

Síndrome de anorexia-caquexia en el paciente oncológico

Ricardo Sosa-Sánchez,* Karla Sánchez-Lara, Daniel Motola-Kuba y Dan Green-Renner

Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 29 de noviembre de 2007

Aceptado: 14 de diciembre de 2007

RESUMEN

Se estima que dos terceras partes de los pacientes con cáncer sufren anorexia o pérdida significativa de apetito, lo que conduce a pérdida acentuada de peso y a desnutrición grave (caquexia), una de las principales causas contribuyentes de la muerte. Se ha observado que el síndrome de anorexia-caquexia en cáncer difiere de la desnutrición simple, si bien aún no se conocen los mecanismos exactos que lo ocasionan. Diversas hipótesis proponen que la patogénesis es multicausal, destacándose diversas características del tumor, del huésped y variables del tratamiento. Desafortunadamente, con frecuencia la pérdida acentuada de peso representa para el paciente la progresión del proceso de la enfermedad, lo que puede tener repercusiones significativas en su calidad de vida y en sus interacciones familiares y sociales. Se lleva a cabo una revisión bibliográfica de los procesos etiológicos del síndrome, así como de las posibles medidas terapéuticas y farmacológicas.

Palabras clave:

Cáncer, anorexia, caquexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular

SUMMARY

Approximately two thirds of cancer patients at advanced stages of the disease suffer from anorexia, which leads to significant weight loss and progressive cachexia, an important factor that contributes to death. It has been observed that cancer cachexia differs from simple starvation, although the exact mechanisms associated with cancer cachexia are not well known. Several theories regarding its pathogenesis point to a complex mixture of tumor, host and treatment variables. Unfortunately, the wasting syndrome also constitutes for the patient, a progression of the cancer process, significantly affecting quality of life and social interactions. Treatable causes should be identified and treated. Knowledge of the mechanisms underlying the effects of cachexia on the patient may play a role in identifying treatment measures targeted to muscle wasting and to maintain body strength. In this article we review the main features and mechanisms of the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer.

Key words:

Cancer, anorexia, cachexia, weight loss, mass loss

Introducción

La anorexia, pérdida del apetito o del deseo de comer, es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con cáncer;¹ está presente en 15 a 25% de los individuos al tiempo del diagnóstico y es casi universal en pacientes con enfermedad metastásica. Asimismo, es la causa más común de reducción de ingestión de alimentos, desencadenando desnutrición e inanición progresivas^{2,3} (Cuadro I).

La caquexia se define como la pérdida de peso y el desgaste progresivo del músculo esquelético y de la grasa, incluso antes que la pérdida de peso sea evidente;⁴ los pacientes con caquexia avanzada se caracterizan por anorexia, saciedad temprana, pérdida de peso severa, debilidad, anemia y edemas.⁵ Se ha estimado que la mitad de la población con cáncer sufre caquexia;⁶ la prevalencia se

incrementa de 50% a más de 80% en etapas avanzadas o terminales, siendo en más de 20% de los pacientes la principal causa de muerte.⁷ Al tiempo del diagnóstico, 80% de los enfermos con cáncer gastrointestinal y 60% de los individuos con tumores malignos primarios de otros sitios, tienen pérdida de peso sustancial.^{8,9}

Costa y colaboradores¹⁰ definieron el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer como el resultado de diversos cambios caracterizados por hipermetabolismo relativo, depleción proteica y falla anabólica propiciada por el consumo inadecuado de nutrientes debido a la anorexia. Se ha observado que la caquexia por cáncer difiere de la simple pérdida aguda de peso;¹¹⁻¹³ se ha demostrado que la desnutrición se asocia con reducción de la respuesta al tratamiento,¹⁴ lo cual tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente, incluyendo

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Ricardo Sosa-Sánchez. Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D. F., México. Tel.: (55) 5424 7200, extensiones 7232 y 7283. Correo electrónico: rsosa@medicasur.org.mx

aspectos emocionales, así como en la morbilidad y mortalidad.¹⁵ Con frecuencia se subestima su relevancia clínica e incluso se inician tratamientos solo en etapas avanzadas de la enfermedad.

