



**Universidad
Norbert Wiener**

Facultad de Ciencias de la Salud

**“Revisión crítica: uso del acetato de megestrol como terapia
única o combinada en pacientes con síndrome de anorexia -
caquexia y su impacto sobre el estado nutricional del paciente”**

Trabajo académico para optar el Título de Especialista en Nutrición Clínica con
mención en Nutrición Oncológica

AUTORA

Ballen Castañeda, Daniela

CÓDIGO ORCID 0009-0009-8716-0069

ASESOR

DRA. Bohórquez Medina, Sofía Lorena

Código ORCID (0000-0002-5547-6677)

LIMA 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, **Daniela Ballen Castañeda** egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Nutrición Humana de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“USO DEL ACETATO DE MEGESTROL COMO TERAPIA ÚNICA O COMBINADA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANOREXIA - CAQUEXIA Y SU IMPACTO SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE”** Asesorado por el docente: **Sofía Lorena Bohórquez Medina** DNI 44286680 ORCID 0000-0002-5547-6677 tiene un índice de similitud de **(09) (NUEVE) %** con código **oid:14912:224925511** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Daniela Ballen Castañeda
 C.C 1.018.472.963



.....
 Sofía Lorena Bohórquez Medina
 DNI: 45804138

Lima, 21 de abril de 2023

DEDICATORIA

A la vida que nuevamente me pone en el lugar y el momento indicados.

A mi familia y a Diego por seguir siendo mi soporte y apoyo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente...

A la vida y a esa fuerza superior que me permiten continuar mi formación profesional, esta vez en un campo que me apasiona.

A la pandemia que permitió que la virtualidad me abriera el camino desde Colombia hasta la Universidad Norbert Wiener en Perú.

A mi familia y a Diego por apoyarme, motivarme y acompañarme en esta etapa. Gracias siempre por su amor y paciencia.

Al grupo de docentes de la Universidad Norbert Wiener, especialmente al profesor Edgardo Palma y la doctora Sofia Bohórquez.

A mi grupo de amigos y colegas de Perú que hicieron el proceso mucho más enriquecedor desde lo personal y profesional.

A mis colegas del Instituto Nacional del Cáncer en Paraguay, a quienes conocí en el marco de esta especialidad y quienes me llenaron de motivos para culminar este proceso.

A todas mis amigas quienes en algún momento de este proceso me brindaron una palabra de aliento.

A todos aquellos que de alguna forma participaron en esta etapa de mi formación profesional.

Y por supuesto, a la nutrición que me permitirme hacer todos los días lo que más me apasiona.

¡Mil gracias!

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	14
1.1 Tipo de investigación.....	14
1.2 Metodología	14
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	16
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta	17
1.5 Metodología de búsqueda de información.....	17
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas.....	22
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	25
2.1 Artículo para revisión	25
2.2 Comentario Crítico	26
2.3 Importancia de los resultados.....	49
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación	49
2.5 Respuesta a la pregunta.....	50
RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	56

RESUMEN

El acetato de megestrol es el fármaco más estudiado y utilizado en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia por esta razón la presente investigación secundaria titulada como “Revisión crítica: uso del acetato de megestrol como terapia única o combinada en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia y su impacto sobre el estado nutricional del paciente”, tuvo como objetivo identificar el impacto del acetato de megestrol en el estado nutricional de pacientes con síndrome de anorexia caquexia. La pregunta clínica fue: ¿El uso de acetato de megestrol como terapia única o combinada en pacientes con síndrome de anorexia - caquexia mejorará su estado nutricional en indicadores como la disminución en la pérdida de peso, la ingesta de alimentos, el apetito, la capacidad funcional y la fuerza muscular? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en bases de datos como PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT. Como resultado de esta búsqueda se encontraron 32 artículos, de los cuales se seleccionaron 13 que fueron evaluados con la herramienta para lectura crítica CASPE. Para esta revisión crítica se eligió la revisión sistemática y metaanálisis en red titulado como “Eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas contra la caquexia: revisión sistemática y metaanálisis en red”, el cual tiene un nivel de evidencia A1 y grado de evidencia FUERTE. La revisión crítica permite concluir que el acetato de megestrol mejora el peso total y el apetito en intervenciones con dosis de al menos 400mg/día y tratamiento de al menos 8 semanas con calidad de evidencia de moderada a baja y que no hay evidencia contundente del uso del acetato de megestrol sobre otros resultados clínicos como la capacidad funcional, fuerza muscular o resultados más amplios y quizás más relevantes, como la calidad de vida y supervivencia.

