

Revisión

Manejo farmacológico en el síndrome anorexia-caquexia

Esperanza Castejón*, Nilo Lambruschini, Silvia María Meavilla y Natalia Catalán

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de agosto de 2010

Aceptado el 28 de octubre de 2010

Palabras clave:

Nutrición

Cáncer

Neoplasias

Anorexia

Caquexia

Farmacoterapia

Keywords:

Nutrition

Cancer

Neoplasms

Anorexia

Cachexia

Drug therapy

RESUMEN

La caquexia es un síndrome metabólico complejo caracterizado por anorexia y pérdida de peso que aparece en enfermedades crónicas como el cáncer o la infección por el VIH. La desnutrición en pacientes oncológicos se ha relacionado con peor tolerancia al tratamiento, menor respuesta al tratamiento y peor calidad de vida. Se han empleado distintos fármacos contra la caquexia en pacientes oncológicos. El objetivo de esta revisión es conocer los fármacos disponibles en la actualidad, su mecanismo de acción y sus efectos adversos.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacological management of cachexia anorexia syndrome

ABSTRACT

Cachexia is a complex syndrome associated with anorexia and weight loss. This syndrome is very common in chronic diseases such as cancer or HIV diseases. Malnutrition in oncology patients is associated with poorer treatment tolerance, poorer outcomes and a poorer quality of life. The challenge for clinicians is to know how best to manage the symptoms of weight loss and anorexia for optimal patient outcomes. Different treatments have been used in this syndrome. The aim of the present article is to review the different therapeutic approaches and emerging drugs that have been designed to combat and counteract cachexia associated with cancer.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La caquexia es un síndrome metabólico complejo caracterizado por anorexia y pérdida de peso, asociado a una pérdida de masa muscular y una disminución del tejido adiposo. Aparece en estadios avanzados de enfermedades crónicas como cáncer, infección por el VIH, artritis y cardiopatías^{1,2}.

En el paciente oncológico, se ha observado que la pérdida de peso y la desnutrición se asocian con peor tolerancia al tratamiento, menor respuesta a los citostáticos y peor calidad de vida. La frecuencia de desnutrición en los niños con enfermedades tumorales es alta: entre el 50 y el 60% de estos pacientes tendrán signos y/o síntomas de desnutrición en algún momento de su evolución. Estudios recientes han dado a conocer que la prevalencia de desnutrición en el momento del

diagnóstico alcanza el 50% en países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados oscila entre menos del 10 y el 50%, dependiendo del tipo de tumor y la extensión de la enfermedad³.

Muchos factores están implicados en la caquexia en el paciente oncológico. Por un lado, están los factores relacionados con el tumor (factores primarios) como el efecto local del tumor, los factores humorales liberados por el propio tumor, las alteraciones metabólicas producidas por el tumor y secundarias al tratamiento y las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Todos estos factores producen un aumento del catabolismo y un anabolismo disminuido. Por otro lado, están los factores secundarios relacionados con la disminución de la ingesta calórica por efectos secundarios al tratamiento como vómitos, náuseas, mucositis y alteraciones en los sentidos del gusto y el olfato².

El objetivo de la nutrición en el paciente oncológico es corregir la pérdida de peso y la pérdida de masa magra aumentando el apetito y aumentando la ingesta calórica. La caquexia aparece fundamentalmente en estadios avanzados del tumor o durante el tratamiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecastejon@hsjdbcn.es (E. Castejón).

Tabla 1
Fármacos estudiados en caquexia-anorexia

Fármaco	Nivel de evidencia
Progestágenos: acetato de megestrol/medroxiprogesterona	1
Corticoides	1
Ácidos grasos de cadena larga omega 3, EPA	1
Cannabinoides	1
Bortezomib	3
Talidomida	2
Ghrelina	2
Insulina	2
Oxandrolona	2
Melanocortina	No se conoce
Agonistas β ₂	No se conoce

El mejor tratamiento para la caquexia es erradicar el tumor, pero no siempre es posible. Mediante el suplemento nutricional con nutrición enteral o parenteral se ha demostrado escasa eficacia. Por ello se han estudiado y se han empleado múltiples tratamientos farmacológicos con mayor o menor respuesta y nivel de evidencia (tabla 1).

