, sobre todo del TNF- $\alpha$ . Su escasa toxicidad y la demostración de que uno de sus efectos clínicos es la ganancia ponderal apoya la puesta en marcha de nuevos estudios clínicos. (6)

El uso de **antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores COX-2** se justifica por su acción inhibitoria de las prostaglandinas, que parecen estar aumentadas (sobre todo la PGE2) en las situaciones de caquexia en modelos animales. Dos ensayos clínicos en caquexia en cáncer demuestran que son eficaces en el aumento de peso y masa muscular, especialmente si se asocian a progestágenos (acetato de megestrol). (4, 6)

El **adenosin-trifosfato (ATP)** comenzó a utilizarse como fármaco antineoplásico, aún con escaso éxito, pero se observó una ganancia de peso en los individuos tratados.

Los inhibidores de citocinas que están implicados en la caquexia tumoral tienen un gran potencial como agentes terapéuticos en el paciente oncológico. El **bortezomib** es un inhibidor del sistema ubiquitina proteasoma y del factor de transcripción NF- $\kappa$ B utilizado en el tratamiento del mieloma múltiple, por lo que se lo considera un fármaco potencialmente activo pero que requiere la confirmación por ensayos clínicos. (4)

**Anticuerpos monoclonales Vs TNF- $\alpha$**  llevan a un incremento en el apetito y una disminución en la pérdida muscular y de grasa. Efectos similares se han encontrado con **suramina**; un antagonista del receptor IL-6 y con anticuerpos dirigidos Vs INF- $\gamma$ . (1, 6)

Los llamados fármacos sensibilizadores de la insulina, como las tiazolidinedionas producen un aumento de la utilización periférica de la glucosa, con un claro efecto anabolizante. (6). Están también en estudio citocinas anabolizantes (IL-15). (19)

vi. GUÍA CLÍNICA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA CAQUEXIA TUMORAL

Intentando desterrar la idea de que la caquexia es el estado natural e inevitable del paciente con cáncer, es posible actualmente desarrollar unas líneas de tratamiento de la anorexia y caquexia, basadas en tres proposiciones:

1. La única forma de tratar de forma efectiva la caquexia es eliminando la causa que la produce.
2. Cuando la causa no puede ser eliminada, la mejor alternativa es reducir la percepción del síntoma, permitiendo que el proceso avance.
3. Una actuación sobre los procesos biológicos y fisiopatológicos que dan lugar a la caquexia puede ser una forma razonable de enlentecer el desarrollo del proceso de la caquexia y, con ello, mejorar el nivel de calidad de vida de los pacientes.

De forma general, hay que intentar una nutrición por vía oral siempre que sea posible, tomando como referencia las tomas de alimentos a la hora de cualquier actuación médica o de cuidados de enfermería, así como para la prescripción de fármacos.

La utilización de fármacos viene avalada, en algunos casos, por los resultados de estudios bien diseñados, por lo que hoy hay suficiente evidencia clínica para recomendar un algoritmo de tratamiento. Ver Tabla 12.

Cuando predomina la náusea crónica, el uso de fármacos procinéticos es prioritario, a los que podrían incluso asociarse fármacos antieméticos de origen central. Cuando predomina la anorexia, el uso de los fármacos que han sido contrastados por estudios controlados vendrá determinado en función de variables como la supervivencia prevista o la contraindicación de alguno de ellos en base a sus potenciales efectos indeseables. Si un paciente con anorexia tiene una supervivencia prevista superior a cuatro semanas, se recomienda el uso de un progestágeno sintético como el acetato de megestrol, dado que necesita de un uso prolongado para tener impacto en los parámetros nutricionales. Si, por el contrario, el pronóstico vital es corto, es mejor utilizar esteroides, dado que su efecto antianorexígeno es de inicio más precoz, aunque dicho efecto se agote pronto. (6)

**Tabla 12. Guía Clínica del Tratamiento Farmacológico de la Caquexia Tumoral**

<b>Guía Clínica del Tratamiento Farmacológico de la Caquexia Tumoral</b>	
<b>Predomina Náusea Crónica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fármacos Procinéticos: Metoclopramida (10 mg/4-6-8 h, oral, sc, iv); cisaprida (10 mg/6-8 h, oral) o Domperidona (10 mg/6-8 h, oral)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Asociar antieméticos centrales (ondansetrón, haloperidol), sedantes vestibulares o dexametasona.</li> </ul>	
<b>Predomina Anorexia</b>	
Pronóstico vital > 1 mes	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetato de megestrol (160-200 mg/día, oral), con aumento progresivo de dosis (dosis máxima recomendada (800 mg/día). Precaución en pacientes de riesgo para enfermedad tromboembólica. Puede ser útil asociar antidepressivos.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no responde a Acetato de megestrol, puede utilizarse dronabinol (2.5 mg cada 12 h, oral), si no hay trastornos cognitivos.</li> </ul>	
Pronóstico vital < 1 mes	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexametasona (4 a 10 mg/12-24 h, oral, sc, iv). Retirar si no hay efecto en una semana. Precaución con efectos secundarios.</li> </ul>	

Tomado de: De las Peñas R., Sorribes P. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Tratamiento Farmacológico de la Anorexia y Caquexia Neoplásicas. España 2004.

Recientemente, el Grupo Francés de Consenso ha desarrollado una guía clínica para el uso de estimulantes del apetito, con las siguientes conclusiones. (37)

- a) Los corticoides y los progestágenos son fármacos útiles para estimular el apetito.
- b) Ambos grupos de fármacos son útiles en el tratamiento de la anorexia asociada al cáncer, a pesar de sus potenciales efectos secundarios.
- c) Los ensayos clínicos desarrollados en este ámbito del tratamiento de soporte deben ser considerados prioritarios.
- d) Fármacos como la ciproheptadina, metoclopramida, y pentoxifilina no deben utilizarse fuera de ensayos clínicos.
- e) El sulfato de hidracina no está indicado en el tratamiento de la anorexia asociada al cáncer.

g. Rol de Nutrimientos Específicos en el Tratamiento del Paciente con cáncer. (EPA, glutamina)

