

Nutrición basada en la evidencia

Nutrición basada en la evidencia en el cáncer como enfermedad caquectizante

E. CÁNCER MINCHOT^a, G. CÁNOVAS MOLINA^a,
M. DURÁN POVEDA^b, J. ÁLVAREZ HERNÁNDEZ^c
Y J.J. GORGOJO MARTÍNEZ^d

^aSección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

^bServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

^cSección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

^dSección de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. España.

La caquexia es un síndrome caracterizado por una progresiva e involuntaria pérdida de peso. Se habla del cáncer como enfermedad caquectizante por la prevalencia y la importancia de la caquexia en esta enfermedad. Es sabido que la malnutrición contribuye a menudo a la muerte del paciente con cáncer, pero antes de recomendar una terapia nutricional de forma sistemática debemos conocer los beneficios terapéuticos que realmente proporciona. El objetivo de este trabajo es una actualización del papel del soporte nutricional en el paciente oncológico, especialmente ante la caquexia, basándose en la mayor evidencia científica existente. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos informáticas MEDLINE y EBM Reviews Multifile PubMed. Pocos son los trabajos que evalúan la nutrición como elemento terapéutico en la caquexia por cáncer. La mayoría no diferencian entre el paciente con o sin malnutrición, e incluso utilizan la malnutrición grave como criterio de exclusión. El soporte nutricional tiene un efecto terapéutico beneficioso en enfermos con cáncer, pero está limitado a un pequeño grupo con malnutrición moderada-grave. Los datos disponibles sugieren que el aumento del aporte calórico-proteico a través de la nutrición artificial convencional no mejora el estado nutricional de los pacientes con enfermedad caquectizante y no altera la progresión de la caquexia. Recientes investigaciones están centradas en el efecto anticáquexia del aceite de pescado, pero las evidencias actuales todavía no son definitivas.

Palabras clave: MeSH: *cachexia, malnutrition, neoplasms, nutricional support, parenteral nutrition, enteral nutrition, immunomodulators, appetite stimulants*. DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): *caquexia, malnutrición, neoplasmas, apoyo nutricional, nutrición parenteral, nutrición enteral, adyuvantes inmunológicos, estimulantes del apetito*.

ABSTRACT

Cachexia is characterized by progressive and involuntary weight loss. Cancer is considered to be a cachexia-inducing

Correspondencia: Dra. E. Cancér Minchot.
Blasco de Garay, 94, 4.^o dcha. 28003 Madrid. España.
Correo electrónico: ecancer@wanadoo.es;
ecancer.hflr@salud.madrid.org

disease because of the prevalence and importance of cachexia in malignant neoplastic disease. It is well known that malnutrition frequently contributes to the death of cancer patients. However, before routinely recommending nutritional therapy, the real therapeutic benefits it confers should be identified. The present article aims to provide an update on the role of nutritional support in oncological patients, especially in those with cachexia, based on the best scientific evidence available. An exhaustive literature search was performed in Medline and EBM databases (Reviews Multifile PubMed). Few studies have evaluated nutrition as a therapeutic modality in cancer-induced cachexia. Most studies do not differentiate between patients with or without malnutrition, and even use severe malnutrition as an exclusion criterion. Nutritional support has a beneficial effect in cancer patients but is limited to a small group with moderate to severe malnutrition. The available data suggest that the increase in caloric-protein intake through conventional artificial nutrition does not improve the nutritional status of patients with cachexia-inducing disease and does not alter the progression of cachexia. Recent investigations center on the anti-cachexia effect of fish oil but current evidence is still not definitive.

Key words: MeSH. Cachexia. Malnutrition. Neoplasms. Nutritional support. Parenteral nutrition. Enteral nutrition. Immunomodulators. Appetite stimulants.

INTRODUCCIÓN

La palabra caquexia deriva del griego *kakós*, “grave”, y *hexis*, “estado”, “estado grave” o “mal estado”. Se caracteriza por una pérdida involuntaria y progresiva del peso corporal y de la masa magra en el contexto de una enfermedad crónica¹⁻³. Se habla del cáncer como enfermedad caquectizante por la prevalencia e importancia de la caquexia en esta enfermedad.