Patogénesis

Los mecanismos patogénicos del síndrome de anorexia-caquexia asociado a cáncer tienen un complejo origen multicausal.¹⁶ Por un lado, existen alteraciones metabólicas que incrementan el gasto energético basal, como se describirá más adelante, y, por otro, existen diversos factores que promueven la pérdida sustancial de apetito, entre los cuales se encuentran las interacciones huésped-tumor, donde las citocinas tienen un papel primordial en el balance energético y control del apetito;¹⁷ las lesiones inducidas por tratamientos radioterápicos o quimioterápicos en la mucosa del tubo digestivo (erosiones, ulceraciones, mucositis, estomatitis); los ayunos o semiayunos prolongados; el dolor y las alteraciones del tránsito intestinal provocadas por resecciones del tubo digestivo.¹⁸

Alteraciones metabólicas

Se ha informado que aproximadamente 60% de los pacientes oncológicos tiene un gasto energético alterado en reposo, de éstos, 35% presenta un cuadro hipometabólico y 25% hipermetabólico; por otra parte, los pacientes oncológicos con masa corporal magra disminuida pueden tener un gasto energético inferior incluso al observado en individuos con idéntico peso.¹⁹ Los diversos mecanismos que intervienen en el metabolismo intermedio aún no se comprenden del todo; las células malignas no solamente consumen nutrientes con mayor afinidad que las de tejidos normales, sino que inducen cambios sustanciales del metabolismo, secretando mediadores solubles a la circulación sistémica, incrementando la actividad de vías antianabólicas incluyendo la proteólisis,²⁰ lipólisis²¹ y excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado.²² En este marco, la

Cuadro I. Síntomas más frecuentes en cáncer avanzado⁷⁴

Síntoma	%
Anorexia	64
Disminución de peso >10%	60
Sequedad en la boca	55
Estreñimiento	51
Saciedad precoz	50
Náusea	36
Cambios de sabor	28
Vómitos	23
Disfagia	18

síntesis de proteínas es ineficaz y el manejo de los depósitos de energía metabólica está profundamente alterado; como resultado, el aporte de calorías y nutrientes elementales no es capaz de estimular eficazmente la síntesis de proteínas.

Por otra parte, los cambios metabólicos que ocurren durante el crecimiento tumoral son mediados por numerosos factores, entre ellos el factor de inducción de proteólisis, que induce la degradación de proteínas a aminoácidos en el músculo esquelético, y el factor movilizador de lípidos, que promueve la degradación del tejido adiposo en ácidos grasos libres. Mientras que ambos son secretados por el tumor, también se liberan citocinas proinflamatorias por la interacción entre células huésped y células tumorales²³ (Figura 1).

Otro factor que puede condicionar la pérdida de peso en el paciente caquético es una mala adaptación metabólica, implicando los metabolismos glucídico, proteico y lipídico;^{24,25} ocasionando glucemias anormalmente bajas, con síndrome de resistencia periférica a la insulina, oxidación excesiva de ácidos grasos que resultan en depleción de los depósitos de grasa del paciente, hipertrigliceridemia, disminución de la concentración de lipoproteína lipasa y reducción de la síntesis de ácidos grasos libres y monoacilglicerol. Además, disminuye la síntesis de triglicéridos en los adipocitos.²⁶

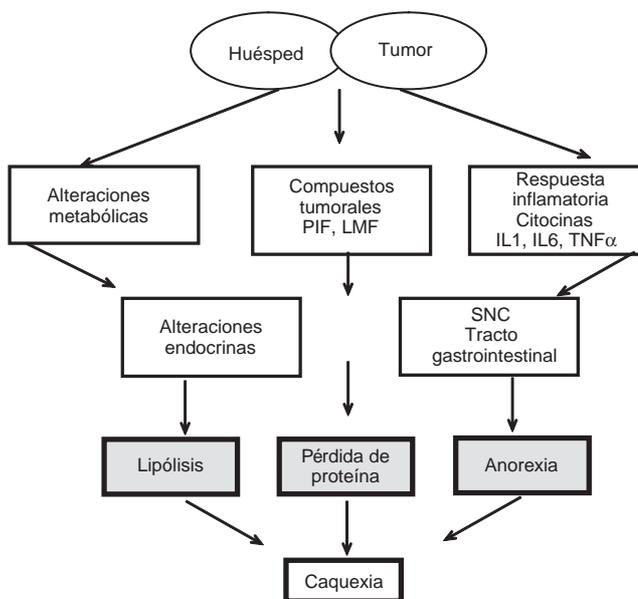


Figura 1. Las alteraciones debidas a la presencia de compuestos de origen tumoral como el factor de inducción de proteólisis (PIF) y el factor movilizador de lípidos (LMF), así como la respuesta inflamatoria mediadas por citocinas como TNF α (factor de necrosis tumoral- α), IL1, IL6 (interleucinas 1 y 6) influyen sobre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, produciendo alteraciones metabólicas que se relacionan con la respuesta anoréctica asociada con el cáncer. Adaptado de la referencia 8.

