Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Clin (Barc). 2010;**135(12)**:568–572

MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Cuidados paliativos

Caquexia en cáncer

Cancer cachexia

Albert Tuca Rodríguez [a,*], Agnés Calsina-Berna [a,b], Jesús González-Barboteo [a] y Xavier Gómez-Batiste Alentorn [c]

[a] *Servicio de Cuidados Paliativos, Instituto Catalán de Oncología, L'Hospitalet, Barcelona, España*
[b] *Cuidados Paliativos, San Diego Hospice and Palliative Care, San Diego, Estados Unidos*
[c] *Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Políticas Públicas de Cuidados Paliativos, Instituto Catalán de Oncología, L'Hospitalet, Barcelona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 20 de abril de 2010
Aceptado el 1 de junio de 2010
On-line el 14 de julio de 2010

La caquexia es un complejo síndrome sistémico relacionado directamente con una enfermedad subyacente, que provoca una intensa anorexia, astenia y pérdida de peso. Es un proceso frecuente en enfermos con cáncer, especialmente en fases avanzadas, y puede provocar un claro deterioro de la calidad de vida, la capacidad funcional, la autoimagen, la autoestima y la expectativa de supervivencia.

El objetivo de este trabajo es la revisión, basada en la bibliografía actualmente disponible, de la definición, los criterios diagnósticos, la epidemiología, la fisiopatología, la evaluación clínica y el tratamiento de la caquexia paraneoplásica.

Definición y criterios diagnósticos de caquexia en cáncer

El término caquexia procede etimológicamente del griego *kakos* (malo) y *hexis* (estado). La caquexia paraneoplásica es un complejo síndrome metabólico, directamente vinculado a los mecanismos de interrelación cáncer-huésped, que provoca una intensa anorexia, astenia, disminución de peso y pérdida de masa muscular.

En los enfermos oncológicos es frecuente la coexistencia de alteraciones digestivas estructurales o funcionales secundarias al crecimiento tumoral y de los fenómenos sistémicos de carácter metabólico determinados por la interrelación tumor-huésped específicos de la caquexia. Algunos autores proponen el término caquexia primaria cuando los factores metabólicos paraneoplásicos son los dominantes, y el término caquexia secundaria cuando los factores que alteran la deglución o la absorción de los nutrientes son los dominantes.

Recientemente un grupo de consenso de expertos (Cachexia Consensus Conference, Washington 2008) ha propuesto una definición operativa que comprende los siguientes criterios diagnósticos: a) la caquexia es un complejo síndrome metabólico asociado a enfermedad subyacente y caracterizado por la pérdida de la masa muscular con o sin pérdida de tejido adiposo; b) la principal característica de la caquexia es la pérdida de peso en los adultos y el déficit de crecimiento en los niños; c) la anorexia, los procesos inflamatorios, la resistencia a la insulina y el aumento del recambio proteico tisular están frecuentemente asociados (tabla 1)[1,2].

Epidemiología de la caquexia en cáncer

La prevalencia global de caquexia paraneoplásica oscila entre el 40% en los enfermos en la fase diagnóstica y el 70–80% en la fase avanzada de la enfermedad[3–9]. La prevalencia de caquexia según el origen tumoral primario es del 83–85% en neoplasias pancreáticas y gástricas; del 54–60% en neoplasias de pulmón, próstata y colon, y del 32–48% en neoplasias de mama, sarcomas, linfomas y leucemias[10]. 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[8]. La caquexia puede ser la causa directa del fallecimiento del enfermo en más del 20% de estos casos[8,11,12].

Fisiopatología de la caquexia en cáncer

El síndrome caquéctico es un estado de metabolismo basal aumentado de forma persistente que no se compensa con el aumento de la ingesta caloricoproteica. Su fisiopatología

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: atuca@iconcologia.net (A. Tuca Rodríguez).

0025-7753/$ - see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2010.06.003

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

comprende una serie de complejos mecanismos metabólicos vinculados directamente a la relación tumor-huésped, asociados o no a factores estructurales o funcionales digestivos (fig. 1).

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). Las consecuencias metabólicas y endocrinológicas de la caquexia se pueden resumir en: aumento de la gluconeogénesis hepática, aumento del recambio de glucosa, disminución de captación muscular de la glucosa, hiperlipidemia, aumento de la lipólisis, aumento del recambio proteico, aumento de la síntesis proteica hepática, aumento de la degradación proteica muscular, resistencia a la insulina, reducción de secreción de insulina, aumento de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol), activación linfocitaria y liberación de catecolaminas y factores inflamatorios de respuesta rápida.