La caquexia está particularmente asociada con tumores sólidos de estómago, pulmón y páncreas. Es muy importante tener en cuenta que no sólo afecta al enfermo terminal. El 40-80% de los pacientes con cáncer presentan una pérdida de peso significativa durante los 6 meses previos al diagnóstico⁴. La bibliografía sugiere que en el carcinoma gástrico y pancreático esta reducción ponderal esta presente en el

TABLA 1. Estrategia de búsqueda

#1 "Cachexia" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#2 "Cachexia" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#3 "Malnutrition" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#4 "Malnutrition" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#5 "Neoplasms" [MeSH] AND ("Nutrition" [MeSH] OR "Nutritional support" [MeSH] OR "Parenteral Nutrition" [MeSH] OR "Enteral Nutrition" [MeSH])
#6 "Orexigenic" [Keyword] AND ("Cachexia" [MeSH] OR "Neoplasms" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#7 "Appetite stimulants" [MeSH] AND ("Neoplasms" [MeSH] OR "Cachexia" [MeSH] OR "Cancer" [Keyword])
#8 #1 OR #2 OR #5
#9 #3 OR #4 OR #5
#10 #6 OR #7
#11 #8 OR #9 OR #10

87% de los casos⁵. Asimismo, los pacientes con cáncer de páncreas presentan una pérdida de peso mayor del 10% en el momento del diagnóstico. Esta reducción ponderal aumenta progresivamente durante la evolución de la enfermedad y llega a un 24,5% del peso habitual justo antes de la muerte⁵. Además, la caquexia aparece en aproximadamente la mitad de todos los enfermos terminales de cáncer y está presente en el 80% de los pacientes que mueren por cáncer⁶.

Los signos clínicos que caracterizan a la caquexia son la anorexia y la extrema pérdida de peso. Aunque la anorexia es un síntoma asociado con la enfermedad caquetizante, únicamente una disminución en la ingesta de nutrientes no puede explicar los cambios en la composición corporal que sufren estos pacientes. Entre ellos, varios factores humorales, como las citocinas, o catabólicos producidos por el tumor (factor movilizador de lípidos [LMF] y factor movilizador de proteínas o inductor de la proteólisis [PMF o PIF]), se han investigado como mediadores del consumo tisular⁷⁻⁹. Los cambios metabólicos en el huésped son los que condicionan esa mayor pérdida de masa magra y, a su vez, la inhibición de su replección⁹. Por tanto, el aumento en la toma de nutrientes no es suficiente para revertir la malnutrición de forma efectiva⁸, y cuando la intervención nutricional logra una recuperación de peso, a menudo es sólo a expensas del compartimiento graso y del agua corporal¹⁰. Esto hace que la recuperación del trastorno de la composición corporal se convierta en una meta clínica y un objetivo prioritario de las actuales investigaciones.

OBJETIVOS

La indicación de la terapia nutricional en los pacientes con cáncer continúa siendo controvertida. Hasta la década de los noventa pocos eran los estudios que evaluaban la nutrición como elemento terapéutico en la caquexia por cáncer. La mayoría de los trabajos existentes no diferenciaban entre el paciente neoplásico con o sin malnutrición, e incluso utilizaban la malnutrición grave como criterio de exclusión.

El objetivo de esta revisión es una puesta al día de la evidencia, en términos de eficacia, del papel del soporte nutricional en el paciente oncológico, especialmente en la prevención y el tratamiento de la caquexia y de la farmacoterapia en la mejoría de la anorexia y de las alteraciones metabólicas y de composición corporal existentes en estos enfermos.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo hemos realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos

informáticas MEDLINE y EBM Reviews Multifile (EBMZ). El acceso a dichas bases de datos ha sido a través de PubMed y Ovid, respectivamente. Además hemos usado las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y bibliografía de las revisiones recientes sobre el tema. Las palabras clave y la estrategia de búsqueda se exponen en la tabla 1.

De los trabajos encontrados hemos seleccionado los metaanálisis, las revisiones sistemáticas y los estudios clínicos prospectivos y aleatorizados (EPA). También, en algunos casos, hemos tenido que analizar ensayos no EPA al no existir estudios de nivel I y II.

El cáncer como enfermedad caquetizante

Es sabido que la pérdida progresiva de peso es responsable no sólo de una peor calidad de vida sino de una menor supervivencia⁴. Para algunos autores es el predictor negativo independiente más significativo del resultado del tratamiento oncológico⁸.