De una manera didáctica vamos a dividir estos fármacos en función de su mecanismo de acción: fármacos orexígenos, los que actúan contra la caquexia (o los mediadores humorales de la caquexia) y los que actúan contra los efectos secundarios (vómitos, mucositis y estreñimiento).

Fármacos orexígenos (fig. 1)

Orexinas

Son péptidos orexígenos producidos por neuronas situadas en el área lateral del hipotálamo implicados en la regulación del apetito. Las características ideales de un fármaco orexígeno son:

- Efecto positivo en el incremento del apetito.
- Aumento de peso: con un aumento de la masa muscular y sin retención de agua.

- Con mínimos efectos adversos.
- Que interfieran poco o nada en el tratamiento tumoral.
- Que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

*Progestágenos*⁶⁻⁹

Los progestágenos acetato de megestrol (megace) (MA) y medroxiprogesterona (MPA) son los fármacos orexígenos más utilizados en el tratamiento de la anorexia del paciente oncológico. Su mecanismo de acción está relacionado con su actividad glucocorticoidea, con mecanismo de acción y efectos secundarios muy parecidos a los de los corticoides.

El acetato de megestrol se sintetizó por primera vez en Reino Unido en 1963. Desarrollado como un anticonceptivo oral, el agente se probó por primera vez en el tratamiento del cáncer de mama en 1967 y, posteriormente, para el tratamiento del cáncer de endometrio. Como efecto secundario se observó un aumento del apetito y el peso. En la actualidad, el uso principal del acetato de megestrol es como estimulante del apetito en pacientes con anorexia asociada al cáncer.

Se desconoce cuál es el mecanismo de acción antitumoral. Posiblemente por sus efectos inhibitorios del crecimiento en el ciclo celular, aunque no son específicos de una fase y su actividad parece incrementarse en la fase G1 de la división celular.

El MA actúa contra la anorexia estimulando el neuropéptido Y en el hipotálamo ventromedial y en menor medida inhibiendo la síntesis y la liberación de citocinas inflamatorias⁶.

La MPA, cuyo nombre químico es pregn-4-ene-3,20-dione-17-(acetiloxi)-6-metil-,(6a), actúa en el neuropéptido Y e inhibe la síntesis de serotonina y la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral⁷.

Distintos estudios, en los que se compara el efecto de los progestágenos frente a placebo, han demostrado que los progestágenos mejoran el apetito, aumentan la ingesta calórica, con lo que mejora el estado nutricional y aumenta el peso. Pero no aumentan la masa magra ni la supervivencia de los pacientes y no es concluyente respecto a la calidad de vida.