Palabras clave: acetato de megestrol, anorexia, caquexia, estado nutricional

ABSTRACT

Megestrol acetate is the most studied and used pharmacological therapy in patients with anorexia-cachexia syndrome, for this reason the present secondary investigation entitled "Critical review: use of megestrol acetate as single or combined therapy in patients with anorexia-cachexia syndrome and its impact on the nutritional status of the patient", aimed to identify the impact of megestrol acetate on the nutritional status of patients with anorexia cachexia syndrome. The clinical question was: Will the use of megestrol acetate as single or combination therapy in patients with anorexia-cachexia syndrome improve their nutritional status in indicators such as decreased weight loss, food intake, appetite, capacity functional and muscle strength? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in databases such as PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS, and SCIENCE DIRECT. As a result of this search, 32 articles were found, of which 13 were selected and evaluated with the CASPE critical reading tool. For this critical review, the systematic review and network meta-analysis entitled "Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis", which has an AI level of evidence and a STRONG degree of evidence. The critical review concludes that megestrol acetate improves total weight and appetite in interventions with doses of at least 400mg/day and treatment of at least 8 weeks with moderate to low quality evidence- There is no conclusive evidence of its use of megestrol acetate on other clinical outcomes such as physical function, muscle strength, or broader, and perhaps more relevant, outcomes such as quality of life and survival.

Key words: megestrol acetate, anorexia, cachexia, nutritional status.

INTRODUCCIÓN

Al igual que la anorexia, la pérdida de reservas corporales, las dificultades psicológicas y la menor calidad de vida, la caquexia surge de una compleja interacción entre algunas enfermedades y su huésped (1). El síndrome de anorexia-caquexia es un síndrome clínico multifactorial, que se caracteriza por la depleción de reservas corporales, la pérdida de peso, el aumento del gasto calórico en reposo y las alteraciones metabólicas no reversibles por completo con el soporte nutricional convencional (2–5).

La Real Academia Española (RAE) define anorexia como “pérdida anormal del apetito” (6), situación que conduce a una reducción en la ingesta de alimentos (7), con o sin pérdida de peso (8). La anorexia se puede clasificar en dos categorías: anorexia primaria cuando ocurre debido a una percepción alterada de la imagen corporal que conduce a la negación de comer y anorexia secundaria si ocurre como consecuencia de un estado inflamatorio persistente secundario a enfermedades crónicas o agudas (3). La prevalencia de anorexia puede estar entre un 30 a 80% en pacientes con cáncer en estados avanzados (9–12). Estudiar la anorexia puede ser desafiante por su naturaleza subjetiva al considerar la falta de definición de apetito “normal” en la población en general y más aún en personas enfermas y con patologías avanzadas (3,12). La anorexia es un problema clínico importante que influye negativamente en el estado nutricional de los pacientes y puede impactar en su calidad de vida y aumentar los costos en la atención sanitaria (3,8,9).

La alteración en la función de las vías neuronales que regulan el comportamiento fisiológico de la alimentación, por ejemplo, el control hipotalámico alterado de apetito y saciedad pueden ser la causa de la reducción en la ingesta de alimentos (3,13). En pacientes con cáncer las causas de la disminución en el apetito son diversas: depresión, dolor, estrés, inflamación sistémica, respuesta generada por

el tumor, síntomas gastrointestinales secundarios a los tratamientos como quimioterapia o radioterapia (estreñimiento, emesis, vaciamiento gástrico retardado, disfagia, mucositis, estomatitis, disgeusia), cambios anatómicos después de cirugía o deficiencia de nutrientes (3,11,13,14). En estados avanzados de la enfermedad la anorexia puede causar angustia significativa para los pacientes, las familias y sus cuidadores por lo que su perspectiva debe ser considerada en las intervenciones (9). Sin embargo, la reducción en la ingesta de alimentos por sí sola no conduce a la caquexia (14).

La palabra caquexia deriva de las palabras griegas “kakos” que significa malo y “hexis” que significa condición (1,3). Caquexia se define como “un complejo síndrome metabólico asociado con una enfermedad subyacente y caracterizado por la pérdida de masa muscular con o sin pérdida de masa grasa. La característica clínica destacada de la caquexia es la pérdida de peso en adultos (corregido para retención de líquidos) o retraso en el crecimiento en niños (excluidos los trastornos endocrinos). La anorexia, inflamación, resistencia a la insulina y aumento en la degradación de las proteínas musculares se asocian con frecuencia con la caquexia. La caquexia es distinta de la inanición, la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, depresión primaria, malabsorción e hipotiroidismo y está asociada con el aumento de la morbilidad” (15) Incluso, para algunos pacientes se produce o continúa la pérdida de peso a pesar de la ingesta adecuada de nutrientes (16).