Muchos estudios realizados en pacientes con cáncer han demostrado una relación directa entre la mortalidad y la pérdida de peso corporal y masa magra¹⁰. Sin embargo, no hay observaciones publicadas que proporcionen evidencia directa de que la caquexia sea una causa de muerte¹⁰.

Pero, ¿realmente se puede revertir la malnutrición en el paciente oncológico?

La asociación entre caquexia y muerte ha llevado a suponer que la prevención o la reversión de la caquexia retrasaría o prevendría la muerte en el cáncer. Pero en ausencia de otros datos, la bibliografía sugiere que el aumento del aporte calórico y proteico a través de la terapia nutricional convencional no mejora el estado nutricional de los pacientes con enfermedad caquetizante, no aumenta su masa muscular y no altera la progresión de la caquexia^{1,2,8,11}.

Klein et al, en 1997, realizaron una revisión sistemática basada en la evidencia sobre el abordaje nutricional en distintas enfermedades incluyendo la enfermedad caquetizante. En ella concluyeron que la nutrición artificial podía ser beneficiosa para mantener la hidratación, proporcionar nutrientes, incrementar el bienestar y mejorar la supervivencia en el paciente oncológico incapaz de comer o absorber adecuadamente los alimentos, durante un período prolongado. Sin embargo, en ese momento no existían estudios prospectivos que demostraran correctamente ese punto¹⁰.

En la actualidad, el progresivo conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que condicionan la caquexia en el cáncer está dirigiendo las investigaciones al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que, sin necesidad de tener un efecto antitumoral, logren mejorar la composición corporal,

la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente con caquexia, y que incluso permitan alargar su supervivencia.

Terapia nutricional en el cáncer

Los pacientes con cáncer se encuentran en riesgo de desnutrición. Se debe realizar una evaluación inicial correcta que permita identificar a quienes requieran una valoración nutricional formal, y desarrollar un plan de cuidados nutricionales específico¹². Para ello, se aplicarán los mismos criterios que en pacientes no neoplásicos^{13,14}, ya que no existe un patrón estándar universalmente aceptado¹.

Se considera indicado realizar una intervención nutricional cuando existe una pérdida de peso involuntaria mayor del 10% del peso habitual en los últimos 6 meses o en los últimos 3 meses asociada a una ingesta menor del 50% de las recomendaciones diarias, durante por lo menos 5 días¹².

Soporte nutricional durante la quimioterapia y/o radioterapia

Casi todos los EPA realizados en el paciente neoplásico que recibe quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) evalúan intervenciones nutricionales a corto plazo. La mayoría de los trabajos hacen referencia a la NPT como medida de soporte nutricional y a la QT como tratamiento antineoplásico. Hasta la actualidad, se han publicado una revisión sistemática¹⁰ y 4 metaanálisis¹⁵⁻¹⁸. Evalúan la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. Revisan estudios que incluyen tanto pacientes normonutridos como malnutridos, y en algunos casos se excluyen los pacientes con malnutrición grave. Todos ellos concluyen que el uso rutinario de NPT y/o NE a corto plazo no disminuye las complicaciones o la mortalidad en pacientes que están siendo tratados con QT y/o RT por tanto, no son clínicamente eficaces. Además, establecen que no existen obvios beneficios sobre la supervivencia, la toxicidad gastrointestinal o hematológica de la QT, o sobre la respuesta del tumor al tratamiento. De hecho, el uso de NPT en pacientes tratados con QT está asociado con una mayor incidencia de infecciones (incluyendo infecciones no relacionadas con el catéter) y, por tanto, a un mayor tiempo de hospitalización (nivel de evidencia I).

Es posible que los avances en las técnicas de inserción o en los cuidados del catéter, o la tendencia a un menor aporte de calorías y de grasas, disminuyan la incidencia de infecciones inducidas por la NPT, pero esto todavía no ha sido probado.

Más escasos en número y de menor evidencia son los trabajos que evalúan los beneficios del soporte nutricional a largo plazo en pacientes que reciben QT. Tampoco han demostrado una mejoría en la respuesta del tumor al tratamiento, una menor toxicidad o una mayor supervivencia, y no detectaron cambios estadísticamente significativos en el mantenimiento o recuperación del estado nutricional¹¹.