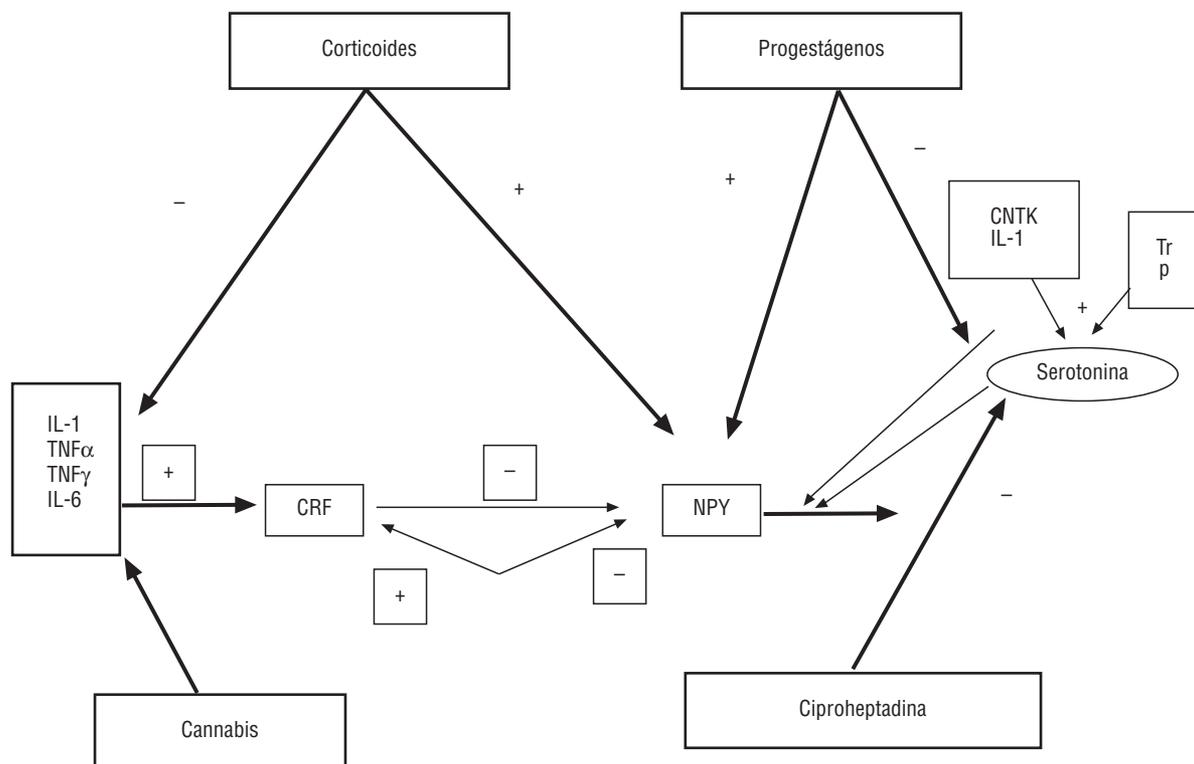


Figura. 1. Mecanismo de acción de los fármacos orexígenos.

Cuando se compara estos beneficios con los de los glucocorticoides, no se observa diferencia significativa.

No es una medicación que carezca de efectos secundarios. Está bien documentado el aumento de riesgo de tromboembolias, hipertensión, hiperglucemia, edema, alopecia y síndrome del túnel carpiano. Efectos secundarios muy semejantes a los de los corticoides. Así, el empleo prolongado de progestágenos o su uso a altas dosis pueden producir una insuficiencia adrenal por supresión del eje hipotalámico-hipofisario, así como síndrome de Cushing o diabetes mellitus⁸⁻¹⁰.

La dosis de los progestágenos no está bien definida. La dosis eficaz y no tóxica se encuentra en el intervalo 450-800 mg/día. Se inicia con 160 mg/día y se aumenta en función de la respuesta. Se ha demostrado que dosis > 1.280 mg/día no tienen mayor eficacia y aumentan el porcentaje de efectos secundarios. En la práctica diaria se emplean 450 mg/día.

Corticoides

La metilprednisolona y la dexametasona son los corticoides que con mayor frecuencia se utilizan. Su efecto secundario de todos conocido es el aumento de apetito y la ganancia de peso. Este efecto se ha demostrado a dosis bajas, metilprednisolona a dosis de 5 mg/8 h y dexametasona 3-6 mg/día¹¹⁻¹³.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides es en el neuropeptido Y (estimulador del sistema nervioso central) e inhibiendo citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral.

El efecto en el apetito tiene una duración aproximada de 4 semanas una vez finalizado el tratamiento.

En los distintos estudios que comparan el efecto de los corticoides en la caquexia con los progestágenos, se han descrito unos resultados similares frente al aumento de apetito y también se ha descrito aumento de la frecuencia de los efectos secundarios. Los más frecuentes son hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, alopecia, edema y, a grandes dosis, síndrome de Cushing. Además, se añade su efecto inmunodepresor, indeseable en los pacientes oncológicos.

Cannabinoides

No se ha demostrado el efecto de los cannabinoides en la caquexia en los estadios avanzados del cáncer, aunque sí se ha demostrado en otras enfermedades crónicas que cursan con caquexia, como la infección por el VIH. En pacientes oncológicos, los cannabinoides son eficaces en el control de los efectos secundarios de los citostáticos.

Los estudios se ha realizado con dronabinol (Marinol) en Estados Unidos y con nabilona en Canadá (Cesamet); otros usan el derivado de d-9-tehidrocannabinol. Las dosis empleadas son: dronabinol, 2,5 mg/12 h (máximo, 20 mg/día) y nabilona, 1-2 mg/día (máximo, 6 mg/día)¹⁴.