La caquexia por cáncer se debe esencialmente a proteólisis sostenida, la pérdida de peso no solo involucra la pérdida de músculo esquelético y tejido graso, sino también pérdida de tejido de múltiples órganos incluyendo el corazón (5). La severidad de la condición estará dada por el porcentaje de pérdida de peso en combinación con el grado de agotamiento de las reservas de energía y las reservas de tejido magro (17). La caquexia asociada al cáncer tiene tres etapas de relevancia clínica: precaquexia, caquexia y caquexia refractaria, aunque no todos los pacientes atravesarán las tres etapas. La precaquexia se define como pérdida de peso $\geq 5\%$, anorexia y cambios metabólicos. El riesgo de progresión puede

variar de acuerdo con factores como el tipo de cáncer y su estadio, la presencia de inflamación, la baja ingesta de alimentos y la falta de respuesta a la terapia contra el cáncer. En la caquexia se presentará pérdida de peso > 5% o índice de masa corporal (IMC) < 20 Kg/m² y pérdida de peso > 2% o sarcopenia y pérdida de peso >2%. La caquexia refractaria será el resultado de cáncer avanzado o cáncer rápidamente progresivo que no responde al tratamiento oncológico, en esta etapa se presentará bajo rendimiento y la expectativa de vida será menor a tres meses (17).

Entre un 50 a 80% de los pacientes con cáncer presentan caquexia y la prevalencia puede variar de acuerdo con el tipo de cáncer (4–6,10,13,17–20). La caquexia impactará los dominios físicos, psicológicos y sociales de la vida del paciente (12); impacta el pronóstico, aumenta la morbilidad, la mortalidad y la susceptibilidad a los eventos adversos relacionados con el tratamiento, su presencia afecta negativamente la respuesta inmunitaria, genera malos resultados quirúrgicos, contribuye a reducir la tolerancia al tratamiento oncológico, la funcionalidad, el rendimiento físico y la calidad de vida y se puede asociar con altos costos en la asistencia sanitaria (3,7,9,17,18,20,21).

La caquexia también se puede presentar en otras condiciones crónicas como la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (3,4,14,20,22).

La fisiopatología del síndrome anorexia-caquexia es compleja y multifactorial e implica múltiples vías en diferentes tejidos y órganos: señales pro-caquecticas y proinflamatorias de las células tumorales (en caso de pacientes con cáncer), inflamación sistémica del huésped y cambios metabólicos generalizados (3,7,11,22–24). En pacientes con cáncer, un papel importante en la fisiopatología lo juega el estado hipermetabólico causado por el desarrollo del tumor, las patologías asociadas, los déficits nutricionales y el tratamiento oncológico (7,11,23); metabólicamente existe resistencia a las señales anabólicas, un estado catabólico general y un balance energético negativo (3).

Para tratar, reducir y retrasar el efecto de la caquexia de forma eficaz es necesario definir y reconocer los indicadores de diagnóstico de esta condición de forma temprana y realizar una intervención multimodal (17,20). Alterar el proceso de la caquexia modificando la composición corporal podría mejorar el pronóstico y el resultado al tratamiento (3).

No hay un único tratamiento para el síndrome de anorexia-caquexia, aunque las opciones de tratamiento aún son limitadas debido a la característica multifactorial del síndrome (3,7,16). En muchos casos el estado de caquexia no puede superarse únicamente con apoyo nutricional, a pesar del uso de soporte nutricional convencional o agresivo o el uso de diferentes técnicas de alimentación (3,7). Considerando la naturaleza compleja y multifactorial del síndrome de anorexia-caquexia es necesario un enfoque multidisciplinario en su manejo clínico (7).

En el caso de los pacientes con cáncer, podría haber tres áreas claves para el tratamiento: manejo oncológico apropiado, intervención nutricional y apoyo farmacológico (16,20), y cada vez se abordan con mayor frecuencia otras áreas de intervención como el ejercicio físico (3,20). Los pacientes con poca respuesta al tratamiento oncológico suelen ser con frecuencia aquellos con síntomas progresivos de caquexia. La intervención nutricional incluirá tamización, evaluación e implementación del manejo nutricional, incluyendo intervenciones como asesoramiento dietético, complementos nutricionales orales o nutrición artificial (16,20), las cuales deben darse de forma temprana y oportuna. Los síntomas gastrointestinales que tienen impacto en el estado nutricional del paciente también deben ser tratados: náuseas, vómitos, retraso en el vaciamiento gástrico, dolor o depresión. En relación con los agentes farmacológicos, se ha investigado gran variedad de estos por su posible efecto orexígeno, así como por su efecto sobre citoquinas, el metabolismo hormonal y otras vías anabólicas o catabólicas con el objetivo de intentar revertir los síntomas relacionados con este síndrome (16). Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) no tiene aprobados medicamentos para la indicación de tratamiento de caquexia

por cáncer (20). El éxito con el uso de estos agentes es extremadamente variable y muestra efectos inconsistentes sobre el apetito y la calidad de vida (16) proporcionando baja efectividad como intervención nutricional (15,18).