En el paciente oncológico no siempre el incremento del aporte de energía es capaz de revertir el proceso catabólico existente. Es por ello que se buscan nuevas alternativas para combatir éste síndrome. El ácido eicosapentaenoico (EPA), es un ácido graso poliinsaturado de la familia omega-3, abundante en los aceites de pescado, que puede contribuir a normalizar algunas de las alteraciones metabólicas observadas en la patogenia de la anorexia-caquexia del paciente con cáncer. (5,8)

A nivel experimental, el EPA inhibe el crecimiento del tumor en ratas, tiene un efecto protector sobre el desarrollo y la progresión de distintos modelos tumorales y actúa como un agente contra-regulador de los mediadores de la caquexia, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, factor inductor de proteólisis (PIF) y factores de movilización de lípidos (LMF) e inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma. En animales de experimentación, el pre tratamiento con 0.5 g/kg de EPA consigue abolir los efectos caquéticos del factor inductor de

protéolisis y eliminar la pérdida de peso. No obstante se ha sugerido que por sus efectos inmunosupresores el EPA podría, en determinadas circunstancias, ser perjudicial. En animales se ha demostrado que la administración de EPA más que producir una inmunosupresión generalizada, modularía la respuesta del sistema inmune. Tendría efectos beneficiosos en condiciones de inflamación sin producir efectos nocivos en la respuesta antigénica específica. (5,8).

Wigmore y cols, (38) estudian en 1996, los efectos de la administración de cápsulas de gelatina conteniendo aceite de pescado en pacientes con cáncer de páncreas no resecable. Observan, un aumento de peso y una reducción en la producción de proteínas de fase aguda, una reducción significativa en las concentraciones séricas de proteína C reactiva y en la producción de IL-6 y TNF; además de un aumento de peso confirmando que el EPA podía atenuar la pérdida de peso asociada a la anorexia y caquexia en cáncer. Por su parte, Bruera y cols (39) en 2003 realizaron un estudio en 60 pacientes con cáncer avanzado y no encontraron mejoría significativa ni el apetito, ni en el estado de nutrición, ni en la función física después de la administración durante 2 semanas de 1.8 g/día de EPA y 1.2 g/día de DHA en relación al grupo placebo.

Burns y cols, publican en 2004 los resultados sobre la evolución del peso y la calidad de vida en 43 pacientes con cáncer y caquexia que recibieron altas dosis de EPA (18 g/día). Los pacientes respondieron con ganancia de peso, que se acompañó de mejor calidad de vida. Los pacientes que no aumentaron de peso fueron los que no toleraron las altas dosis (plenitud gástrica, dolor abdominal, esteatorrea y náuseas).

Diversos estudios se han realizado sobre el efecto de la suplementación dietética como omega-3 en pacientes con cáncer. Después de la administración de un complemento alimenticio suplementado con EPA, los pacientes aumentaron la ingesta y ganaron peso. Gogos y cols, (5) estudian aleatoriamente los efectos de la suplementación con aceite de pescado más vitamina E, versus placebo en 60 pacientes con tumores sólidos. El subgrupo de pacientes con desnutrición que recibe aceite de pescado responde con un efecto inmunomodulador (reflejado en la relación T-helper/T supresor). Si bien no se observaron diferencias en la producción de citocinas, la supervivencia se prolongó en el grupo estudio.

En conclusión, a pesar de la poca disponibilidad de datos, los resultados existentes con el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con EPA son muy prometedores. Con dosis mínimas de 2 g de EPA adicionado a los suplementos nutricionales además de aportar calorías y proteínas para cubrir las necesidades energéticas del huésped y del tumor, se contribuye a revertir las anormalidades metabólicas asociadas a la anorexia-caquexia del cáncer. Ello permite vislumbrar la posibilidad de frenar este proceso devastador de los tejidos que se observa en los pacientes neoplásicos que presentan anorexia-caquexia.

La suplementación parenteral o enteral de glutamina también ha sido investigada con miras de alterar el crecimiento tumoral. En 1994, Fahr y cols, reportaron que un curso de suplementación con glutamina de 3 semanas llevaba a una reducción del 40% del tamaño del tumor en ratas. Esta inhibición del crecimiento tumoral fue acompañada de una actividad incrementada de los linfocitos T asesinos, descubrimiento que sugiere que la disminución del tamaño del tumor era el resultado de una destrucción aumentada de las células tumorales, mediadas por la inmunidad celular. (1)

**Recomendación ESPEN. ¿La suplementación con sustratos o moduladores especiales es beneficiosa en pacientes oncológicos?**

1. Datos preliminares sugieren un potencial positivo para la utilización de insulina. (Recomendación Grado C).
2. No existe evidencia para ácidos grasos n-3.

Lundholm et.al., reportó una mayor sobrevida en pacientes oncológicos que han perdido peso que fueron tratados con insulina subcutánea en combinación con apoyo nutricional adecuado, incluyendo NPT. (9)

En cuanto a la suplementación con ácidos grasos de 3 carbonos ( $\omega$ -3/n-3), se realizó una revisión sistemática Cochrane de los estudios publicados con suplementación oral de EPA y se concluyó que no hay beneficio de la administración oral de dichos ácidos grasos en pacientes oncológicos. Sin embargo, se necesitan más estudios para afirmar lo anterior.

La experiencia con EPA parenteral se ha limitado al uso perioperatorio, en donde la administración corta de éstos ácidos grasos ha probado ser segura y ha reproducido los efectos esperados en cuanto a la regulación de los eicosanoides, mejoró la función pancreática y hepática y produjo una menor inmunodepresión en pacientes postquirúrgicos y post quimio/radio tratados.

**Recomendación ASPEN. 2002. Nutrientos especiales en Cáncer.** Algunos nutrientes tienen efectos biológicos especiales en las células tumorales y en el huésped. El uso de sustancias específicas cuyos beneficios están más allá de los nutricios deben llamarse fármacos nutricionales. Cuatro nutrientes han sido sujetos de investigación reciente: glutamina, arginina, ácidos nucleicos y ácidos grasos esenciales. No existe evidencia clínica que apoye la utilización de éstos sustratos individualmente en pacientes con cáncer con la excepción de la glutamina en pacientes receptores de trasplante de médula ósea (tema ya expuesto antes en éste trabajo, en la sección de Nutrición Parenteral). Los estudios clínicos que han investigado las intervenciones de los fármacos nutricionales en pacientes oncológicos quirúrgicos utilizando una mezcla de éstos 4 nutrientes "inmunomoduladores" en fórmulas enterales, han encontrado que los biomarcadores del estado inmune y del balance nitrogenado pueden verse favorablemente afectados, sin embargo la información no es concluyente. En la actualidad no hay un beneficio claramente probado para la suplementación de éstos nutrientes específicos en pacientes con cáncer. (35)

## 6. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES ESPECÍFICAS POR TIPO DE CÁNCER

A continuación, mencionaré algunas recomendaciones nutricionales por tipo de cáncer, de aquéllos que involucren de alguna manera el tracto gastrointestinal.