Tabla 1
Criterios diagnósticos de caquexia

Criterio mayor	Criterios menores
Pérdida de peso $\geq 5\%$ en los últimos 12 meses	Disminución de fuerza muscular
	Astenia
	Disminución del índice de masa grasa 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.
Adaptado de Evans WJ[2].
Hb: hemoglobina; IL: interleuquina.

Los factores tumorales mediadores del proceso caquectizante mejor conocidos hasta la actualidad son el factor inductor de la proteólisis (PIF) y el factor de movilización lipídica. Entre los mediadores humorales de la caquexia destacan las citoquinas (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], interleuquina [IL] 1 y 6, interferón gamma [IFN-γ]), los neuropéptidos (neuropéptido Y, serotonina, melanocortinas) y las hormonas (insulina, glucagón, leptina).

El proteasoma es un complejo macromolecular localizado en el citosol celular, que tiene una función proteolítica mediada por el péptido ubiquitina. El PIF es una glucoproteína sulfatada producida por algunas neoplasias, que activa el sistema proteasoma-ubiquitina causante de un incremento de la proteólisis. El factor de movilización lipídica es una proteína similar a la cinc-α_2 —glucoproteína fisiológica que activa el proceso de lipólisis—. El TNF-α, también llamado caquectina, fue uno de los primeros mediadores endógenos de la caquexia conocidos. Es una citoquina producida por diversas células del sistema inmunitario y por algunos tumores. La administración crónica de TNF-α en animales de experimentación provoca pérdida de peso, anorexia, anemia y pérdida neta de masa magra y grasa. El TNF-α activa la degradación proteica en el sistema proteasoma-ubiquitina (acción sobre los factores de transcripción MyoD, NF-κB) y disminuye la captación muscular de glucosa y aminoácidos. El IFN-γ en combinación con el TNF-α contribuye a la reducción de la expresión del factor MyoD. Las citoquinas implicadas en el proceso caquectizante reducen la lipogénesis y la captación de lípidos circulantes (inhibición de la lipoproteinlipasa), y activan la lipólisis y la movilización de triglicéridos. En la caquexia se observa también un aumento de melanocortina y de serotonina mediado por la IL-1, así como una reducción del neuropéptido Y, factores determinantes de la anorexia. La reducción de la producción de insulina está mediada por la secreción de IL-1 e IL-6. La reducción de insulina asociada al aumento de glucagón, cortisol y catecolaminas observado frecuentemente en enfermos