Aunque el aumento de peso no es un objetivo razonable en todos los pacientes, evitar una mayor pérdida de peso, así como de masa magra, mejorar el apetito y la calidad de vida, puede ser razonable para otros (13,16). El agente farmacológico ideal debería tener efectos positivos y sostenidos sobre el apetito, el apoyo en el mantenimiento o la recuperación de la masa corporal y la mejora en la calidad de vida, mientras se minimizan los efectos negativos sobre el tratamiento oncológico (16,22). Actualmente ningún fármaco cumple todos los criterios mencionados, por lo que su elección dependerá de la condición clínica del paciente, así como de los objetivos terapéuticos (16). Algunos investigadores proponen que combatir la caquexia requiere una farmacoterapia de objetivos múltiples usando múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción (7,12).

Los ensayos clínicos aleatorizados que investigan las intervenciones farmacológicas en el síndrome de anorexia-caquexia se centran en evaluar fármacos, ya sean estimulantes del apetito, dirigidos a citoquinas inflamatorias y/o anabólicos (25). Entre los agentes orexígenos, uno de los fármacos más utilizados en la caquexia es el acetato de megestrol (7,18). El acetato de megestrol es un derivado semisintético de la progesterona y se ha estudiado su efecto sobre el apetito y el aumento de peso (18,26). El acetato de megestrol se sintetizó en 1963 para uso anticonceptivo, en 1967 se utilizó en el tratamiento del cáncer de mama y en 1993 fue aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia o pérdida de peso por causas desconocidas en pacientes con SIDA. Actualmente el acetato de megestrol solo se encuentra aprobado para el síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer en varios países europeos como España e Italia (27–29). Varios ensayos controlados aleatorizados han demostrado que este fármaco mejora significativamente el apetito con respecto al placebo, cuando se usa en dosis en un rango de 160-1600 mg/día (7,19). El acetato de megestrol también ha sido utilizado como tratamiento endocrino sobre

el cáncer de mama y otros tumores dependientes de hormonas (26). Los mecanismos por los que el acetato de megestrol aumenta el apetito no son completamente claros, pero se ha descrito que puede actuar como antiinflamatorio/glucocorticoide y que actúa sobre mecanismos metabólicos e inflamatorios (18,30–32). Uno de los mecanismos planteados del acetato de megestrol para tratar el síndrome anorexia-caquexia incluye propiedades anti-citoquinas proinflamatorias y la liberación del neuropéptido y en el hipotálamo para estimular la ingesta de alimentos (1,31,33,34). El neuropéptido Y promueve la liberación de otros neuropéptidos orexígenos (34). En cáncer de mama avanzado, el acetato de megestrol tiene algunos roles de asimilación de proteínas, promueve la síntesis de proteínas y grasas; puede aumentar y estabilizar el peso del paciente y mejorar la calidad de vida en el periodo de quimioterapia adyuvante (26). Sin embargo, los resultados siguen siendo controvertidos, a pesar de sus efectos positivos, se ha atribuido la ganancia de peso principalmente a un aumento de masa grasa y no a masa muscular y no se tiene evidencia sobre sus beneficios en la calidad de vida o en supervivencia (18). Adicionalmente se han descrito efectos adversos como fenómenos tromboembólicos, hemorragia por ruptura uterina, edema periférico, hiperglicemia, hipertensión, supresión e insuficiencia suprarrenales si el fármaco es discontinuado abruptamente (7,14).

Los medicamentos para el manejo del síndrome de anorexia-caquexia específicamente en pacientes con cáncer se pueden clasificar en 4 grupos: 1) Efectivos (progestágenos) 2) Ineficaces (ciproheptadina, hidracina, metoclopramida y pentoxifilina) 3) Medicamentos con justificación sólida que fallaron o no mostraron resultados consistentes en los ensayos clínicos (ácido eicosapentaenoico, cannabinoides, bortezomib, infliximab) 4) Fármacos emergentes con resultados efectivos, pero sin evaluación clínica (talidomida, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, aminoácidos de cadena ramificada, miméticos de la ghrelina, insulina, oxandrolona y olanzapina) (25).