Podemos concluir, con un grado de recomendación A, que el soporte nutricional con nutrición artificial no debe utilizarse de forma rutinaria en pacientes que reciben tratamiento con QT^{10,12,15}, ni en el paciente oncológico que recibe RT craneal, abdominal o pélvica^{10,14,15,19}. La terapia nutricional debe reservarse para pacientes gravemente malnutridos y la elección de la vía de administración debe seguir los mismos criterios que para la enfermedad benigna^{10,12,15,19}.

Soporte nutricional perioperatorio

Los beneficios de la nutrición artificial preoperatoria en pacientes gravemente malnutridos con cáncer del tracto gastrointestinal se han evaluado en 2 metaanálisis^{15,16} y poste-

riamente en un EPA de muestra grande²⁰. Todos ellos concluyen que la NPT administrada preoperatoriamente, comenzando 7-10 días antes de la cirugía, disminuye un 10% las complicaciones posquirúrgicas (abscesos abdominales, ileo prolongado, peritonitis, dehiscencia de sutura, etc.) (grado de recomendación A)^{10,15,20}.

No se puede justificar el uso de la NE del mismo modo que con la NPT porque el número de trabajos que han evaluado el beneficio de la NE preoperatoria en el paciente con cáncer es menor¹⁵. Puede disminuir las complicaciones posquirúrgicas si se administra preoperatoriamente en pacientes malnutridos, pero debe hacerse cuidadosamente por la frecuente intolerancia gastrointestinal detectada^{15,19}.

Con respecto al soporte nutricional en el postoperatorio, Bozetti et al²⁰ realizaron un EPA, multicéntrico con 318 pacientes que presentaban malnutrición intervenidos de un cáncer gastrointestinal, en el que se evaluaba la efectividad de la NE temprana en el postoperatorio inmediato frente a la NPT. En él se demostró una reducción significativa del número de complicaciones posquirúrgicas y de la estancia hospitalaria cuando se utiliza la NE²⁰. La diferencia con respecto a estudios previos que no lograron estos resultados reside en la correcta selección de la población estudiada: malnutrición grave y neoplasia gastrointestinal, y en la semejante aporte calórico y nitrogenado en ambos grupos.

Otros estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados de gran muestra que evalúan la eficacia de la NE temprana frente a la NPT en el postoperatorio inmediato son comentados en el capítulo correspondiente.

Está pendiente de ser publicada una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane, basada en la evidencia, donde se evalúan los resultados de los distintos estudios EPA existentes hasta el momento sobre soporte nutricional perioperatorio en pacientes intervenidos de una neoplasia del tracto gastrointestinal superior (esofágico, gástrico o pancreático)²².

Con los datos de la bibliografía podemos establecer, con un grado de recomendación A, que la terapia nutricional no debe utilizarse de forma sistemática en pacientes que van a someterse a cirugía mayor por una neoplasia, ya que no es clínicamente beneficiosa (no reduce la morbimortalidad ni la estancia hospitalaria)¹⁵. El soporte nutricional preoperatorio durante 7-10 días debe reservarse para pacientes moderadamente malnutridos que van a someterse a cirugía mayor electiva^{10,12,15,21}, pero deben sopesarse los beneficios de la terapia nutricional frente al retardo de la intervención quirúrgica¹². Parece ser que la incidencia de complicaciones postoperatorias tiende a ser menor en pacientes malnutridos que reciben NE preoperatoria, pero en la actualidad no se ha demostrado convenientemente^{15,19}.

Con respecto a la utilización del soporte nutricional en el postoperatorio inmediato, algunos autores recomiendan utilizar la NE temprana en pacientes malnutridos intervenidos de una neoplasia gastrointestinal siempre que no exista contraindicación para ello (grado de recomendación B)²¹.

Fórmulas enterales especiales

En la pasada década, la investigación en nutrición clínica ha estado enfocada en la valoración del papel de los "inmunonutrientes" en el paciente oncológico y en el enfermo crítico. Varios EPA, doble ciego, demostraron que estos sustitutos básicos no sólo prevenían el daño del sistema inmune, sino que además controlaban la respuesta inflamatoria y modulaban la respuesta metabólica, logrando una más rápida recuperación de la depresión inmunitaria del traumatismo quirúrgico²³⁻²⁶.

