

Terapéutica Farmacológica de la Caquexia Asociada al Cáncer

Pedro M. Politi

Medico, y Doctor en Medicina, UBA

Oncólogo clínico, U. del Salvador

Ex-Fellow y Asociado Clínico, National Cancer Institute, EEUU

Profesor Adjunto, II Cátedra de Farmacología, F. Medicina, UBA

Actividad asistencial: Oncólogo clínico, CancerTeam, Buenos Aires.

La desnutrición es común en pacientes con cáncer. Se estima que 80-90% de los pacientes con neoplasias avanzadas o metastásicas presentan una pérdida ponderal superior al 10% de su peso habitual, entre otras manifestaciones. Si bien el fenómeno rotulado como "caquexia asociada al cáncer" es complejo en su fisiopatología, estudios recientes han delineado el rol de diversas citoquinas circulantes. Estas sustancias son péptidos originados en células tumorales, y en linfocitos y macrófagos normales, entre otras, y ejercen poderosos y variados efectos sobre el metabolismo intermedio, la proliferación y muerte celular, y la formación de nuevos capilares (angiogénesis). Numerosos estudios han clarificado por qué es tan difícil incrementar la masa corporal magra en pacientes con cáncer, aún cuando se implementan programas agresivos de apoyo nutricional.

Los pacientes con cáncer pueden desarrollar deficiencias en vitaminas y oligoelementos, pero la forma más común de depleción nutricional es la desnutrición proteico-calórica. En principio, el tratamiento óptimo de esta condición sería una terapia antineoplásica que erradicara completamente la enfermedad maligna, a expensas de efectos adversos mínimos, y sin generar un deterioro nutricional agregado. Afortunadamente, estas terapéuticas existen en la actualidad (terapia hormonal del carcinoma mamario o prostático, por ej.). Sin embargo, un grupo muy importante de pacientes neoplásicos requiere terapéuticas más agresivas, como cirugía, quimioterapia, radioterapia o manipulaciones inmunológicas. La combinación del trastorno metabólico inducido por la neoplasia, más la desnutrición provocada por los ayunos forzados (no siempre necesarios) para los estudios y tratamientos y el impacto nutricional de los tratamientos, deja a muchos pacientes en una situación nutricional extremadamente desfavorable.

En las últimas décadas se ha evaluado una variedad de fármacos en el tratamiento de la caquexia por cáncer. Los enfoques terapéuticos más utilizados fueron dos:

1. El tratamiento de la saciedad precoz, con drogas que aceleran el vaciamiento gástrico (metoclopramida), y
2. El tratamiento farmacológico de la anorexia. En este último grupo se encuentran drogas que, en ensayos clínicos cuidadosamente conducidos, han mostrado pobre o nulo beneficio, pero que lamentablemente, aún son prescriptas por algunos colegas. Estos fármacos, dignos de mención para **no** utilizarlos son: ciproheptadina y estimulantes centrales como las anfetaminas. El primero, simplemente mostró no ser efectivo en pacientes neoplásicos; los segundos provocaron insomnio, excitación y delirio en la mayoría de los pacientes.

La FDA (Food and Drug Administration) de los EEUU aprobó fármacos para el tratamiento de la caquexia asociada al cáncer y al SIDA. Entre estos dos grupos, los fármacos que tienen actividad clínica en pacientes con cáncer incluyen:

a. **Megestrol acetato**, un agente progestacional, activo por vía oral. Se presenta en tabletas y en suspensión, tiene una latencia de 4-8 semanas. El mecanismo de acción no es bien conocido. Sus principales efectos adversos incluyen retención hidrosalina, y metrorragias (por endometrio disociado). Es un producto costoso (\$ 200 a 600 mensuales, según la dosis).

b. **Dronabinol**. Es el principio activo purificado de la marihuana: tetrahidrocannabinol. No está disponible en el país, sí en EEUU. Aprobado para la caquexia asociada al SIDA. El efecto adverso más común es disforia y confusión mental. También activo como antiemético, no resulta fácilmente aceptable para los pacientes con cáncer, por sus efectos psiquiátricos indeseables.