### a) *Cáncer de Cabeza y Cuello*

Estos pacientes desarrollan desnutrición frecuentemente por la localización del tumor y sus consecuencias en la deglución. Muchos de éstos pacientes tienen historia de tabaquismo o alcoholismo. El tabaquismo predispone a la desnutrición. Alrededor del 57%

de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan pérdida de peso significativa antes de iniciar el tratamiento antineoplásico. El tratamiento utilizado para combatir el cáncer, radioterapia, quimioterapia y cirugías afectan adversamente el estado nutricional de estos pacientes. Se encuentran episodios de broncoaspiración en alrededor del 50% de los pacientes tratados. Alrededor del 10% de los pacientes que sobreviven serán candidatos a nutrición enteral por sonda durante periodos largos de tiempo. La mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen un tubo digestivo íntegro por debajo del cuello, lo que hace a la nutrición enteral factible. Se recomienda colocar sonda de alimentación previo al inicio de radioterapia, para prevenir pérdida de peso, interrupción del tratamiento y deshidratación. Para pacientes desnutridos que serán sometidos a procedimiento quirúrgico un curso de 7 a 10 días de apoyo nutricional enteral está asociado a un 10% de reducción en la morbilidad.

#### *b) Cáncer de Esófago*

La disfagia es universal en los pacientes con cáncer de esófago, y se asocia con una pérdida de peso promedio de 10 kg al momento de la presentación. Aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de esófago desarrollarán desnutrición. El tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, estas terapias, ya sean solas o en combinación generan algún tipo de alteración para la ingesta oral y llevan a la desnutrición. La radiación produce esofagitis, la quimioterapia odinofagia y mucositis. La esofagectomía requiere de vagotomía bilateral lo que lleva a un vaciamiento gástrico lento. Las fístulas anastomóticas y las adherencias también previenen de una adecuada ingesta alimentaria. Sin embargo, el tracto intestinal por debajo del trayecto afectado usualmente es funcional, lo que lleva a la nutrición enteral vía gastrostomía o yeyunostomía como una excelente opción de elección. Las sondas de gastrostomía pueden ser colocadas en más del 97% de los pacientes con cáncer de esófago con una mortalidad por debajo del 1%. Cuando se compara la nutrición enteral vs la parenteral en estos pacientes, se ha demostrado una mejor evolución en los pacientes con NE, ya que se asocia a menos complicaciones y menos producción de citocinas inflamatorias.

#### *c) Cáncer de Estómago*

La gastrectomía subtotal, es el tratamiento angular del cáncer gástrico. Después de una gastrectomía total, los pacientes pueden experimentar saciedad temprana lo que los lleva a una ingesta alimentaria insuficiente. La pérdida del reservorio gástrico puede provocar síndrome de dumping, que se caracteriza por diaforesis postprandial, taquicardia, lipotimia, diarrea y dolor abdominal tipo cólico esto sucede 15 a 30 minutos después de haber ingerido alimentos. El síndrome de dumping tardío sucede 90 a 120 minutos después de haber comido; con diaforesis, taquicardia, lipotimia y confusión. Este conjunto de síntomas y signos se relacionan a una descarga catecolaminérgica mediada por una elevada respuesta insulínica y una hipoglucemia secundaria, resultante de una entrada rápida del alimento al intestino delgado alto. Este fenómeno puede inducir miedo en el paciente, y una ingesta alimentaria inadecuada. Las recomendaciones dietéticas para el síndrome de dumping, incluyen; pequeñas y frecuentes comidas, de alto contenido proteico, bajos en carbohidratos, y bajos en fibra insoluble, el tratamiento farmacológico incluye octreótide. Si lo anterior no es suficiente, entonces una nutrición enteral continua por sonda yeyunal está indicada. Otra técnica utilizada para evitar el síndrome de dumping es construir un pouch yeyunal junto con la gastrectomía.



Además del síndrome de dumping, el estado nutricional después de una gastrectomía se puede ver afectado por sobrecrecimiento bacteriano y una alteración de la liberación de enzimas pancreáticas. Se observa deficiencia de hierro, calcio y vitaminas liposolubles. La pérdida de acidez gástrica, del factor intrínseco inhiben la disponibilidad de cobalamina, por lo que su reposición parenteral está indicada.

#### d) *Cáncer de Páncreas*

El cáncer de páncreas se acompaña muy frecuentemente de pérdida importante de peso. Además la obstrucción de los conductos pancreáticos causan deficiencia enzimática e insuficiencia de ácidos biliares, el tumor puede también obstruir el anillo de Vater. Esto resulta en malabsorción, que exagera la pérdida de peso. Estos pacientes tienen también episodios de obstrucción intestinal y otras alteraciones de la motilidad por metástasis abdominales. La dieta que se recomienda en éstos pacientes es la de pequeñas y frecuentes comidas altamente energéticas y enzimas pancreáticas suplementarias. Si existe obstrucción intestinal proximal, debe valorarse la infusión continua de NE por yeyunostomía. Muchos de éstos pacientes son candidatos a Whipple; cuyas consecuencias con impacto en el estado nutricional son; malabsorción y diabetes mellitus secundaria.

#### e) *Cáncer de Colon y Recto*

Generalmente, éstos pacientes se presentan con una pérdida de peso leve o moderada. La resección de colon ascendente junto con la porción del íleo terminal y la válvula ileo-cecal se asocia con diarrea acuosa como resultado de: a) pérdida del control de paso de líquido del intestino delgado al colon, b) la entrada de gran cantidad de sales biliares al colon con estimulación de excreción acuosa hacia el colon, y c) alteración de absorción de agua y sodio por la pérdida de área colónica. La utilización de colestiramina (quelante de sales biliares) generalmente atenúa la diarrea. En general, queda suficiente superficie de íleon para la absorción de vitamina B12. Las resecciones del colon descendente no tienen impacto significativo en el estado nutricional. (1)

### 7. EFECTO DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL CRECIMIENTO TUMORAL

Algunos autores han sugerido que la provisión de energía y de nutrientes, al igual que la influencia de las hormonas y factores de crecimiento en respuesta al apoyo nutricional, podrían promover el crecimiento tumoral.