Alteraciones en la regulación de ingestión de alimentos

La anorexia en cáncer es de origen multifactorial y está asociada a trastornos de los mecanismos fisiológicos en el sistema nervioso central que regulan la ingestión de alimentos. Los neuropéptidos implicados en el proceso se han clasificado en anorexigénicos y orexigénicos; entre ellos se encuentran la serotonina, dopamina, noradrenalina, leptina, neuropéptido Y (NPY)^{27,28} y alfa-melanocortina hipotalámica (MSH α).²⁹⁻³¹

En condiciones normales, la ingestión de alimentos se regula principalmente por el hipotálamo,¹¹ por poblaciones neuronales específicas que integran señales periféricas acerca del estado de adiposidad, de procesos digestivos y del estado metabólico. Algunos de los mediadores de señales que inhiben la ingestión energética son la leptina, la colecistoquinina y el péptido YY derivado del intestino.³² Entre los mediadores que estimulan la ingestión energética se encuentran la insulina y la ghrelina.^{33,34} En particular, el núcleo arcuato traduce dichos estímulos en respuestas neuronales y modificadores conductuales vía segundos mensajeros. Cuando existe déficit de energía se inhiben las neuronas anorexigénicas POMC/CART (pro-opiomelancortina/transcriptor regulado por cocaína y anfetamina) y se activan las neuronas orexigénicas NPY/AgRP (neuropéptido Y/proteína relacionada al agouti), dando como resultado un incremento en la ingestión de alimentos.³⁵ La anorexia puede considerarse secundaria a señales periféricas defectuosas, errores en la transducción o en la señalización por segundos mensajeros neuronales. Diversas investigaciones sugieren que la anorexia en cáncer ocurre por incapacidad del hipotálamo para responder apropiadamente a señales periféricas indicadoras de un déficit de energía.^{36,37}

Interacciones huésped-tumor

Dentro de las principales razones de pérdida de peso en los pacientes oncológicos están las interacciones inmunes huésped tumor que incrementan la expresión cerebral de sustancias proinflamatorias; de éstas destacan citocinas como la interleucina-1 (IL1),³⁸ interleucina-6 (IL6)^{39,40} y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α),^{41,42} los cuales parecen asociarse a la resistencia hipotalámica a señales periféricas que informan al cerebro del estado de consumo y gasto energético;⁴³ mediante la hiperactivación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART) y la supresión de las orexigénicas (NPY/AgRP)⁴⁴⁻⁴⁶ puede incrementarse la actividad de la corticotropina, mediadora principal de la respuesta a señales anorexigénicas en el sistema nervioso central.⁴⁷

Diagnóstico

No existen criterios estructurados para el diagnóstico del síndrome de anorexia-caquexia. Por lo general se realiza de manera integral conjuntando las manifestaciones clínicas

(pérdida de apetito, náusea, vómito, diarrea, constipación, estomatitis/mucositis, boca seca, anormalidades olfatorias, disgeusia, dolor), la valoración nutricional, las mediciones antropométricas, la evaluación global subjetiva y la determinación de algunos marcadores bioquímicos del estado de nutrición, principalmente albúmina, transferrina y prealbúmina.⁴⁸

Tratamiento

El tratamiento se guía por el estado nutricional del paciente, la evolución de la enfermedad y los factores condicionantes que incluyen la orientación dietética, el apoyo nutricio con fórmulas especializadas administradas por vía enteral o endovenosa y la modulación farmacológica, cuyo objetivo será mejorar el estado nutricional del paciente mediante la estimulación del apetito y del aumento de peso, principalmente del tejido muscular. Es importante controlar otros síntomas asociados al cáncer como náuseas, vómitos, mucositis y depresión.⁴⁹ El plan alimentario deberá individualizarse y dividirse en varios tiempos de alimentación, con poca cantidad de comida pero con densidad energética alta, y con propiedades sensoriales adecuadas para el paciente, preparaciones fáciles de comer y temperatura adecuada.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos anticaquexia se clasifican en tres grupos principales: estimulantes del apetito, anticatabólicos y anabólicos (Cuadro II).⁵⁰