Su mecanismo de acción es por las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral, entre otros).

Se han descrito efectos beneficiosos en el apetito y contra los efectos secundarios de la quimioterapia, con su efecto emetizante y mejorando el estado de ánimo. También se ha descrito una ganancia de peso en personas sanas.

En los estudios realizados comparándolos con placebo, no se han encontrado diferencias significativas.

Como efectos secundarios se ha descrito somnolencia, euforia, vértigos y empeoramiento de las funciones cognitivas.

Puede ser un tratamiento alternativo en pacientes adolescentes con alteraciones del estado de ánimo.

Ciproheptadina

La ciproheptadina es una histamina y un antagonista de la serotonina. Las dosis empleadas son 0,25 mg/kg/día, repartido en 3 dosis (dosis máxima, 20 mg/kg/día).

Parece que es efectiva en el paciente con síndrome carcinoide que presenta como clínica anorexia-caquexia y actúa inhibiendo la actividad de la serotonina.

La respuesta en pacientes oncológicos en estadios avanzados de la enfermedad son pobres. Hay una respuesta moderada en el aumento del apetito y no sirve para prevenir la pérdida de peso. Como efectos secundarios se han descrito cefalea, somnolencia y sequedad de boca.

Dada la buena tolerabilidad de la medicación y sus escasos efectos secundarios, puede ser un tratamiento de primera elección en la anorexia, sobre todo en pacientes pediátricos¹⁰.

Anabolizantes

Los derivados de la testosterona fluoximesterona, nandrolona decanoato y oxandrolona aumentan la masa muscular en pacientes sanos y disminuyen la masa grasa.

Su mecanismo de acción es desconocido y la dosis empleada es 10 mg dos veces al día durante 12 semanas.

En estudios realizados en pacientes oncológicos, el empleo de oxandrolona induce un aumento de la masa muscular durante las 12 semanas de tratamiento, pero este beneficio desaparece a las 4 semanas de finalizado.

Los efectos secundarios descritos con los anabolizantes son hiperglucemia, elevación de las transaminasas y supresión adrenal asintomática.

En los estudios comparativos con glucocorticoides y progesterona, revelan que su efecto es menor que el de estos y los efectos secundarios, muy similares.

Citocinas e inhibidores metabólicos

Las citocinas (IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral) y factores producidos por el tumor (factor inductor de proteólisis y factor movilizador de lípidos [ILP]) son importantes en la caquexia. Numerosos agentes farmacológicos se han empleado para modular estos factores, algunos ya explicados en el apartado anterior.

Talidomida¹⁴

La talidomida es un ácido glutámico racémico con efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Induce el incremento de la relación linfocitos T CD8/CD4 por disminución de los linfocitos T colaboradores circulantes; además inhibe la producción de IL-1 e IL-12 y factores de necrosis tumoral alfa y gamma. La talidomida también inhibe o interfiere en la angiogénesis y los factores de crecimiento tumorales.

La talidomida se utilizó en un principio para el tratamiento de la hiperemesis gravídica en el primer trimestre del embarazo entre los años 1958 y 1963. Fue retirado porque afectaba a los recién nacidos de focomelia, anomalía congénita caracterizada por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades.

En los últimos años se ha reincorporado para algunas dermatopatías y el tratamiento paliativo oncológico.

La dosis que se emplea es 200 mg/día, y en estudios pequeños describen beneficio en la prevención de pérdida de peso, disminución del insomnio y aumento del apetito y de la sensación de bienestar. Además actúa contra otros efectos secundarios de la quimioterapia, como las náuseas, las aftas y el dolor.

Además de su efecto secundario más conocido, teratogénico, puede producir otros efectos adversos:

- Neurológicos: neuropatía periférica, temblores, somnolencia.
- Digestivos: estreñimiento (80%), xerostomía.
- Vasculares: tromboembolia, arritmias, hipotensión y edema.
- Dermatológicos: eritema, síndrome de Steven-Johnson, epidermolisis.

- Sistémicos: fiebre.
- Hemáticos: neutropenia, trombocitopenia.