Muy pocos estudios en humanos han demostrado que la NPT podría estimular a las células tumorales a entrar en Fase S del ciclo celular. Los tumores utilizan preferentemente glucosa como principal sustrato, por lo que se han realizado estudios intentando dar un mayor porcentaje de energía en forma de lípidos, mismos que no han sido exitosos, ya que ninguno ha demostrado un decremento en el crecimiento tumoral. (1)

**Recomendación ESPEN. Riesgos de la NPT. ¿La NPT nutre al tumor?**

1. Probablemente sí. La NPT provee nutrientes al tumor, sin embargo, no existe evidencia que lo anterior tenga efectos deletéreos en el pronóstico de la enfermedad neoplásica. Por lo tanto, esta consideración no debe influenciar la decisión de nutrir a un paciente cuando la NPT se encuentre indicada (Recomendación Grado C). (9)

## 8. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE PALIATIVO

No existe evidencia que apoye el soporte nutricional especializado en el paciente paliativo, los esfuerzos deben dirigirse a maximizar el cumplimiento de lo que el paciente desea comer (sabor, textura y contacto social). En el paciente oncológico terminal, la NPT debe ser evitada. La preocupación que generalmente provoca la prescripción de la misma es la preocupación de no dejar que el paciente muera de inanición. Se han realizado estudios que demuestran que los pacientes con cáncer terminal no experimentan sensación de hambre o sed, y en aquéllos pacientes en quienes si existen éstos síntomas, pequeñas cantidades de agua o alimento las alivian. Pueden utilizarse también hielo raspado, gasas con glicerina, o lidocaína tópica, para aliviar sintomatología oral (1, 3, 9). En éstos pacientes la utilización de NPT ya sea en ambiente hospitalario o en casa no se justifica. A continuación, menciono las recomendaciones de ESPEN y ASPEN en éste grupo de pacientes.

**Recomendación ESPEN. NPT en situaciones especiales. ¿Está recomendada la NPT a largo plazo (ambulatoria) en pacientes con cáncer incurable?**

1. En algunas ocasiones sí. En pacientes sin ingesta oral o enteral con cáncer incurable en donde el ayuno prolongado sea la causa probable de muerte antes que la enfermedad neoplásica. (Recomendación Grado C)
2. En pacientes con falla intestinal, en quienes la NE sea insuficiente, o en quienes la expectativa de vida por la enfermedad neoplásica sea mayor a 2-3 meses; debe ofrecerse NPT ambulatoria a largo plazo. Se espera que la NPT a largo plazo estabilice o mejore el estado general y la calidad de vida del paciente. También debe prescribirse si así lo desea el paciente. (Recomendación Grado C). (9)

**Recomendación ESPEN. NPT en situaciones especiales. ¿Existe evidencia que apoye la administración de NPT suplementaria en pacientes con cáncer incurable que estén perdiendo peso y con una ingesta alimentaria reducida?**

1. Probablemente sí. Existe un probable efecto benéfico en prescribir NPT suplementaria a pacientes con cáncer incurable, pérdida de peso y con ingesta alimentaria reducida. (Recomendación Grado B). (9)

Se han llevado a cabo diversos estudios al respecto, sobre todo con pacientes con cáncer gastrointestinal, algunos con buenos resultados, y otros con resultados ambiguos. Sin embargo, lo que las guías ESPEN concluyen a éste respecto es que los pacientes con cáncer incurable que reciben NPT suplementaria por una obstrucción intestinal o por afagia, son controversiales, ya que se estima que mueran antes por privación alimentaria que por la progresión tumoral.

**Recomendación ASPEN. Paciente oncológico paliativo.**

1. El soporte nutricional como medida paliativa en pacientes terminales con cáncer está raramente indicado (Grado Evidencia B). (35)

El uso paliativo de nutrición parenteral en el paciente oncológico paliativo es raramente indicado, sin embargo, éste tema es controversial y cargado de emociones en cuanto a la familia refiere. En algunos pacientes, cuidadosamente seleccionados, la NPT en casa puede prolongar y mejorar la calidad de vida. Si el paciente es candidato a beneficiarse de NPT debe de: a) Ser capaz emocional y físicamente de participar en su propio cuidado, b) Debe tener una expectativa de vida mayor de 40 a 60 días, c) Requiere de un gran apoyo social y económico en casa, incluyendo una enfermera o cuidador, y 4) No tolerar otras medidas más sencillas de apoyo nutricional. Aquellos pacientes con una expectativa de vida menor a 40 días pueden ser paliados con fluidos intravenosos, aunque lo anterior también es motivo de controversia. (35)

## VI. DISCUSIÓN

En los últimos años, la caquexia ha provocado un creciente interés tanto en la medicina clínica como en la investigación básica. La anorexia y las profundas alteraciones que caracterizan este síndrome han definido el desarrollo de diferentes estrategias terapéuticas basadas en estos dos factores.

Hoy existen variadas estrategias, desde las más sencillas recomendaciones dietéticas, hasta suplementos alimenticios adicionados con nutrientes específicos, fármacos con diferentes mecanismos de acción, y las recomendaciones emitidas por los expertos en nutrición enteral y parenteral, que discutiré más adelante. En la lucha contra las alteraciones metabólicas se han creado un gran número de estrategias terapéuticas entre las que podemos nombrar las dirigidas a neutralizar el efecto de las citocinas pro-caquéticas. Otro grupo importante de estrategias en la mediación hormonal dado que la caquexia porta en sí un profundo desequilibrio hormonal. Otras estrategias emergentes son las que intentan anular alteraciones moleculares, entre éstas podemos nombrar a los factores de transcripción, inhibidores de proteasoma, entre otros.

Todos los autores cuyas publicaciones se revisaron concluyen que debe hacerse una valoración nutricional a todo paciente con diagnóstico de cáncer, de preferencia, dicha valoración debe realizarse al momento de la detección del mismo, esto con la finalidad de dar apoyo nutricional especializado de manera oportuna.