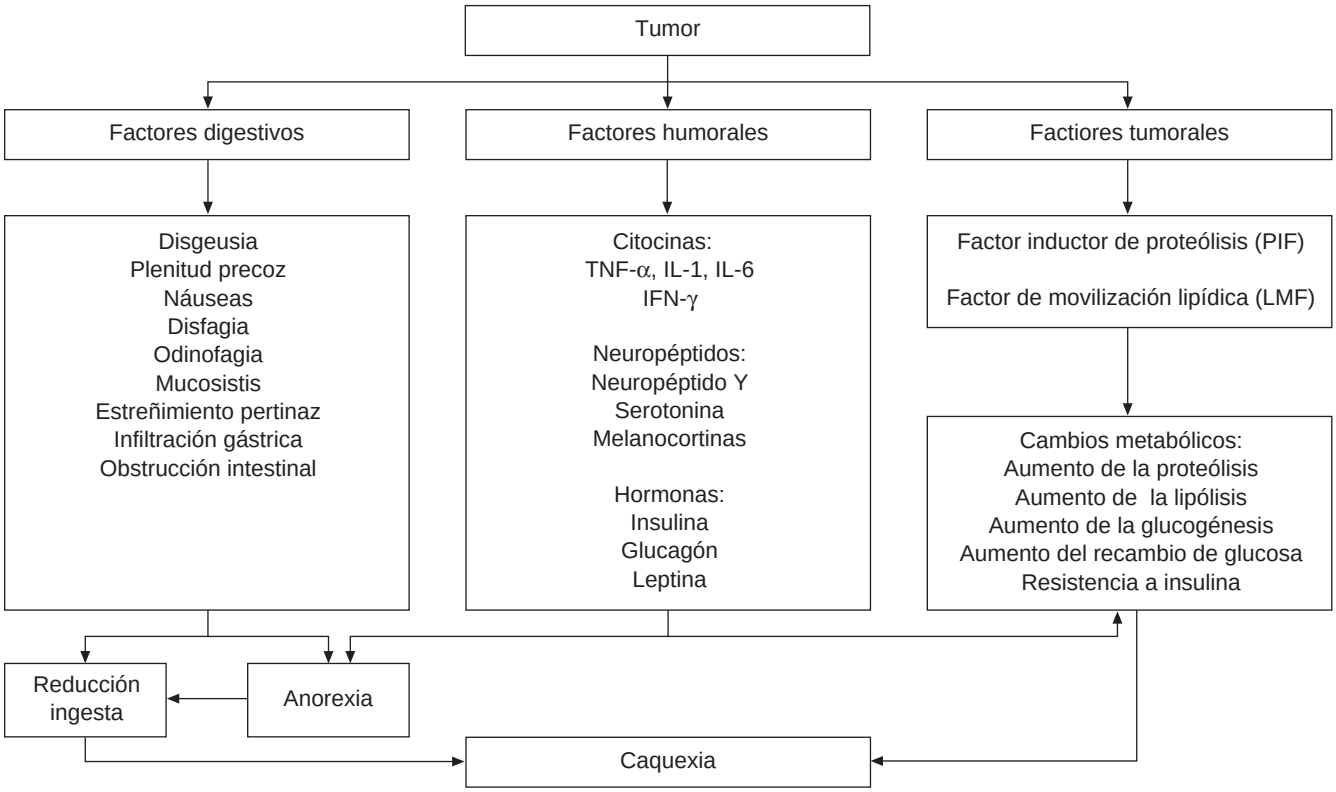

Figura 1. Fisiopatología de la caquexia paraneoplásica.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

oncológicos favorece un balance metabólico claramente catabólico. 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-α y la IL-1 interfieren en la respuesta orexígena al descenso de leptina. Las diferentes citoquinas (TNF-α, IL-1, IL-6 e IFN-γ) intervienen como mediadores humorales de la anorexia a nivel hipotalámico, no solo a través de su interacción con los neuropéptidos y las hormonas mencionadas anteriormente, sino también mediante la inducción de cambios en la actividad de los canales iónicos neuronales hipotalámicos[7,8,13].

Evaluación clínica de la caquexia

Los valores antropométricos más utilizados en la evaluación habitual de la caquexia son la reducción de peso y el índice de masa corporal. Una reducción de peso superior al 10% global o del 5% en el último mes son indicadores de riesgo de caquexia. Un índice de masa corporal (peso en kg dividido por la talla al cuadrado en metros) inferior a 20 kg/m^2 se considera criterio de desnutrición. La reducción de la albúmina o de la prealbúmina y el aumento de la proteína C reactiva son claros marcadores de la respuesta inflamatoria y la depleción proteica asociada a la caquexia.

La valoración subjetiva global es un instrumento de evaluación del estado nutricional que comprende aspectos antropométricos, síntomas y signos clínicos, estimación del estado funcional y valores biológicos (albúmina). Actualmente, la valoración subjetiva global está validada en enfermos oncológicos y se considera el mejor instrumento indicador del riesgo de desnutrición en estos enfermos[14–17].

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 [A/CS-12][19], Functional Assessment Anorexia/Caquexia Therapy Questionnaire [FAACT][18], Simplified cachexia questionnaire[20], Screening Nutritional Status in Oncology [SCRINIO][21], European Association Palliative Care [EAPC] Research Collaborative Group[22]), algunos autores indican que es necesaria una mayor evidencia científica con el objetivo de generar un consenso más consistente[23]. El síndrome caquexia-anorexia provoca un deterioro de la calidad de vida, del concepto de autoimagen y de la autoestima. Por este motivo, la evaluación de los aspectos emocionales es muy relevante para establecer la estrategia de soporte y tratamiento en estos enfermos[24–26].

Tratamiento de la caquexia en cáncer

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[27]. Las drogas eficaces en el tratamiento farmacológico de la caquexia basan su acción en la modulación de las citoquinas, las hormonas o las diferentes vías metabólicas catabólicas o anabólicas y han sido objeto de múltiples ensayos clínicos y metaanálisis[27–29].

El acetato de megestrol (MA) y la medroxiprogesterona son fármacos progestágenos sintéticos cuyo mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) y con la estimulación del neuropéptido Y en el hipotálamo. Diferentes metaanálisis concluyen que el MA aumenta el apetito, incrementa el peso no atribuible a retención hídrica, no modifica los parámetros de calidad de vida, provoca edemas, no aumenta los efectos secundarios en relación con placebo, excepto en edemas, y mantiene una eficacia dependiente de la dosis (dosis entre 160 y 480 mg/día)[29–35]. Es el único fármaco aprobado por la FDA en EE.UU. y en Europa para esta indicación.