Melatonina¹⁵

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal y está relacionada con la regulación del ritmo circadiano y la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral. La dosis empleada más comúnmente es 20 mg/día por la noche.

Los estudios sobre melanina describen una mejoría en la anorexia y en la caquexia, pero los resultados no son concluyentes. No se han descrito efectos secundarios y se tolera bien.

Ácido eicosapentanoico¹⁶⁻²⁰

El ácido eicosapentanoico (EPA) o ácido icosapentaenoico es un ácido graso poliinsaturado esencial de la serie omega 3, precursor de la prostaglandina 3 (agregador plaquetario), el tromboxano 3 y el leucotrieno 5.

En pacientes oncológicos, inhibe la producción de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral). Además antagoniza la pérdida de proteínas del músculo al inhibir la expresión de los proteosomas, lo que reduce el crecimiento del tumor.

La efectividad del EPA ha sido revisado en distintos estudios. En 2007 Cochrane no observa resultados concluyentes y recomienda más estudios.

En la revisión realizada en 2009 por Colomer et al¹⁹, concluyen con una evidencia B que los omega 3 tienen un efecto antiinflamatorio en el paciente oncológico, sobre todo en tumores de páncreas y de pulmón. También tienen en consideración la composición de los ácidos grasos y solo es efectiva si en la composición es EPA exclusivamente o asociado con decasohexanoico (DHA) en una proporción 2:1, y la dosis recomendada es 1,5-2 g (4-20 g/día). Como efectos beneficiosos describen un aumento de peso reflejado en las medidas antropométricas, la bioimpedancia y los parámetros bioquímicos, así como una mejora en la calidad de vida. Se describe buena tolerancia, sin efectos secundarios. La respuesta es independiente a la forma de administración (fórmulas enterales o cápsulas) y no hay datos concluyentes sobre el tiempo de administración.

En el estudio de Bayram et al¹⁷, realizado en 50 niños (media de edad, 7,5 ± 3 años) afectados de tumores sólidos y leucemias, describen menor pérdida de peso y de índice de masa corporal, con buena tolerancia y sin efectos secundarios. Describen un mayor número de remisiones estadísticamente significativo, sobre todo en leucemias.

Efectos secundarios

Metoclopramida

Este fármaco aumenta la motilidad intestinal, acelera el vaciamiento gástrico, disminuye las náuseas y aumenta el apetito. En estudios controlados con placebo, se ha demostrado una disminución de los vómitos, pero no hay diferencias respecto a la sensación de plenitud y la ingesta calórica.

Glutamina²¹

La glutamina es un aminoácido no esencial que en situaciones de estrés pasa a ser un aminoácido esencial. Se emplea de manera preventiva por que aumenta la eficacia del tratamiento y facilita la tolerancia a la quimioterapia y la radioterapia. Se emplea como tratamiento de mucositis/enteritis, protege el tejido sano y estimula la respuesta inmunitaria antitumoral.

La dosis empleada es 0,5 g/kg/día. No se han descrito efectos secundarios.

Aminoácidos ramificados: valina, isoleucina, leucina

Su mecanismo de acción se describe por tres vías distintas:

1. Inhibe el catabolismo proteico vía proteolítica dependiente de ATP-ubiquitina.
2. Competición selectiva en el SNC con el triptófano: inhibe la serotonina.
3. Precursores de glutamina y alanina.

Los estudios realizados no son concluyentes y precisa de estudios aleatorizados.

Arginina

Se han realizado distintos estudios con este aminoácido, sin resultados concluyentes. El mecanismo de acción es en el sistema inmunitario; estimula la respuesta inmunitaria y mecanismos de cicatrización. En estados de carencia de este aminoácido, se ha demostrado que aumenta la susceptibilidad a infecciones y aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas.

Nuevos tratamientos

Ghrelina

Es una hormona natural secretada por células endocrinas gástricas. En distintos estudios se han descrito efectos beneficiosos en pacientes con caquexia. Los efectos beneficiosos son que estimula el apetito, aumenta la ingesta, la masa corporal y la motilidad gástrica, promueve el metabolismo y disminuye las citocinas proinflamatorias.