Así mismo, es de acuerdo general, que de ser posible y viable, la ingesta oral, es la vía más eficaz para nutrir a los enfermos; siempre y cuando sea satisfactoria en cuanto a la cobertura de los requerimientos del paciente y que sea segura; es decir, que no conlleve riesgos, por ejemplo de broncoaspiración.

Se recomienda en general que los alimentos con alto contenido en azúcares simples sean evitados (por las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, ya explicados en éste trabajo y por la alta incidencia de pobre tolerancia gastrointestinal). También, en la mayoría de los casos se recomienda prescribir pequeños y frecuentes tiempos de comida, con el fin de evitar náuseas, vómitos, plenitud gástrica, etc, o para beneficio de ciertos mecanismos fisiopatológicos específicos a cada paciente, por ejemplo; alteraciones de la motilidad intestinal. Las recomendaciones específicas por tipo de cáncer ya han sido mencionadas en el presente trabajo.

Siempre debe tomarse en cuenta que cada paciente, dentro de la evolución de su enfermedad neoplásica es único, con alteraciones anatómicas y fisiopatológicas únicas; por lo que la terapia nutricional debe ser individualizada. Se debe poner atención especial a la posible aparición de deficiencias vitamínicas dependiendo de la situación clínica de cada paciente. Si es necesario deben aportarse; por ejemplo, hierro y Vitamina B12 en caso de gastrectomía, Vitamina B12 parenteral en caso de resección ileal, aporte de vitaminas liposolubles en caso de malabsorción, etc.

Debe analizarse siempre la adecuada tolerancia de todos los componentes alimentarios de las dietas prescritas a los pacientes, tal es el caso de la lactosa, o de la fibra; por ejemplo.

Lamentablemente, en el proceso evolutivo de la enfermedad neoplásica, en muchas de las ocasiones, la nutrición por vía oral deja de ser suficiente para la mayoría de los pacientes, momento en el que el médico especialista en nutrición, debe proponer apoyo nutricional especializado, ya sea como suplementación vía oral, como nutrición enteral o parenteral. Además, siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de prescribir algún fármaco para mejorar la tolerancia alimentaria, aumentar el apetito o para tratar de contrarrestar los efectos catabólicos e inflamatorios de la enfermedad neoplásica.

El empleo de suplementos por vía oral pretende incrementar la ingesta oral de energía y diversos nutrientes. Las indicaciones específicas aceptadas por la mayoría de los autores en cuanto a la prescripción de los suplementos orales son; ingesta oral insuficiente, haber recibido consejo dietético y aún así presentar alteraciones en la deglución, capacidad de absorción de nutrientes alterada o circunstancias sociales que hagan difícil una modificación dietética.

El tipo de suplemento debe ser individualizado, se han utilizado suplementos alimenticios con alto contenido proteico o fórmulas especializadas dependiendo de la situación clínica de cada paciente; por ejemplo; suplementos enriquecidos con aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con hepatopatías, o con carbohidratos de liberación prolongada en el paciente diabético, o bien la prescripción de suplementos modulares (que contengan un solo nutriente; ejemplo caseinato de calcio; suplemento proteico) que aportan la cantidad del macronutriente faltante o no cubierto de los requerimientos del paciente por vía oral.

Se han hecho varios estudios que evalúan la eficacia de la prescripción de los suplementos orales en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia tumoral, sin embargo, no se ha logrado demostrar un claro beneficio en la evolución del paciente. Lo anterior se debe probablemente a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, ya que los efectos observados sobre el peso y la composición corporal son variables. La realidad es que se precisan estudios prospectivos sobre la influencia de los suplementos orales en la evolución clínica y funcional del paciente oncológico.

La nutrición enteral es una gran herramienta en el campo de la nutrición clínica. La colocación de sondas de alimentación hacia el estómago o al intestino delgado han ayudado a superar algunas de las causas que comprometen la ingesta alimentaria. Permiten proveer nutrición a pacientes con obstrucciones o resecciones en cuello, esófago, estómago y duodeno. También permite a los pacientes con capacidad absorptiva comprometida (intestino corto, enteritis por radiación) ser alimentados de manera continua.

La nutrición enteral está indicada en todo paciente que no puede, no debe o no quiere comer por vía oral. La utilización de la vía enteral, siempre será más beneficiosa que la vía parenteral. En la actualidad, la mayoría de los autores están de acuerdo que si se provee una nutrición enteral de más de 4 a 6 semanas se utilice un acceso enteral definitivo.

Los objetivos de la prescripción de NPT en el paciente con cáncer han sido mencionados por ESPEN, y pretenden mejorar la evolución del paciente mediante; la prevención y el tratamiento de la desnutrición/caquexia, reforzamiento del cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos, control de los efectos secundarios de los tratamientos

antineoplásicos y mejorar la calidad de vida (Recomendación Grado C). También establece que:

- La NPT es inefectiva y probablemente dañina en pacientes oncológicos con viabilidad de la vía oral o la vía enteral. (Recomendación Grado A)
- Se recomienda uso de NPT en pacientes con mucositis o enteritis por radiación severas (Recomendación Grado C). (9)

Es necesario comentar que se han llevado a cabo múltiples estudios clínicos con la finalidad de observar si la indicación de aporte nutricio intravenoso mejora los parámetros nutricionales en el paciente oncológico con pérdida de peso. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha demostrado un beneficio claro por encima de la vía oral o enteral. La NPT provee, claro está, una vía de alimentación a aquel paciente que no tiene tubo gastrointestinal funcional.