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-α, 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 de 4 semanas) y más efectos secundarios a largo plazo comparados con placebo y MA. La mayoría de los autores consideran que los glucocorticoides mejoran los síntomas de la caquexia pero durante un período de tiempo corto y con efectos secundarios relevantes, motivo por el que no recomiendan su uso prolongado[27].

Los ácidos grasos omega 3 se han mostrado activos en la caquexia (inhibición del PIF, el TNF-α y la IL-6)[8]. Sin embargo, 2 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[36–41].

Los cannabinoides son eficaces en la anorexia pero no han demostrado diferencias significativas frente al MA, y su indicación puede estar limitada por sus efectos en el sistema nervioso central[8,30,42,43].

La talidomida tiene múltiples propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias (efecto inhibidor en el TNF-α y la IL-6). 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[44–46].

La grelina es un antagonista de la leptina y posee un efecto orexígeno. En ensayos clínicos fase I y II, con pocos sujetos, se ha observado un relevante aumento de peso en los enfermos tratados con grelina en comparación con los tratados con placebo[47].

Los antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores COX-2 actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. 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 (MA)[48,49].

El bortezomib es un inhibidor del sistema ubiquitina-proteasoma y del factor de transcripción NF-κB utilizado en el tratamiento del mieloma múltiple, por lo que se lo considera un fármaco potencialmente activo pero que requiere la confirmación en ensayos clínicos[27].

La eficacia de los procinéticos (metoclopramida), la ciproheptadina, el sulfato de hidracina y la pentoxifilina no se ha confirmado en ensayos clínicos controlados[13,50–53].

Actualmente se están realizando estudios que muestran claros indicios de efectividad con los siguientes fármacos: antagonistas de la melanocortina, beta-2-antagonistas (clembuterol, formoterol), antagonistas de IL-6 y análogos moduladores de los receptores de andrógenos[8,54]. Un reciente ensayo clínico controlado ha demostrado que la asociación de fármacos es superior a los fármacos utilizados aisladamente[55,56].

Conclusiones

La caquexia es un fenómeno frecuente en cáncer, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad. Se define como un complejo proceso metabólico, asociado a la presencia de cáncer, que provoca

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

anorexia, disminución de peso, pérdida de masa muscular y potencial pérdida de masa grasa. Las consecuencias son un metabolismo basal aumentado de forma persistente que no se compensa con un aumento del aporte caloricoproteico. Globalmente puede provocar un claro deterioro de la calidad de vida y de la expectativa de vida de los enfermos que la presentan. La fisiopatología de la caquexia comprende un complejo proceso sistémico determinado por la relación huésped-tumor (factores tumorales y humorales).