Esta investigación se justifica, ya que el síndrome de anorexia-caquexia se presenta como un desafío para el nutricionista dietista, su naturaleza multifactorial

requerirá manejo multidisciplinario que lleve a resultados exitosos para revertir el síndrome, evitar una mayor pérdida de peso, mejorar el apetito y la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo fue realizar una revisión bibliográfica de artículos científicos originales de estudios clínicos relacionados con el uso de acetato de megestrol como terapia única o combinada y su efecto en la condición nutricional de los pacientes con síndrome anorexia-caquexia.

Esta investigación orienta al nutricionista dietista a conocer las alternativas de manejo relacionadas a esta condición y reconocer desde la evidencia científica el papel del manejo farmacológico en el síndrome anorexia-caquexia y su posible impacto en indicadores nutricionales.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y EBSCO HOST.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, DOAJ.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
“A I”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 7”
“B I”	“Ensayo clínico aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 7”
“A II”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 5”
“B II”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7”
“C I”	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 8”
“B III”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7”
“A III”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 4”
“C II”	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 6”

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8”
DEBIL	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes de ambos sexos con síndrome de anorexia – caquexia
SITUACIÓN CLÍNICA	Intervención con acetato de megesterol como terapia única o combinada para mejorar la condición nutricional del paciente (peso, ingesta, apetito, funcionalidad, fuerza)

La pregunta clínica es:

- ¿El uso de acetato de megestrol como terapia única o combinada en pacientes con síndrome de anorexia - caquexia mejorará su estado nutricional en indicadores como la disminución en la pérdida de peso, la ingesta de alimentos, el apetito, la capacidad funcional y la fuerza muscular?

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de un síndrome como el de anorexia-caquexia que afecta el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología de búsqueda de información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed/MEDLINE, Science direct, WOS and SCOPUS.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	MESH	PORTUGUÉS	SIMILARES
“Acetato de megestrol”	"Megestrol Acetate"[Mesh] "Megestrol	“Acetato de megestrol”	“Progesterone” “Lin-Megestrol” “Lin Megestrol” “LinMegestrol” “Maygace”

	acetate”		“Megace” “Megostat” “Megestat” “Megefren” “Mestrel” “Nu-Megestrol” “Nu Megestrol” “NuMegestrol” “Borea” “Apo-Megestrol” “Apo Megestrol” “ApoMegestrol”
“Caquexia”	"Cachexia"[Mesh] "Cachexia"	“Caquexia”	“Wasting síndrome”
“Anorexia”	"Anorexia"[Mesh]	“Anorexia”	“Appetite”

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed/ MEDLINE	25/11/2022	(TS=(“Acetato de megestrol”) OR TS=(“Megestrol Acetate”[Mesh]) OR TS=(“Megestrol acetate”) OR TS=(“Acetato de megestrol”) OR	9	4

Science direct	25/11/2022	TS=("Progesterone") OR	5	3
WOS	25/11/2022	TS=("Lin-Megestrol") OR TS=("Lin Megestrol") OR TS =("LinMegestrol") OR TS=("Maygace") OR TS=("Megace") OR TS=("Megostat") OR TS=("Megestat") OR TS=("Megefren") OR TS=("Mestrel") OR TS=("Nu-Megestrol") OR TS=("Nu Megestrol") OR TS=("NuMegestrol") OR TS=("Borea") OR TS=("Apo-Megestrol") OR TS=("Apo Megestrol") OR TS=("ApoMegestrol")) AND (TS=("Caquexia") OR TS=("Cachexia") OR TS=("Cachexia") OR TS=("Caquexia") OR TS=("Wasting síndrome") OR TS=("Anorexia") OR TS=("Anorexia") OR TS=("Anorexia") OR TS=("Appetite"))	9	4
SCOPUS	25/11/2022		9	2
TOTAL			32	13

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link
Liam YL., Teoh SE., Yaow CYL., Lin DJ., Masuda Y., Han MX., et al (35)	“A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia”	J. Clin. Med. 2022, 11, 3756	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807039/
Currow DC, Glare P, Louw S, Martin P, Clark K, Fazekas B, et al. (9)	“A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer”	Sci Rep. 2021;11(1):1–11	https://www.nature.com/articles/s41598-021-82120-8
WANG L, WANG Y (10)	“Abdominal acupuncture combined with megestrol acetate for advanced cancer-related anorexia: A randomized controlled trial”	2019;29(3):200–5.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S100352571930090X
Tarricone R, Ricca G, Nyanzi-Wakholi B, Medina-Lara A. (2)	“Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: A systematic review”	Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 99:49–62.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842815300974