El tema que ha centrado la atención de muchos investigadores es; si el aporte de NPT indiscriminada a pacientes con caquexia tumoral revierte, al menos en parte el catabolismo del que son sujetos éste tipo de pacientes, o bien si tiene algún beneficio en cuanto a su morbi-mortalidad. Muchos meta-análisis han concluido que el uso de NPT indiscriminada en el paciente oncológico sujeto a quimioterapia o radioterapia no ofrece ningún beneficio en cuanto a la mortalidad, mejor respuesta al tratamiento antineoplásico ó a una disminución en la incidencia de complicaciones. Lo anterior me lleva a citar algunas de las recomendaciones de ASPEN:

- El soporte nutricional no debe ser utilizado de forma sistemática en pacientes sometidos a cirugía oncológica (Evidencia Grado A)
- El soporte nutricional no debe administrarse de forma sistemática a pacientes con radioterapia abdominal, pélvica o de cabeza y cuello (Evidencia Grado A)
- El soporte nutricional es apropiado en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, en los que están desnutridos y en aquellos de quienes se sabe que van a tener impedimento para la ingesta o la absorción de nutrientes (Evidencia Grado C) (35)

¿En qué momento debe iniciarse el apoyo nutricio con NPT en el paciente oncológico? ESPEN emite una recomendación al respecto:

- El apoyo nutricio debe iniciarse si el paciente está desnutrido o si se anticipa que el paciente no podrá comer por 7 días. (Recomendación Grado C)
- También debe iniciarse si existe una ingesta alimentaria inadecuada (< 60% del Gasto energético calculado) que se espera que continúe por más de 10 días. En éstos casos, si el apoyo nutricio no puede darse por la vía enteral, debe utilizarse la vía parenteral. Si el paciente tiene vía enteral, pero no se alcanzan requerimientos, debe administrarse una NPT suplementaria que aporte la diferencia. (Recomendación Grado C)
- No hay justificación para prescribir NPT si existe un adecuado aporte energético por vía oral o enteral. (Recomendación Grado A). (9)

En el escenario del paciente oncológico quirúrgico, las posturas de ESPEN y ASPEN son similares. En general ambas asociaciones coinciden en que la NPT está indicada en el periodo preoperatorio en pacientes desnutridos sin vía enteral viable. La

recomendación de inicio es, como ya se mencionó en el preoperatorio, con una duración de 7 a 14 días y debe ser continuada en el postoperatorio hasta que la vía enteral sea viable y que cubra alrededor del 50% de sus requerimientos energéticos.

ESPEN:

- La NPT perioperatoria se recomienda en pacientes desnutridos que no tienen la vía enteral viable. (Recomendación Grado A)
  - Debe indicarse NPT perioperatoria empezando 7-10 días antes de la cirugía y continuándola en el periodo post-quirúrgico.
- No debe utilizarse NPT perioperatoria en pacientes con cáncer con adecuado estado nutricional. (Recomendación Grado A). (9)

ASPEN:

- El soporte nutricional preoperatorio puede ser beneficioso en pacientes moderada o gravemente desnutridos, y se administra durante 7 a 14 días en el preoperatorio. Los beneficios potenciales del soporte nutricional deben ser tenidos en cuenta frente a sus riesgos potenciales y al retraso de la intervención. (Grado de Evidencia A). (35)

Los pacientes oncológicos receptores de trasplante de médula ósea son una población especial en cuanto a indicaciones de NPT. En estos pacientes la toxicidad gastrointestinal de los medicamentos utilizados en mieloablación impactan negativamente en la adecuada ingesta alimentaria. Lo anterior sucede a pesar del amplio uso de la nutrición enteral mediante sondas nasogástricas y nasoyeyunales; esto es de particular importancia en el paciente con mucositis. Por lo que la recomendación de ESPEN es:

- En pacientes receptores de TMO debe reservarse la prescripción de NPT en casos de mucositis severas, íleo o vómito intratable. (Recomendación Grado B). (9)

ASPEN, emite recomendaciones complementarias para este grupo de pacientes:

- Todos los pacientes que serán sometidos a TMO con mieloablación están en riesgo nutricional y deben tener una valoración nutricional, para identificar a aquellos que requieran soporte nutricional. (Grado Evidencia B)
- Cuando se utiliza NPT en este grupo de pacientes, se recomienda que sea discontinuada en cuanto las toxicidades de la mieloablación hayan resuelto una vez realizado el TMO. (Grado Evidencia A)
- Cuando la función gastrointestinal se haya restablecido después de realizado el TMO; se debe utilizar NE en quienes la ingesta por vía oral sea inadecuada para cubrir requerimientos energéticos. (Grado Evidencia B) (35)

Las guías ESPEN en cuanto a la prescripción de NPT en paciente receptor de TMO establecen que esta población se beneficia de NPT suplementada con glutamina. Lo anterior bajo el precepto de que la glutamina protege a la mucosa intestinal del impacto agresivo de la quimioterapia y radioterapia. Además minimiza la atrofia de la mucosa intestinal relacionada a la NPT, se asocia a mayor tolerancia hepática de la quimioterapia, mejora el balance nitrogenado, la función inmunitaria, el riesgo de infección, el tiempo de estancia hospitalaria y la supervivencia. (dosis recomendada 0.6 gr/kg/día). Sin embargo, ASPEN **no** recomienda la suplementación de glutamina en este grupo de pacientes, basando su recomendación en que los estudios revisados en cuanto a la suplementación no son concluyentes. Hay que tomar en cuenta, que las guías ESPEN fueron publicadas

en 2009, y las ASPEN en 2002; así que probablemente ESPEN tenga más estudios en los que basar sus recomendaciones.

Por lo tanto, en pacientes con TMO que presenten mucositis severas, íleo o vómito intratable; candidatos a NPT, podrán recibir glutamina, sin embargo, la indicación dependerá del médico a cargo.

ESPEN:

- ¿Los pacientes receptores de TMO que reciben NPT se benefician de nutrimentos especiales? Sí, estos pacientes se benefician de NPT suplementada con glutamina. (Recomendación Grado B). (9)

ASPEN:

- Dosis farmacológicas de glutamina no deben ser utilizadas en pacientes receptores de TMO. (Evidencia Grado A) (35)

En cuanto al tratamiento farmacológico del síndrome de caquexia-anorexia tumoral se han investigado varios grupos de medicamentos, unos con una eficacia mejor comprobada que otros. Sin embargo, hasta el momento ninguno ha demostrado una mejoría absoluta en todos los grupos de pacientes. Su prescripción, por supuesto debe ser individualizada, dependiendo del síntoma principal del paciente, de la expectativa de vida y del tipo de cáncer.