El MA es el fármaco más estudiado y su eficacia está confirmada en diferentes metaanálisis; es el único aprobado para esta indicación. Los glucocorticoides son eficaces pero durante un período de tiempo corto, y pueden provocar relevantes efectos secundarios. La asociación de diferentes fármacos activos en la caquexia ha mostrado mayor eficacia que su uso aislado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of cachexia among cancer patients based on four definitions. J Oncol. 2009;2009:693458. Epub 2009 July 1.
2. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr. 2008;27:793–9.
3. Dewis WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med. 1980;69:491–7.
4. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: A review. J Clin Oncol. 2004;22:1510–7.
5. Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. Semin Oncol. 2000;27:64–8.
6. Nelson K, Walsh D, Sheehan F. The cancer anorexia-cachexia syndrome. J Clin Oncol. 1994;12:213–25.
7. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29:154–9.
8. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano JF, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. Nutr Hosp. 2006;21:4–9.
9. Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. Lancet Oncol. 2000;1:138–47.
10. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Am J Med. 1980;69:491–7.
11. Dimitriu C, Martignoni ME, Bachmann J, Fröhlich B, Tintarescu G, Buliga T, et al. Clinical impact of cachexia on survival and outcome of cancer patients. Rom J Intern Med. 2005;43:173–85.
12. Holmes S. A difficult clinical problem: Diagnosis, impact and clinical management of cachexia in palliative care. Int J Palliat Nurs. 2009;15:322–6.
13. Argilés JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Manag Res. 2010;2:27–38.
14. Detsky AS, McLaughin RJ, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11:8–13.
15. Ottery FD. Oncology patient-generated SGA of nutritional status. Nutr Oncol. 1994;1:9.
16. Baker JP, Destky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, et al. Nutritional assessment: A comparison of clinical judgement and objective measurements. N Engl J Med. 1982;306:969–72.
17. Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, et al. Valoración subjetiva global en el paciente neoplásico desarrollada por servicios de nutrición vs oncología. ¿Es siempre útil evaluar el estado nutricional? Nutr Hosp. 2003;18:353–7.
18. Ribaudo JM, Cella D, Hahn EA, Lloyd SR, Tchekmedyian NS, Von Roenn J, et al. Re-validation and shortening of the Functional Assessment Anorexia/Caquexia Therapy (FAACT) questionnaire. Qual Life Res. 2001;9:1137–46.
19. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993;11:570–9.
20. Davis MP, Yavuzsen T, Kirkova J, Walsh D, Karafa M, LeGrand S, et al. Validation of a simplified anorexia questionnaire. J Pain Symptom Manage. 2009;38:691–7.
21. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: A proposal by the SCRINIO Working Group. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33:361–7.
22. Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: Myth or reality? Support Care Cancer. 2010;18:265–72.
23. Blum D, Omlin A, Fearon K, Baracos V, Radbruch L, Kaasa S, et al. Evolving classification systems in cancer cachexia: Ready for clinical practice? Support Care Cancer. 2010;18:273–9.
24. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, McCance T. Fighting over food: Patient and family understanding of cancer cachexia. Oncol Nurs Forum. 2009;36:439–45.
25. Strasser F, Binswanger J, Cerny T. Fighting a losing battle: Eating related distress of men with advanced cancer and their females partners. A mixed-methods study. Palliat Med. 2007;21:129–37.
26. Oi-Ling K, Man-Wah DT, Kam-Hung DN. Symptom distress as rated by advanced cancer patients, caregivers and physicians in the last week of life. Palliat Med. 2005;19:228–33.
27. Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: Medical management. Support Care Cancer. 2010;18:1–9.
28. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol. 2005;23:8500–11.
29. Pascual A, Roqué M, Urrutia G, Berenstein EG, Almenar B, Balcells M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. J Pain Symptom Manage. 2004;27:360–9.
30. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, Krook JE, Athmann LM, Dose AM, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. J Natl Cancer Inst. 1990;82:1127–32.
31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol. 1999;17:3299–306.
32. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins fort he treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. Ann Oncol. 2001;12:289–300.
33. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group study. J Clin Oncol. 2002;20:567–73.
34. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD004310.
35. Maddedu C, Macciò A, Panzone F, Tanca FM, Mantovani G. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:1359–66.
36. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: A double blind, placebo and controlled study. J Clin Oncol. 2003;21:129–43.
37. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol. 2004;22:2469–76.
38. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol. 2006;24:3401–7.
39. Persson C, Glimelius B, Rönnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: A randomized pilot study. Nutrition. 2005;21:170–8.
40. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;24:CD004597.
41. Mazzotta P, Jeney C. Anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of the role of dietary polyunsaturated taffy acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. J Pain Symptom Manage. 2008;37:1069–77.
42. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. Support Care Cancer. 2003;11: 137–43.
43. Bruera E, Castro M. Cannabinoids in supportive care: Are they necessary? Support Care Cancer. 2003;11:133–4.
44. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: Focus on palliative care. Drugs. 2000;60:273–92.
45. Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, Calder K, Ball G, Hanson J. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: Preliminary report. Ann Oncol. 1999;10:857–9.
46. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: A randomised placebo controlled trial. Gut. 2005;54:540–5.
47. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: Acute, randomized, placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 2832–6.
48. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal track. Head Neck. 2008;30:67–74.
49. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. Prospective study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer. 1999;79:495–500.
50. Kardinal CG, Loprinzi CL, Scahid DJ. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. Cancer. 1990;65:2657–62.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 22/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

51. Chlebowski RT, Bulcavage L, Grosvenor M, Tsunokai R, Block JB, Heber D, et al. Hydracine sulfate in cancer patients with weight loss. Cancer. 1987;59: 406–10.
52. Bruera E, Belzile M, Neumann C. A double blind, crossover study of controlled release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2000;19:427–35.
53. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, O'Fallon JR, Krook JE, Ghosh C, et al. Pentoxifiline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized double blind placebo trial. J Clin Oncol. 1995;13:2856–9.
54. Maddedu C, Mantovani G. An update on promising agents for the treatment of cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care. 2009;3:258–62.
55. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. Oncologist. 2010;15:200–11.
56. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Serpe R, Massa E, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with advanced cancer: Interim results. Nutrition. 2008;24: 305–13.