Saeteaw M, Sanguanboonyap hong P, Yoodee J, Craft K, Sawangjit R, Ngamphaiboon N, et al. (20)	“Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: Systematic review and network meta-analysis”	BMJ Support Palliat Care. 2021;11(1):75–85.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246937/
Ruiz V, López E, Carbonell R, Bort S, González JL. (4)	“Megestrol acetate for cachexia–anorexia syndrome. A systematic review”	J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(3):444–52.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29542279/
Fatima K, Andleeb A, Hussain I, Ahmed M, Fir Afroz, Khurshid S (31)	“Megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia: Tertiary care experience”	J. Radiat Cancer Res 2021; 12:168-71.	https://www.journalrcr.org/article.asp?issn=2588-9273;year=2021;volume=12;issue=4;spage=168;epage=171;aulast=Fatima
Kouchaki B, Janbabai G, Alipour A, Ala S, Borhani S, Salehifar E. (12)	“Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers”	Support Care Cancer. 2018;26(7):2479–89.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442239/
Fangyuan Z, Aomei S, Yinghui J, Wanmin Q. (8)	“The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews”	BMC Complementary and Alternative Medicine (2018) 18:236	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092794/

Wazny LD, Nadurak S, Orsulak C, Giles-Smith L, Tangri N. (36)	“The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to chronic kidney disease: A Systematic Review”	J Ren Nutr. 2016;26(3):168–76.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776251/
Cuvelier G, Baker T, Peddie E, Casey L, Lambert P, Distefano D, et al. (37)	“Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Megestrol Acetate as an Appetite Stimulant in Children With Weight Loss Due to Cancer and/or Cancer Therapy”	Pediatr Blood Cancer. 2014; 61:672–9	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24167059/
Advani S, Advani P, VonVille H y Jafri S (38)	“Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials”	BMC Cancer (2018) 18:1174	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482179/
Taylor JK, Pendleton N. (39)	“Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: A systematic review”	Support Palliat Care. 2016;6(3):276–86.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098973/

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“A randomized, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer.”	Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego	CASPE	B III	DÉBIL
“A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia”	Revisión sistemática y metaanálisis	CASPE	A II	FUERTE
“Abdominal acupuncture combined with megestrol acetate for advanced cancer-related anorexia: A randomized controlled trial.”	Ensayo clínico aleatorizado	CASPE	B II	FUERTE
“Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: Systematic review and network meta-analysis.”	Metaanálisis en red	CASPE	A I	FUERTE
“Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilization: A systematic review.”	Revisión sistemática	CASPE	A III	DÉBIL
“Megestrol acetate for cachexia–anorexia syndrome. A systematic review.”	Revisión sistemática	CASPE	A I	FUERTE
“Megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia: Tertiary care experience.”	Estudio de cohorte prospectiva	CASPE	C II	FUERTE

“Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: A systematic review.”	Revisión sistémica	CASPE	A II	FUERTE
“Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials”	Revisión sistemática	CASPE	A III	DEBIL
“Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers.”	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	CASPE	B I	DEBIL
“Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Megestrol Acetate as an Appetite Stimulant in Children With Weight Loss Due to Cancer and/or Cancer Therapy.”	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	CASPE	B II	FUERTE
“The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to chronic kidney disease: A Systematic Review.”	Revisión sistemática	CASPE	A II	FUERTE
“The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews.”	Revisión sistemática	CASPE	A I	FUERTE

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas contra la caquexia: revisión sistemática y metaanálisis en red
- b) **Revisor:** Daniela Ballen Castañeda
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** a2021801268@uwiener.edu.pe
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:** Saeteaw M, Sanguanboonyaphong P, Yoodee J, Craft K, Sawangjit R, Ngamphaiboon N, et al. Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;11(1):75–85.
- f) **Resumen del artículo original:**

Objetivo: Los ensayos controlados aleatorios (ECA) demostraron los beneficios de las intervenciones farmacológicas para la caquexia en la mejora del peso y el apetito. Sin embargo, no se dispone de eficacia y seguridad comparativas. Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis en red (NMA) para evaluar la eficacia y seguridad relativas de las intervenciones farmacológicas para la caquexia.

Métodos: Se realizaron búsquedas de ECA en PubMed, EmBase, Cochrane y ClinicalTrials.gov hasta octubre de 2019. Los resultados clave fueron la mejora del peso corporal total (TBW), la puntuación del apetito (APP) y los eventos adversos graves. Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de forma independiente. Se realizó NMA para estimar el aumento de peso y el aumento de la puntuación de la APP

a las 8 semanas, presentado como diferencia de medias (DM) o DM estandarizada con un IC del 95 %.