En general, los más recomendados son los progestágenos, del grupo de fármacos orexigénicos; en particular el acetato de megestrol es el que mejor resultados ha obtenido en estudios clínicos. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de las citocinas inflamatorias IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y por la estimulación del neuropéptido Y. Se ha observado un aumento de peso en los pacientes que la han consumido; lo anterior secundario a un aumento en la ingesta alimentaria. La dosis recomendada de inicio va desde 160 a 200 mg/día, hasta una dosis máxima de 800 mg/día. Deben tomarse en cuenta, que los progestágenos pueden traer algunos efectos secundarios contraproducentes a la evolución del paciente; como mayor riesgo de trombosis, hiperglucemia, edemas, hipertensión o sangrados vaginales.

Los glucocorticoides son otro tipo de fármacos orexigénicos utilizados en el síndrome de anorexia-caquexia tumoral, pero su utilidad está limitada por la gran cantidad de efectos secundarios, y porque el efecto orexigénico dura alrededor de 4 semanas únicamente. En general se recomienda su uso en pacientes con expectativas de vida menor a un mes. El más utilizado es la dexametasona a una dosis de 4 a 10 mg /día, ya sea oral o parenteral.

Los cannabinoides (dronabinol) y la ciproheptadina (antihistamínico) son fármacos orexigénicos cuyos resultados clínicos no son concluyentes, y en general no se recomienda su utilización.

Otro grupo de fármacos utilizados son los procinéticos, cuya finalidad es mejorar la náusea crónica y de ésta manera optimizar la ingesta alimentaria. El más útil parece ser la metoclopramida (30 a 120 mg/día) vía oral o parenteral. Los efectos secundarios son centrales por depleción de dopamina que da lugar a la aparición de síntomas extrapiramidales. Se ha observado, por otro lado, que su uso prolongado tiene cierto



efecto en el estímulo del apetito. También se utilizan la cisaprida y la domperidona con buenos resultados.

Existen otros grupos de fármacos utilizados en el tratamiento de síndrome de caquexia tumoral, todos con resultados controversiales o todavía en investigación básica. Los que han sido observados en estudios clínicos cuyos resultados son controversiales, probablemente se deba a la población heterogénea en quienes han sido probados. Algunos de éstos fármacos son; los andrógenos (fármacos anabolizantes) cuyo efecto buscado es el de promotor del anabolismo proteico en situaciones de catabolismo aumentado. También está la hormona del crecimiento (anabolizante), sin embargo su efecto se ha observado únicamente en individuos sanos; y su utilización en pacientes con cáncer causa controversia por la posibilidad de estimular el crecimiento tumoral.

Otros fármacos como el sulfato de hidracina (inhibidor del gluconeogénesis), pentoxifilina (efecto inhibitorio de citocinas inflamatorias), talidomida (efecto inmunomodulador y antiinflamatorio), entre otros, han sido estudiados sin obtener resultados contundentes. Sin embargo, actualmente se encuentran en investigación fármacos cuyo efecto principal es el de antagonizar a las citocinas inflamatorias con sus consecuencias anorexigénicas, tal es el caso de los anticuerpos vs TNF- $\alpha$  e IL-6, por ejemplo. También se ha propuesto que la administración de AINEs altera la cascada inflamatoria disminuyendo la producción de prostaglandinas (PGE2), sin embargo, todo esto está en investigación.

Por último, mucho se ha comentado a cerca del efecto beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados (EPA, DHA) en pacientes oncológicos. A nivel experimental se ha observado que el EPA disminuye el crecimiento tumoral en ratas, actúa como agente contra-regulador de los mediadores antiinflamatorios de la caquexia y tiene un efecto inhibitorio del sistema ubiquitina-proteasoma. Por lo anterior, se han llevado a cabo múltiples estudios clínicos tratando de demostrar los resultados ya mencionados en pacientes con cáncer. Algunos estudios han encontrado cierto efecto benéfico en cuanto al aumento de peso y mejoría de la ingesta alimentaria, mientras que otros no han observado dichos beneficios. En general, la tendencia es prometedora para la suplementación con EPA en el paciente oncológico, pero se necesitan más estudios. Por su parte, ESPEN en sus guías de recomendaciones para paciente oncológico publicadas en 2009, establece que no existe evidencia suficiente que apoye que la suplementación con ácidos grasos n-3 sea beneficiosa en este grupo de pacientes.

## VII. CONCLUSIONES

El cáncer se asocia frecuentemente a distintos grados de desnutrición, causados por diferentes mecanismos fisiopatológicos. La caquexia, es especialmente frecuente en las fases avanzadas de la enfermedad. El advenimiento de las terapias de nutrición enteral y parenteral, permite alimentar actualmente a cualquier paciente, sin embargo la eficacia de dichas terapias permanece limitada por las alteraciones metabólicas del paciente oncológico. En la actualidad el uso rutinario del soporte nutricional especializado con nutrición parenteral en pacientes con cáncer está limitado a ciertos casos bien definidos. Todo apoyo nutricional en pacientes con cáncer debe ser individualizado, tomando en cuenta, el tipo de cáncer, los antecedentes personales, el tratamiento quirúrgico realizado, la anatomía y fisiología actuales y los efectos secundarios de las demás terapias antineoplásicas utilizadas (radioterapia, quimioterapia). El objetivo principal de la terapia nutricional en éstos pacientes es mejorar el estado nutricional, aportar el aporte energético y proteico necesario, tratar de disminuir el estado catabólico y mejorar la respuesta al tratamiento antineoplásico.