Cuadro II. Clasificación de los fármacos usados en el tratamiento de caquexia asociada a cáncer⁷⁵

Estimulantes del apetito	Corticosteroides
	Progestágenos
	Antiserotoninérgicos
Anticatabólicos	Anticitocinas
	Pentoxifilina
	Talidomida
	Ácidos grasos omega-3
	Melatonina
	Antiinflamatorios no esteroideos
Antimetabólicos	Sulfato de hidracina
	Agonistas adrenérgicos
Anabólicos	Canabinoides
	Esteroides androgénicos
	Testosterona
	Análogos de testosterona
	Hormona del crecimiento
	Factor liberador de la hormona del crecimiento

Estimulantes del apetito

Esteroides: son los fármacos más utilizados en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia en cáncer, dado que estimulan el sistema nervioso central y el apetito.^{33,51,52} Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y reducir las concentraciones séricas de IL1 y IL6. Los más empleados son la oxandrolona,⁵³ prednisona y dexametasona.⁵⁴

Progestágenos: estimulan el apetito por mecanismos aún no bien estudiados. El más utilizado es el acetato de megestrol,⁵⁵⁻⁵⁸ que favorece la liberación de NPY por ser un modulador de los canales de calcio en el hipotálamo.⁵⁹ La dosis recomendada es entre 40 mg y 400 mg al día, con incremento progresivo; las dosis bajas se asocian con aumento de apetito, pero generalmente sin cambios en el peso ni en la masa muscular.⁶⁰

Antiserotonérgicos: la ciproheptadina es un estimulante del apetito, su mecanismo de acción se basa en inhibir la producción de serotonina y aumentar las concentraciones de NPY; es de utilidad limitada y la dosis empleada es de 24 mg/día.⁶¹ Los procinéticos como la metoclopramida se recomiendan para disminuir la saciedad temprana. A dosis usuales pueden ejercer un efecto antirreflujo gastroesofágico limitado y acelerar el vaciamiento gástrico; su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 del sistema nervioso central y de tejidos periféricos, incluyendo el tubo digestivo, e incremento de la liberación de acetilcolina en el tubo digestivo alto. A dosis altas bloquean los receptores de serotonina 5HT-3, con la finalidad de prevenir o tratar la náusea y vómito inducidos por quimioterapia. Pueden emplearse en dosis altas por vía parenteral,⁶² aunque vigilando los efectos extrapiramidales potenciales.

Anticatabólicos

Anticitocinas. Se han empleado diversos fármacos como la talidomida,⁶³ la pentoxifilina y la melatonina que inhiben el TNF α y las interleucinas. Aunque se han descrito buenos resultados en el aumento de peso, también se han registrado efectos colaterales como sedación, constipación, fiebre, erupción cutánea, neuropatía sensorial y neutropenia.⁶⁴ También se han empleado antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas; los más usados son el ibuprofeno y el meloxicam.⁶⁵

Ácidos omega-3, ácidos eicosapentaenoicos y docosa-hexanoicos. Estos ácidos inhiben la lipólisis y la degradación del músculo esquelético.⁶⁶ Su mecanismo de acción es inhibiendo las concentraciones séricas de IL1, IL6, TNF α , prostaglandina E2 y la vía de la lipooxigenasa, lo que conduce a reducción importante de la respuesta inflamatoria.⁶⁷

Fármacos antimetabólicos. El sulfato de hidracina es un inhibidor de la gluconeogénesis. En las primeras investigaciones se registró mejoría en el apetito y el estado nutricional, sin embargo, en estudios controlados no se observaron estos beneficios, encontrándose mayor incidencia de efec-

tos colaterales.⁶⁸ Los agonistas beta-adrenérgicos, como el clenbuterol, salbutamol y el salmeterol,⁶⁹ reducen el catabolismo proteico y aumentan la masa muscular; hasta el momento no se utilizan como tratamiento convencional en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia.⁶⁴