A principios de los noventa varios EPA demostraron, en pacientes sometidos a cirugía de cáncer del tracto gastroin-

testinal superior, una reducción de las infecciones posquirúrgicas y de las complicaciones de la herida cuando se administraba en el postoperatorio inmediato una dieta suplementada con arginina, ácido ribonucleico (ARN) y ácidos grasos omega-3²⁷⁻²⁹. Pero no todos los trabajos de ese momento detectaron beneficios evidentes. Heslin et al²⁹ obtuvieron conclusiones no significativas sobre la reducción de las complicaciones posquirúrgicas, pero en su estudio los pacientes del grupo inmunonutrido no alcanzaron más que el 30% de los requerimientos calculados, lo que pudo justificar dichos resultados²⁹.

Más adelante Heys et al³⁰ realizaron un metaanálisis de 11 EPA, entre los que se incluyeron los de Daly et al y Senkal et al^{27,28,30,31}, que comparaban la NE suplementada con nutrientes específicos con la nutrición estándar en pacientes gravemente enfermos o con cáncer gastrointestinal superior que hubiesen recibido NE en el postoperatorio inmediato, entre las 12 y las 72 h. En ninguno de esos estudios se diferenciaba claramente entre pacientes normo y malnutridos. Tras la revisión se concluyó que el soporte nutricional con nutrientes específicos disminuía el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas y reducía la estancia hospitalaria. Sin embargo, no se encontraron efectos sobre la mortalidad³⁰. Se estableció que eran necesarios estudios más largos y con grupos de pacientes mejor seleccionados para poder apoyar estos resultados.

Posteriormente, se iniciaron estudios con utilización de la inmunonutrición no sólo posquirúrgica, sino perioperatoria, como el de Senkal et al, en 1999, que confirmó no sólo la reducción de las infecciones postoperatorias, sino además una disminución del coste global de la atención del enfermo, al no precisar tratamiento para las complicaciones³¹.

No existían trabajos que evaluaran el beneficio del uso de fórmulas especiales sobre la NE polimérica en pacientes, tanto normonutridos como malnutridos, sometidos a QT, RT o intervenidos de tumores del tracto gastrointestinal inferior, hasta que Braga et al realizaron un estudio EPA con 204 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía mayor por un cáncer del tracto gastrointestinal tanto superior como inferior (gástrico, colorrectal y pancreático). Estos autores demostraron diferencias significativas en el grupo con fórmula enteral suplementada, tanto en la síntesis de proteínas viscerales como en la reducción del número de infecciones postoperatorias, y además objetivaron una estancia hospitalaria menor³².

La limitación que encontramos en este trabajo, así como en la mayoría de los trabajos de la pasada década, es que no diferenciaban entre pacientes normo y malnutridos. A pesar de ello, los resultados sugerían que la inmunonutrición enteral era eficaz sin tener en cuenta el grado de desnutrición, ya que también en el grupo de pacientes gravemente malnutridos el número de complicaciones era menor. Pero eran necesarios estudios que definieran los resultados según el estado nutricional del enfermo.

A partir de 2002 identificamos 2 trabajos sobre pacientes oncológicos que presentaban malnutrición moderada-grave. Braga et al realizaron un EPA en 150 pacientes malnutridos con una neoplasia del tracto gastrointestinal superior e inferior. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de forma aleatoria: uno de ellos recibió NE pre y postoperatorio suplementada con arginina, ácidos grasos omega-3 y ARN; otro sólo recibió NE posquirúrgica temprana estándar, y el tercer grupo recibió, durante los 7 días previos a la cirugía, NE similar a la del primer grupo, pero en el postoperatorio inmediato ésta fue sustituida por NE estándar. Sus resultados apoyan las conclusiones ya obtenidas por otros autores sin tener en cuenta el estado nutricional: reducción del número de infecciones postoperatorias y menor estancia hospitalaria

(nivel de evidencia II)³³. Más recientemente, un grupo canadiense de investigadores ha publicado un EPA con 305 pacientes malnutridos con una neoplasia gastrointestinal, en el que evalúan de nuevo la efectividad de la inmunonutrición utilizada en el preoperatorio (5 días), por vía oral, y en el pre y postoperatorio, en comparación con un tratamiento convencional. Sus resultados son similares a los obtenidos por Braga et al³³.