En la actualidad, existen una gran variedad de estrategias nutricionales para combatir la caquexia tumoral, desde las recomendaciones dietéticas, hasta las de nutrición parenteral en pacientes específicos. Existen también fármacos con efectos orexigénicos y aquéllos todavía en desarrollo que buscan contrarrestar los efectos inflamatorios de las citocinas involucradas, sin embargo, todavía no existen estudios clínicos con resultados concluyentes. Por otro lado, se ha propuesto que la administración de nutrimentos específicos en éste grupo de pacientes tiene cierto efecto benéfico; efecto antiinflamatorio, de disminución de progresión tumoral y aumento de supervivencia, como es el caso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3, sin embargo, se requieren más estudios aleatorizados que lo confirmen.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Shils Maurice E., Shike Moshe, Ross Catharine A, et al. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10a edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Nueva York, EUA, 2006.
2. Gil Hernández Angel, et. Al. *Tratado de Nutrición, Tomo IV Nutrición Clínica*, 2ª edición. Editorial Panamericana, España 2010.
3. Walsh Declan, Caraceni Augusto T., Fainsinger Robin, et al. *Palliative Medicine, Chapter 109 Nutrition in Palliative Medicine*. 1ª edición. Editorial Saunders Elsevier. Philadelphia, EUA, 2009.
4. Tuca Rodríguez Albert, Calsina-Berna Agnés, González-Barboteo Jesús, Gómez.Batiste Alentorn Xavier. *Caquexia en cáncer*. *Med Clin*. 2010. 135 (12) 568-572.
5. Planas M., Puiggrós C., Redecillas S. *Contribución del Soporte Nutricional a combatir la Caquexia Cancerosa*. *Nutr Hosp*. 2006. 21 (Supl.3) 27-36.
6. De las Peñas R., Sorribes P. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Tratamiento Farmacológico de la Anorexia y Caquexia Neoplásicas*. España 2004.
7. Kotler DP. *Cachexia (review)*. *Ann Intern Med* 2000, 133; 622-634.
8. Eisenchlas Jorge H., *Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia en cáncer*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006. 36; 218-226.
9. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., et. Al. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non Surgical oncology*. *Clinical Nutrition* 28 (2009); 445-454.
10. Nelson KA., Walsh D., Sheehan FA. *The Cancer Anorexia-Caquexia Syndrome*. *J Clin Oncol* 1994; 12; 213-225.
11. García Luna P.P., Parejo Campos J., Pereira Cunill J.L. *Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico*. *Nutr Hosp*. 2006, 21 (supl.3) 10-16.
12. Laviano A., Meguid MM, Inui A. et al., *Therapy insight: cáncer anorexia cahexia síndrome, when all you can eat its your self*. *Nature Clin Pract*. 2005 2; 158-164.,
13. Mike García Pilar, Rivera Flores Renata. *Síndrome de anorexia-caquexia*. *Rev Gastroenterol Mex*, 2010. vol 75, (supl 2) 205-207.
14. Davis MP, Dreicer R., Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. *Appetite and cancer-associated anorexia: A review*. *J Clin Oncol*. 2004; 22 1510-1517.
15. Bruera E. Sweeny C. *Cachexia and asthenia in cancer patients*. *Lancet Oncol*. 2000; 1: 138-147.

16. Argilés J.M., Busquets S., López-soriano F.J., Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006, 21; 4-9.
17. Holmes S. A difficult clinical problem: Diagnosis, impact and clinical management of cachexia in palliative care. *Int J Palliat Nurs*. 2009; 15: 322-326.
18. De Wys WD, Begg C., Ivin PT, Band PR, Bennett JM et. Al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980; 69; 491-497.
19. Navarro Expósito F., Valadés Martín JI., López González JL. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anorexia tumoral en el paciente oncológico. *Medicine*. 2005; 9 (27) 1799-1802.
20. Prieto Ríos, B., Martínez-Amores Martínez B., et al. Tratamiento de la deficiencia nutricional del paciente oncológico. *Medicine*. 2009; 10 (24); 1625-1628.
21. Gottshlich Michele M. et al. Ciencia y Práctica del Apoyo Nutricional. Programa de estudio basado en casos clínicos. ASPEN. Editorial Kendall/Hunt. EUA 2006.
22. Ribaud JM, Cella DF, et al. Re-validation and shortening of the Functional Assessment Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire. *Qual Life Res*. 2001; 9 1137-1146.
23. Cella DF, Tulsky DS, Hanh EA., et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993; 11; 570-579.
24. Prieto Ríos B., López-González JL., Navarro Expósito F., Alvarez-Mon Soto M. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia tumoral. *Medicine*, 2009; 10 (24); 1622-1624.
25. Boseaeurs I., Daneryd P, Svanberg E., Lundholm K., Dietary intake, resting energy expenditure in relation with weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer*. 2001; 93; 380-383.
26. Moore-Carrasco R., Poblete Bustamante M., et al. Sistemas Proteolíticos implicados en la caquexia cancerosa. *Cancerología 2*. 2007; 305-314.
27. Busquets S., Alvarez B., Llovera M., López-Soriano F.J., Argilés JM. Branched-chain aminoacids inhibit proteolysis in rat skeletal muscle: mechanisms involved. *J Cell Physiol*. 2000; 184; 380-384.
28. Llovera M., García-Márquez C., Agell N., López-Soriano FJ, Argilés JM. Muscle wasting associated with cachexia is linked to an important activation of the ATP-dependent ubiquitin-mediated proteolysis. *Int J Cancer*. 1995; 61: 138-141.
29. Beutler BA., Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985; 135; 3972-3977.

30. García-Martínez C., Costelli P., López Soriano FJ, Argilés JM. Is TNF really involved in cachexia? *Cancer Invest* 1997; 15; 47-54.
31. González M, Andreu M, Belda C, Martínez N. Malnutrición y enfermedad neoplásica. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Ed. Gómez C.Sastre A. You & Us SA. 2002; 9-15.
32. O'Gorman P, MacMillan DC, et al. Impact of weight loss, appetite and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 32; 76-80.
33. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An Evidence-based approach to treatment. CABI Publishing, 2003. Wallingford. Oxon OX 108D UK.
34. Tando SP, Gupta SC, Sinha SN et al. Nutritional support as an adjunct therapy of advanced cancer patients. *Indian J Med Res* 1984; 80; 180-188.
35. August David, Teitelbaum David, et al. ASPEN Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adults and Pediatric Patients. *JPEN* 2002; 26 (1); 82 S-87S.
36. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, 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; 567-573.
37. Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options and recommendations (SOR) for the use of appetite stimulants in oncology: Work group-Federation of the French Cancer Centers (FNCLCC). *Bull Cancer* 2000; 87:315-328.
38. Wigmore SJ, Ross JA, Falcones JS y cols. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996; 12:S27-S30.
39. Buera E, Strasser F, Plamer JL y cols. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21; 129-134.

Este documento fue editado e  
impreso en los talleres de



*Centro de Impresión Digital*

**"EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y  
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS"**

**[www.mitesis.mx](http://www.mitesis.mx)**



**19-42-11-62**

**5619-4378**

IUSACELL  
**04455 5508-1404**  
[copilco@mitesis.mx](mailto:copilco@mitesis.mx)