Fármacos anabólicos

Canabinoides. El uso de los cannabinoides puede inducir incremento importante del apetito.⁷⁰ El componente activo de la marihuana, el dronabinol está autorizado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la anorexia y caquexia relacionadas con sida y cáncer; se utiliza en dosis de 2.5 mg dos veces al día; los efectos secundarios potenciales sobre el sistema nervioso central son depresión, cuadros eufóricos y confusión.^{71,72}

Hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento se ha utilizado en diversas enfermedades caracterizadas por hipercatabolismo proteico; sus efectos son reducción en la oxidación de proteínas, movilización de los depósitos de tejido adiposo y un incremento en la masa libre de grasa. Su empleo en pacientes con cáncer es controvertido, dado el potencial de influir en el crecimiento tumoral, y por sus beneficios transitorios y costos elevados.⁷³

Conclusiones

Existen múltiples alteraciones metabólicas asociadas al síndrome de anorexia-caquexia en cáncer, su consecuencia es la pérdida importante de la masa muscular y del tejido adiposo, un elevado catabolismo proteico y deterioro nutricional progresivo. El síndrome de anorexia-caquexia tiene un importante impacto en la morbilidad y mortalidad del paciente, así como en su calidad de vida; la etiología es multifactorial. En la actualidad representa un amplio campo de investigación debido a la insuficiente información con la que se cuenta, lo cual a su vez ha constituido un importante obstáculo para el correcto manejo de los pacientes. Las estrategias terapéuticas conocidas hasta ahora solo brindan beneficios discretos. La identificación y manipulación de los mecanismos que intervienen en la génesis del síndrome de anorexia-caquexia son campo de estudio importante y necesario.

Además del manejo farmacológico del síndrome de anorexia-caquexia, se requiere enfocar los esfuerzos en intervenciones terapéuticas tempranas guiadas por el estado nutricional del paciente, la evolución de la enfermedad y los factores condicionantes, como la orientación dietética, el apoyo nutricional con fórmulas especializadas administradas por vía enteral o endovenosa y la modulación farmacológica.

Referencias

1. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Bruce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients compared with impaired appetite: Acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2832-2836.
2. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:103-123.

3. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005;6:334-343.
4. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2:862-871.
5. Fearon KC, Voss AC, Huested D. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
6. Mellar PD, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: A review. *J Clin Oncol* 2004;22:1510-1517.
7. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Invest Drugs* 2007;16:1241-1253.
8. Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *Q J Med* 2005;98:779-788.
9. Von Roenn JH, Knopf K. Anorexia/caquexia in patients with HIV: Lessons for the oncologist. *Oncology* 1996;10:1049-1056.
10. Costa G, Bewley P, Aragao M, Sioebold J. Anorexia and weight loss in cancer patients. *Cancer Treat Res* 1981;65:3-7.
11. Lindsey AM, Piper BF, Stotts NA. The phenomenon of cancer cachexia: A review. *Oncol Nurs Forum* 1982;9(2):38-42.
12. Ferriols F, Tordera M. El síndrome caquético en el paciente oncológico: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico. *Farm Hosp* 2003;37:308-316.
13. Palesty JA, Dudrick SJ. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis* 2003;21:198-213.
14. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer* 1998;11:S48-S51.
15. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: It's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007;14:276-285.
16. Mantovani G, Macció A, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, et al. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacological support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15:1030-1034.
17. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: Role of feeding-regulatory peptides. *Phil Trans R Soc B* 2006;361:1281-1289.
18. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-225.
19. Heber D, Tchekmedyan NS. Mechanisms of cancer cachexia. *Contemp Oncol* 1995;3:6-10.
20. Norton JA, Brown M, King P, Collin SP, Tisdale MJ, Williams G. Hole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without known cancer. *Ann Surg* 1991;194:123-128.
21. Bing C, Stein TP, Brennan MF. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 2000;60:2405-2410.
22. Mantovani G, Madeddu C, Macció A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: An innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:1651-1659.
23. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
24. Argiles JM, Meijnsing SH, Pallares-Trujillo, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: A therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001;21:83-101.
25. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Emerging drugs for cancer cachexia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:555-570.
26. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;15:103-23.
27. Chance WT, Balasubramanian A, Fischer JR. Neuropeptide Y and development of cancer cachexia. *Ann Surg* 1995;221:579-580.
28. Makarenko IG, Meguid MM, Gatto L, Chen C, Ugrumov MV. Decreased NPY innervation of the hypothalamic nuclei in rats with cancer anorexia. *Brain Res* 2003;96:100-108.
29. Wisse B, Frayo RS, Schwartz MW. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001;142:3293-3301.
30. Gillard ER, Dang DQ, Stanley BG. Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993;628:128-136.
31. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437-440.
32. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Developmental changes in the functional brain responses of adolescents to images of high and low-calorie foods. *Dev Psychobiol* 2005;47:377-397.
33. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: Clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686-694.
34. Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ashizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, et al. Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Com* 2003;301:275-279.
35. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000;51:255-277.
36. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-76.
37. Laviano A, Gleason JR, Meguid M, Yang Z, Cangiano C, Rossi-Fanelli F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Invest Med* 2000;48:40-48.
38. Laviano A, Russo M, Freda F, Rossi-Fanelli F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;8:100-105.
39. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143:3846-3853.
40. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493-4501.
41. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvard WG et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-3086.
42. Mantovani G, Macció A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2000;78:554-561.
43. Morley JE, Thomas D, Wilson MM. Cachexia-physiopathology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
44. King PJ, Widdowson PS, Doods H, William G. Effect of cytokines on hypothalamic neuropeptide Y release in vitro. *Peptides* 2000;21:143-146.
45. Mantovani G, Macció A, Lñai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine activity in cancer related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Sem Oncol* 1998;25:45-53.
46. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides* 1999;33:415-424.
47. Laviano A, Seguid MM, Inri A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome- When all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:158-165.
48. Karydis I, Tolis G. Orexis, anorexia and thyrotropin releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:947-950.
49. Laviano A, Russo M, Freda F, Rossi-Fanelli F. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002;18:100-105.
50. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Int Hosp* 2006;21:17-26.
51. Jatoi A, Kumar S, Sloan J, Nguyen P. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000;18:2930-2932.
52. Macallan D. Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutrition* 1999;129:238S-42S.
53. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Sem Oncol* 1997;24:277-287.
54. Chamberlain JS. Cachexia in cancer-zeroing in on myosin. *N Engl J Med* 2004;351:2124-2125.
55. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High dose progestins for treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. A systematic review of randomized and clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
56. Vadell C, Segui MA, Jiménez-Arnau JM, Morales, S, Cirera L, Bestit I, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998;21:347-351.
57. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD004310.
58. Femia RA, Gollete RE. The science of megestrol acetate delivery: Potential to improve outcomes in cachexia. *Bio Drugs* 2005;19:179-187.
59. McCarthy WD, Crowder RE, Deyden S, William S. Megestrol acetate stimulates food and water intake in the rat: Effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. *Eur J Pharmacol* 1994;265:99-102.
60. Mantovani G, Macció A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61:499-514.
61. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athman LM. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65:2557-2562.
62. Wilson J, Plourde JY, Marshall D, et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled release metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: A multicentre evaluation. *J Palliat Care* 2002;18:84-91.
63. 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;54:540-545.
64. Santiago A, Fajardo A. Tratamiento farmacológico de la caquexia-anorexia relacionada con el cáncer. *Med Int Mex* 2002;18:85-92.
65. Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE y cols. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995;72:185-188.
66. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12:S31-S33.
67. Meydani SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996;12:8-14.
68. Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, Gesme DH, Gerstner JB, Rospond RM et al. Randomized, placebo-controlled evaluation on hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1121-1125.
69. Carbo N, López-Soriano J, Tarrago T, González O, Llovera N, López-Soriano FJ, et al. Comparative effects of beta2-adrenergic agonists on

- muscle waste associated with tumor growth. *Cancer Lett* 1997;115:113-118.
70. **Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F.** A phase II study of delta 9 tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated anorexia. *J Palliat Care* 1994;10:14-18.
71. **Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al.** Dronabidol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-573.
72. **Porter AC, Felder CC.** The endocannabinoid nervous system: Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001;90:45-60.
73. **Nelson KA.** The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000;27:64-68.
74. **Donnelly S, Walsh D.** The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 1994; 22:67-72.
75. **Gillard ER, Dang DQ, Stanley BG.** Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993;628:128-136.