Aún sin aprobación, en etapa de investigación clínica, se encuentran otros dos fármacos, caracterizados por interferir la producción y actividad de citoquinas consideradas clave en la fisiopatología de la caquexia asociada al cáncer y al SIDA. Los dos agentes son: la **pentoxifilina** (utilizado en medicina como vasodilatador y antiagregante plaquetario) y la **talidomida**, tristemente célebre por sus dramáticos efectos teratogénicos.

La pentoxifilina (Trental NR y otros) es mal tolerada (causa irritación digestiva), y es relativamente poco probable que sea aprobada. La talidomida, en cambio, fue recientemente aprobada en EEUU para el tratamiento de formas severas de lepra (una indicación para la cual se la utilizaba desde hace décadas en numerosos países, incluida la Argentina). Este paso facilitará más estudios formales sobre el fármaco. La talidomida es activa por vía oral, y probablemente actúe a través de un metabolito activo aún no identificado. Interfiere con la síntesis de la caquectina o factor de necrosis tumoral (TNF), y exhibe efectos antiangiogénicos. En diversos ensayos clínicos, mostró actividad antitumoral en mieloma refractario y en sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. Los efectos adversos más comunes incluyen sedación, constipación, y, en uso prolongado, neuropatía periférica a predominio sensitivo. Su empleo requiere una notificación especial a la autoridad sanitaria y, más importante aún, una cuidadosa educación del paciente para prevenir graves malformaciones congénitas. No se conoce si la talidomida o sus metabolitos están presentes en el semen, por lo que se recomienda el uso de métodos contraceptivos de barrera en pacientes de sexo masculino que reciban talidomida. Por supuesto, las mujeres en edad fértil deben utilizar apropiada contracepción. La talidomida es barata en la Argentina: \$ 50 al mes (\$ 1.20 por comprimido).

Otros medicamentos ampliamente disponibles han sido incompletamente evaluados en caquexia por cáncer, pero la mayoría de los profesionales considera que brindan beneficios (si bien modestos): los andrógenos y esteroides anabólicos, los glucocorticoides (prednisona) y el cisapride. Los andrógenos y esteroides anabólicos han sido objeto de renovado interés en los últimos años, si bien la mayoría de los ensayos clínicos recientes han sido llevados a cabo en pacientes HIV positivos, no neoplásicos. En combinación con un programa de supervisado de ejercicios físicos, estos fármacos (testosterona enantato o cipionato, oxandrolona, nandrolona) han incrementado la masa muscular, la hemoglobina y la sensación de bienestar de estos pacientes, a expensas de modesta retención hidrosalina, y signos de virilización. Los glucocorticoides brindan una breve sensación general de bienestar y euforia, acompañada de incremento (transitorio) del apetito. Los efectos adversos antianabólicos, cutáneos, óseos, endocrinológicos e inmunosupresores de los corticoides son bien conocidos, y limitan su uso prolongado. El cisapride acelera el vaciamiento gástrico y contribuye a controlar la saciedad precoz. Esta última consideración nos lleva a reflexionar sobre la subutilización de uno de los medicamentos demostrados eficaces en ensayos clínicos, activo por vía oral, y de bajo costo: la metoclopramida. Es llamativo que un agente de este perfil sea tan infrecuentemente empleado para combatir la saciedad precoz. Es posible que, como seres humanos que somos, tendamos a privilegiar lo lejano, costoso y complejo, cuando hay elementos útiles a la mano. En resumen: Hay

agentes disponibles en nuestro país, de bajo costo, que brindan modesto beneficio en el manejo de la anorexia y de la saciedad precoz, dos componentes importantes de la caquexia asociada al cáncer. Es nuestra responsabilidad utilizarlos -con la prudencia y juicio que corresponde- en beneficio de nuestros pacientes.

*Artículo publicado con permiso de CancerTeam.
Si este artículo le resultó interesante, por favor no
deje de consultar otros artículos sobre Nutrición y
Cáncer, en la página del Cancer Team:
<http://cancerteam.tripod.com>*