En conclusión, con un grado de recomendación B, la NE con inmunomoduladores en el período perioperatorio (pre y poscirugía) es una estrategia nutricional en pacientes malnutridos que van a ser intervenidos de una neoplasia gastrointestinal³⁴.

Los beneficios obtenidos de la suplementación con una sola sustancia son más difíciles de demostrar, de ahí que el número de estudios sea muy limitado.

La administración de L-glutamina se ha estudiado en pacientes (normonutridos) a los que se ha realizado un trasplante de médula ósea. En un reciente metaanálisis publicado por la biblioteca Cochrane sobre el soporte nutricional en los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea, no se han encontrado estudios que permitan evaluar la efectividad de la NE frente a la NPT, o viceversa. Los estudios que comparan la NPT suplementada con L-glutamina frente a la NPT estándar demuestran una tasa de infecciones menor y un acortamiento de la estancia hospitalaria, aunque no se ha visto un aumento de la supervivencia a largo plazo (nivel de evidencia I)³⁵. Por tanto, en los pacientes que precisan una intervención nutricional en los que no sea posible realizar un soporte con NE se recomienda utilizar NPT suplementada con glutamina.

Solamente hemos identificado un EPA que evalúase el efecto de la arginina como única sustancia suplementada en el período perioperatorio. La población incluida era una muestra de 90 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, gravemente malnutridos, que recibieron NE enriquecida con arginina durante los 9 días previos a la cirugía. No encontraron diferencias significativas en la reducción del número de complicaciones posquirúrgicas, en la mejoría de la respuesta inmunitaria o del estado nutricional entre el grupo que recibía la fórmula especial de NE y el grupo tratado con NE estándar³⁶.

Con respecto a los ácidos grasos omega-3 se están investigando los beneficios potenciales del aceite de pescado. Sabemos que contiene 2 ácidos grasos poliinsaturados, llamados ácido docosanexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA). Este último es su componente activo. Estudios *in vitro* sugieren que el EPA es capaz de atenuar la actividad biológica del factor móvil de lípidos (LMF) y del factor induktor de la proteólisis (PIF), inhibiendo la lipólisis y la degradación de la proteína muscular inducida por el tumor³⁷. Por ello, se han realizado distintos trabajos que buscan encontrar en el aceite de pescado un efecto anticaquexia, es decir, no sólo una forma de evitar la progresión de la caquexia sino un modo de revertirla.

Desde mediados de los años noventa, distintos autores han realizado ensayos, de nivel III y IV, evaluando el efecto de la utilización de ácidos grasos poliinsaturados (AEP ± ADE y/o ácido linolénico) sobre los mediadores del consumo tisular, la pérdida de peso, la movilización del tejido muscular y adiposo, el apetito y la calidad de vida en pacientes caquéticos con cáncer de páncreas no resecable³⁸⁻⁴¹.

Todos ellos sugieren que el uso de AEP podría revertir la caquexia del cáncer, ya que es capaz de modular no sólo la respuesta inmunitaria sino los factores responsables de las alteraciones del metabolismo y de la composición corporal³⁸⁻⁴³. Además, se sugiere que es capaz de mejorar la calidad de vida del paciente al frenar la pérdida de peso e incre-

mentar la masa muscular^{39,40} y prolongar su supervivencia⁴². Sin embargo, muchos de los estudios citados son de poca calidad metodológica, con pequeña muestra de pacientes, y utilizan dosis variables de AEP.

Sólo hemos identificado un estudio de nivel I, realizado por Fearon et al con 200 enfermos caquéticos por cáncer de páncreas avanzado⁴³. En él se evaluaba el efecto de un suplemento nutricional hipercalórico e hiperproteico enriquecido con AEP, administrado durante 8 semanas, sobre la pérdida de peso, la masa muscular y la calidad de vida en comparación con un suplemento isocalórico e isoproteico. Los resultados encontraron que en ambos grupos se frenaba la reducción ponderal. Al evaluar la ganancia de peso en relación con la ingesta de AEP se evidenció una correlación significativa entre la cantidad de ácido graso ingerido y el incremento del peso y de la masa muscular, lo que sugirió que sí hay una ganancia ponderal y de masa muscular en la población suplementada, si se toma en suficiente cantidad. Esa correlación no era estadísticamente significativa en el grupo que no recibió AEP⁴³. Estudios más recientes, de nivel III y IV, también apoyan que la estabilización y la ganancia del peso están relacionadas con la cantidad de AEP administrada y tolerada por el paciente⁴⁵.