No se han descrito efectos adversos y se ha visto en la práctica que el efecto depende de la dosis. Es un tratamiento que en un futuro puede ser una alternativa en estos pacientes, pero todavía faltan estudios aleatorizados.

Hormona de crecimiento

Reduce el catabolismo y mejora el estado nutricional, pero su uso en pacientes adultos críticos se ha asociado con una alta mortalidad, posiblemente por un desequilibrio de aminoácidos en la respuesta aguda de la inmunidad del organismo a favor de las proteínas musculares.

Olanzapina

Es un neuroléptico atípico con el que se ha observado aumento de peso y efectos metabólicos positivos.

Conclusiones

Muchos fármacos se han utilizado para revertir la caquexia cancerosa, pero sólo con dos grupos se ha demostrado eficacia: los glucocorticoides y los progestágenos. Debido a sus efectos secundarios, se recomienda un uso restringido en casos seleccionados.

Los omega 3 y los cannabinoides han mostrado sus beneficios con cierta evidencia y los demás fármacos precisan de estudios aleatorizados amplios.

Hay que tener en cuenta que en la fisiopatología de la caquexia intervienen múltiples factores y que posiblemente estos pacientes se beneficiarían de un tratamiento multifactorial (fig. 2).

El algoritmo de tratamiento que proponemos una vez realizada la revisión de los fármacos disponibles sería:

- Para evitar la pérdida de peso e intentar retrasar la caquexia, se puede iniciar tratamiento con ciproheptadina como estimulante