Resultados: Se incluyeron 80 ECA (10 579 pacientes) con 12 tratamientos. La mayoría son pacientes con cáncer (7220). En comparación con placebo, corticosteroides, combinación de acetato de megestrol en dosis altas (Megace_H_Com) (≥ 400 mg/día), medroxiprogesterona, acetato de megestrol en dosis altas (Megace_H) (≥ 400 mg/día), el mimético de la ghrelina y los análogos de andrógenos (andrógenos) se asociaron significativamente con una diferencia de medias de peso corporal total de 6,45 (IC del 95 %: 2,45 a 10,45), 4,29 (IC del 95 %: 2,23 a 6,35), 3,18 (IC del 95 %: 0,94 a 5,41), 2,66 (IC del 95 %: 1,47 a 3,85), 1,73 (IC del 95 %: 0,27 a 3,20) y 1,50 (IC del 95 %: 0,56 a 2,44) kg. Para mejorar el apetito, Megace_H_Com, Megace_H y Androgen mejoraron significativamente la puntuación APP estandarizada, en comparación con el placebo. No hay una diferencia significativa en los eventos adversos graves de todas las intervenciones en comparación con el placebo.

Conclusión: Nuestros hallazgos sugieren que varias intervenciones farmacológicas tienen potencial para ofrecer beneficios en el tratamiento de la caquexia, especialmente Megace_H y corticosteroides de uso a corto plazo. No obstante, se justifican estudios comparativos de alta calidad para comparar la seguridad y la eficacia para un mejor manejo de la caquexia.

2.2 Comentario Crítico

El artículo elegido para la revisión crítica sobre acetato de megestrol en pacientes con el síndrome de anorexia-caquexia, corresponde a una revisión sistemática y metaanálisis en red, tipo de estudio clínico que se encuentra en el nivel más alto

de evidencia científica. Un aspecto para resaltar es el método estadístico elegido, ya que el metaanálisis en red permite estimar comparaciones entre muchos tratamientos en un solo análisis y su aplicación es relevante cuando hay varios tratamientos que se han comparado con, valga la redundancia, un comparador común (40), como es el caso de los agentes farmacológicos en el síndrome de anorexia-caquexia comparados con el placebo.

El estudio fue realizado por siete autores, seis de ellos adscritos a universidades ubicadas en Tailandia y uno a una universidad en Estados Unidos. Cinco de los siete autores hacían parte de departamentos o divisiones de farmacia, uno de la división de oncología y uno de la división de nutrición y medicina bioquímica.

El título del artículo “Eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas contra la caquexia: revisión sistemática y metaanálisis en red” es conciso y se relaciona con el objetivo del estudio. El título del artículo menciona la caquexia y en su introducción la define como “un síndrome de desgaste complejo... caracterizado por pérdida involuntaria de músculo esquelético (con o sin pérdida de masa grasa), astenia e inflamación sistémica resultante de un desequilibrio de las demandas metabólicas y el consumo de energía”(20). Ni en el título, ni en el objetivo o la introducción se hace mención del “síndrome de anorexia-caquexia” de interés en esta revisión. Sin embargo, en la estrategia de búsqueda se incluyó “anorexia cachexia syndrome” dentro de las palabras claves, lo que denota una de las limitaciones y de los puntos críticos en el estudio de este síndrome: las diferencias conceptuales en las condiciones estudiadas (caquexia, anorexia). La revisión sistemática elegida habla en su título y su objetivo de intervenciones farmacológicas contra la caquexia, sin mencionar o delimitar la condición patológica relacionada a la misma, sin embargo, en los términos MeSH y palabras claves se incluye “HIV Wasting Syndrome”, pero no se incluyen otras enfermedades también asociadas al síndrome a estudiar cómo podría ser el cáncer, la enfermedad renal crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El tema abordado es pertinente y es relevante, ya que como se ha mencionado previamente en la introducción de este documento, el síndrome de anorexia-caquexia representa una entidad de interés por el efecto que tiene en la morbimortalidad de pacientes con enfermedades avanzadas. Se puede llegar a afirmar que el tratamiento más eficaz para el síndrome de anorexia-caquexia es curar la enfermedad subyacente. En enfermedades como el cáncer la cura sigue siendo un desafío, por lo que se ha apuntado en algunos casos al tratamiento de los síntomas asociados (3,19). Por ejemplo, los pacientes con cáncer que no logran una buena respuesta al tratamiento oncológico específico son también aquellos que presentan síntomas progresivos de caquexia (16).