Está pendiente de publicación un protocolo Cochrane sobre la efectividad (reducción de la pérdida de peso, mejora de la calidad de vida y aumento de la supervivencia) del aceite de pescado en los pacientes con cáncer incurable que padecen caquexia¹.

Creemos que las fórmulas enterales enriquecidas con AEP pueden tener un efecto beneficioso en la caquexia por cáncer avanzado, mejorando la composición corporal y la calidad de vida del paciente, pero son necesarios más trabajos de nivel de evidencia I que permitan establecer sus indicaciones (grado de recomendación C).

Fármacos antianorexígenos

En cuanto a la eficacia de los fármacos orexígenos en la recuperación del estado nutricional, hemos obtenido los siguientes resultados:

– El acetato de megestrol ha demostrado, en EPA, inducir un aumento del apetito y del peso corporal en pacientes neoplásicos, a expensas de la masa grasa⁴⁶⁻⁴⁸ (grado de recomendación B). No se han evaluado sus posibles efectos sobre la supervivencia. El rango de dosis utilizadas es grande, de 160-1.600 mg/día, y la dosis que parece más efectiva es de 480 mg/día. En un estudio en que se comparó la utilización de acetato de megestrol frente a su combinación con ibuprofeno, se encontró una mayor ganancia ponderal y mejores resultados en tests de calidad de vida en los pacientes tratados con ambos fármacos (grado de recomendación C)⁴⁹.

– El acetato de medroxiprogesterona ha demostrado aumentar el apetito (grado de recomendación B). Sin embargo, su efecto sobre la ganancia de peso o mejoría de la calidad de vida no ha sido demostrado con claridad (grado de recomendación C)^{48,50}. La dosis mínima utilizada en los ensayos es de 200 mg/día.

– Los corticoides son claros potenciadores del apetito (grado de recomendación B). Existen estudios con dexametasona, prednisolona, metilprednisolona y metilprednisolona. Su uso está limitado por importantes efectos secundarios^{49,50}.

– Existen datos discordantes sobre el efecto orexígeno la ciproheptadina, y además su utilización se acompaña de frecuentes efectos secundarios^{19,48,50}.

– El dronabinol (derivado sintético de la marihuana), utilizado inicialmente como antiemético en pacientes oncoló-

gicos, en estudios no aleatorizados ni controlados produjo aumento del apetito y del peso (grado de recomendación C).

– El sulfato de hidrazida no es un fármaco estimulador del apetito (grado de recomendación A).

Otros fármacos, como la metoclopramida, la nandrolona y la pentoxifilina, también se han estudiado, pero no han demostrado un efecto orexígeno claro¹⁹.

CONCLUSIONES

La mayoría de los metaanálisis publicados determinan que muchos de los estudios existentes tienen serios defectos en su diseño. Esto limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas. En general, los datos no logran demostrar los beneficios clínicos que el soporte nutricional proporciona en la mayoría de los pacientes con cáncer. El soporte nutricional tiene un efecto terapéutico beneficioso en enfermos con cáncer, pero está limitado a un pequeño grupo con malnutrición moderada-grave.

Como hemos visto, existen suficientes estudios de nivel I que permiten establecer que el soporte nutricional en el paciente con cáncer durante el tratamiento con QT, RT y/o cirugía no debe utilizarse de forma sistemática. Igualmente, existe evidencia sobre el beneficio potencial de las fórmulas enriquecidas con inmunomoduladores durante el perioperatorio.

En lo referente a la utilización de las fórmulas enterales suplementadas con AEP, la ausencia de estudios de nivel I no nos permite establecer una recomendación mayor.