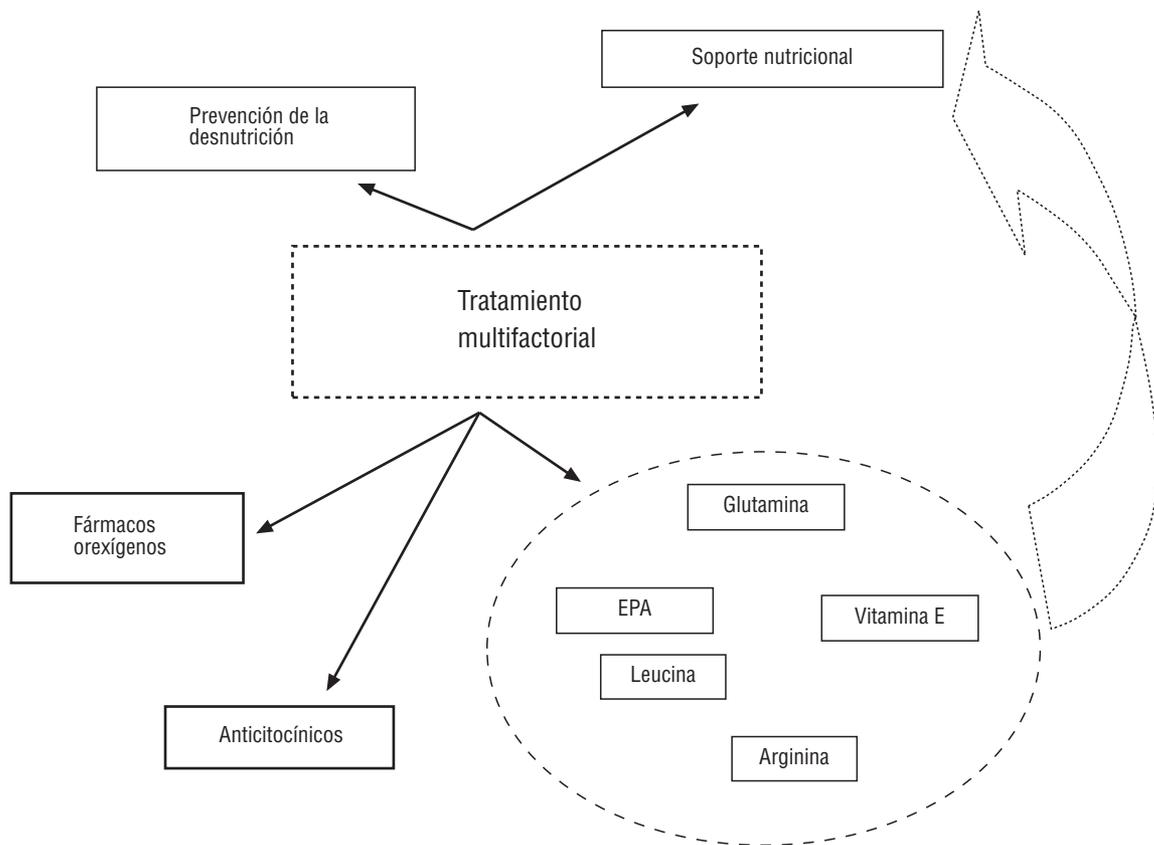


Figura 2. Futuro: tratamiento multifactorial para actuar contra la caquexia en pacientes oncológicos.

del apetito, con resultados moderados y escasos efectos secundarios; en casos con evolución poco favorable, iniciar progestágenos.

- Los pacientes con síndrome carcinoide se pueden beneficiar con el uso de ciproheptadina.
- Los cannabinoides se emplearían en pacientes adolescentes para mejorar el estado de ánimo y aumentar el apetito.
- Estos estimulantes del apetito estarían apoyados con un suplemento nutricional (omega 3, glutamina, aminoácidos ramificados) y medicaciones que actúan contra los efectos secundarios (ondansetrón, metoclopramida, talidomida).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hopkinson JB, Wright NM, Foster C. Management of weight loss and anorexia. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7:vii289-93.
- August D, Huhmann DCN; the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enter Nutr.* 2009;33:472-500.
- Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer.* 2010;18:1-9.
- Martin E, Bellefont F, Lallemand Y, et al. Malnutrition in pediatric oncology: prevalence and screening. *Arch Pediatr.* 2006;13:352-7.
- Working Group Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO. *J Parenter Enter Nutr.* 2009;33:361-7.
- Lesniak W, Bala M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Mwdycyny Wewnetrznejm.* 2008;118.
- Madeddu C, Macciò A, Panzone F, Tanca FM, Mantovani G. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Exp Opin Pharmacother.* 2009;10.
- Berenstein EG, Ortiz Z. Acetato de megestrol para el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia. *Biblioteca Cochrane Plus.* 2008;(2).
- González-Villarreal P, Fernández-Pérez I, Páramo C, Gentil M, Carnero B, Vázquez ML, et al. Megestrol acetate-induced adrenal insufficiency. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:235-7.
- Couluris M, Mayer J, Freyer D, Sandler E, Xu P, Krischer J. The effect of cyproheptadine hydrochloride (Periactin) and megestrol acetate (Megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:791-7.
- Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, et al. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:405-9.
- Argilés J, López-Soriano FJ, Busquets S. Emerging drugs for cancer cachexia. *Exp Opin Emerg Drugs.* 2007;12:555-70.
- Argilés J, López-Soriano FJ, Busquets S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discovery Today.* 2008;13.
- Prommer E. Palliative oncology: thalidomide. *Am J Hosp Pall Med.* 2009;1:9.
- Weyermann P, Dallmann R, Magyar J, Anklin C, Hufschmid M, Dubach-Powell J, et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS ONE.* 2009;4:4774.
- Jho D, Babcock T, Tevar R, Helton WS, Epat NJ. Eicosapentaenoic acid supplementation reduces tumor volume and attenuates cachexia. *JPEN.* 2002;26:5.
- Bayram I, Erbey F, Nilgun C, Nelson J, Atila Tanyeli A. The use of a protein and energy dense eicosapentaenoic acid containing supplement for malignancy-related weight loss in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:571-4.
- Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life palliative and supportive care service. *J Pain Symptom Managem.* 2008;37:1069.
- Colomer R, Moreno-Nogueira J, Garcia-Luna P, Garcia-Peris P, Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. Systematic review n-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr.* 2007;97:823-31.
- Norren K, Kegler D, Argiles JM, Luiking L, Gorselink M, Laviano A, et al. Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice. *Br J Cancer.* 2009;100:713-22.
- Noé J. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integr Cancer Ther.* 2009;8:409-15.
- Loprinzi C, Jatoi A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia. *UpToDate.* 2010. Disponible en: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=cMk0fpgNqsAR0>