Es necesario desarrollar más estudios prospectivos que, en lugar de utilizar la morbilidad y la estancia hospitalaria como parámetros indicadores de efectividad, evalúen también los beneficios de la nutrición sobre el estado nutricional, la composición corporal, la capacidad funcional, la calidad de vida y la supervivencia del enfermo. Asimismo, es preciso que los estudios se dirijan a pacientes gravemente malnutridos, ya que es la población en la que más beneficios se podrían demostrar.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Juan Medina y Monserrat González, del Servicio de Biblioteca del Hospital de Fuenlabrada, por su inestimable ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*. 2001;17:438-42.
2. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:862-71.
3. Giacosa A, Frascio F, Sukkar SG, Roncella S. Food intake and body composition in cancer cachexia. *Nutrition*. 1994;12 Suppl 1:20-3.
4. De Wys WA, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennet JM, Bertio JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*. 1980;69:491-7.
5. Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KCH. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:106-9.
6. Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol*. 2000;27:64-8.
7. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of cancer cachectic factor. *Nature*. 1996;379:739-42.
8. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs*. 2001;61:499-514.
9. Tisdale MJ. The "cancer cachectic factor". *Support Care Cancer*. 2003;11:73-8.
10. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN*. 1997;21:133-56.
11. Evans WK, Nixon DW, Daly JM, Ellenberg SS, Gardner L, Wolfe E, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1987;5:113-24.

12. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN*. 2002;26 Suppl: 1SA-138.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 1987;11:8-13.
14. Souba WW. Drug therapy: nutritional support. *N Engl J Med*. 1997;336:41-8.
15. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract*. 1994;9:91-100.
16. Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer*. 1986;58:1378-86.
17. McGeer AI, Detsky AS, O'Rourke KO. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy. A meta-analysis. *Nutrition*. 1990; 6:233-40.
18. American College of Physicians. Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1989;110:734-6.
19. Barrera R. Nutricional Support in Cancer Patients. *JPEN*. 2002;26: 63S-71.
20. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomised clinical trial. *JPEN*. 2000;24:7-14.
21. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;358:1487-92.
22. Bruce DM, Bremmer CG, Park KGM, Heys SD, DeMeester TR. Perioperative nutrition for patients undergoing resection of oesophageal, gastri and pancreatic malignancy (Protocol for a Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
23. Kemen M, Senkal M, Homann HH, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med*. 1995;23:652-9.
24. Senkal M, Kenen M, Omán HH, et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg*. 1995;161:115-22.
25. Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg*. 1996; 131:1257-65.
26. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasm. *Arch Surg*. 1997;132:1222-30.
27. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg*. 1995;221:327-38.
28. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geir B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med*. 1997;25:1489-96.
29. Heslin MJ, Latkany L, Leung D, et al. A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper GI malignancy. *Ann Surg*. 1997;226:567-80.
30. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 1999;229:467-77.
31. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 1999;134:1309-16.
32. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999;134:428-33.
33. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients. *Arch Surg*. 2002;137:174-80.
34. Moskovitz DN, Kim YI. Does perioperative immunonutrition reduce postoperative complications in patients with gastrointestinal cancer undergoing operations? *Nutr Rev*. 2004;62:443-7.
35. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Conchrae Library. Chichester: John Wiley & Sons; 2004;4:1-53.
36. Van Bokhorst DE, Van Der Schueren MA, Quak JJ, Von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:323-32.
37. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;81:80-6.
38. Barber MD, McMillan DC, Preston T, Ross JA, Fearon KC. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:389-99.
39. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2000;36:177-84.
40. Barber MC, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*. 2001;40:118-24.
41. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalafantzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer*. 1998;82:395-402.
42. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with ω-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 2004;90:996-1002.
43. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense ω-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003;52:1479-86.
44. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*. 2004;101:370-8.
45. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Oral eicosapentaenoic acid (an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia (Protocol for a Cochrane Review). Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care Group Cochrane Database of Systematic Reviews. En: The Cochrane Library. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
46. Westman G, Bergman B, Albertsson M, Kadar L, Gustavsson G, Thaining L, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer*. 1999;35:586-95.
47. Luprinzi CI, Schaid DJ, Dose AM, Burpham NL, Jensen MD. Body composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1993;121:400-8.
48. Desport JC, Blanc-Vicent MP, Gory-Celabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options et recommandations (SOR) pour l'utilisation des médicaments orexigènes en cancérologie. *Bull Cancer*. 2000;87:315-28.
49. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KCH, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*. 1999;79:495-500.
50. Desport JC, Gory-Celabaere G, Blanc-Vicent MP, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, options and recommendations for the use of appetite stimulants in oncology (2000). *Br J Cancer*. 2003;89 Suppl 1:98-100.