El artículo elegido es riguroso en cuanto a su metodología. El estudio se registró en la base de datos de registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD42020158219). El estudio realizó la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos y extrajo la información desde el inicio hasta el 27 de octubre de 2019. Incluir la bibliografía desde el inicio puede ser relevante en este tema ya que como menciona Lim y cols., en su revisión sistemática publicada en el año 2022 sobre acetato de megestrol en anorexia-caquexia asociada al cáncer, la mayoría de literatura disponible en relación con el tema de interés es en su mayoría de hace más de 15 años (35). Los detalles de la búsqueda y de las fuentes de datos utilizadas se describen con mayor amplitud en los apéndices complementarios lo que permite al lector tener mayor claridad sobre la metodología aplicada.

El tema abordado debe ser de interés en el gremio de nutricionistas: es claro que la pérdida de peso en el contexto del síndrome de anorexia-caquexia no se puede revertir con soporte nutricional convencional (2–5), pero tampoco será útil tratar de mejorar el anabolismo muscular en pacientes con ingesta insuficiente de alimentos (22). Se requiere de intervenciones multimodales que permitan el cumplimiento de objetivos (entre ellos los nutricionales) en pacientes con esta condición. Un tratamiento óptimo para este síndrome y un estándar de atención aceptado representa en la actualidad una necesidad tanto médica como social (24).

Desde lo conceptual es necesario abordar cuatro temas importantes 1) las definiciones de las condiciones estudiadas 2) el papel de la masa muscular 3) los objetivos de intervenir este síndrome y 4) las recomendaciones de las Guías de práctica clínica.

Uno de los aspectos limitantes en el estudio del síndrome de anorexia-caquexia es la terminología y los diferentes conceptos asociados a esta condición. En el apartado de introducción se esbozaron las definiciones para los dos términos, no obstante, persiste la limitación para comparar los estudios disponibles y sus resultados, porque los autores no comparten los mismos criterios diagnósticos al hablar por ejemplo de caquexia (19). Como menciona Ronga y cols. es importante no usar anorexia como sinónimo de caquexia y considerar que la caquexia se asocia con otras alteraciones metabólicas que no están descritas en la anorexia, de hecho, no es claro si la anorexia ocurre de forma independiente o es el resultado del proceso inflamatorio que se da en la caquexia (7).

En la actualidad hay variedad de términos para mencionar “trastornos nutricionales” lo que puede generar mayor confusión que ayuda para los profesionales de la salud que participan en el cuidado de los pacientes y generar un retraso o complicar su diagnóstico (27). En la práctica clínica y la literatura disponible parece haber una delgada línea en términos como “desnutrición”, “caquexia”, “sarcopenia” o “atrofia muscular” y otros menos mencionados, pero igual de relevantes como “astenia” o “fatiga”. Así, uno de los primeros pasos para diagnosticar de forma oportuna y certera y tomar medidas terapéuticas tempranas, es comprender la fisiopatología de la caquexia en sus diferentes espectros y de esta forma distinguirla de otros síndromes asociados (3). En el estudio de la caquexia se ha hecho distinción al hablar de caquexia asociada a diferentes enfermedades y caquexia asociada al cáncer (3) el cual fue propuesto en 2011 por Fearon y cols. y donde se describen los tres estadios ya mencionados en la introducción (17). Tarricone y cols. exponen el interés por mejorar la comprensión de los mecanismos de la caquexia asociada al cáncer, lo que permitiría distinguirla de otros trastornos como la inanición o la desnutrición y así abordar

adecuadamente y de forma diferencial cada uno de estos trastornos (2). En su revisión sistemática Caillet y cols. mencionan que parece existir un consenso, al menos en pacientes con cáncer, de preferir el término de “caquexia” sobre el término de “desnutrición” teniendo en cuenta que el primero enfatiza en la complejidad y la importancia del desgaste muscular en la fisiopatología de las diferentes alteraciones nutricionales asociadas al cáncer (41) En otro estudio se hace mención de la caquexia y la sarcopenia y el autor indica que la sarcopenia podría considerarse como un componente de la caquexia si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes caquéticos también son sarcopénicos, pero la mayoría de los pacientes sarcopénicos no se consideran caquéticos (3).

Por otro lado, las alteraciones en el apetito pueden presentarse como reducción de las ganas de consumir alimentos (anorexia), como aparición temprana de saciedad o como una combinación de las dos (11). Estudiar la anorexia, como se mencionó en la introducción, representa un desafío por su naturaleza subjetiva; no hay una definición de apetito “normal” y por tanto tampoco umbrales para determinar cuándo un paciente cursa con anorexia o cuál es la duración para considerar este síntoma clínicamente preocupante (9). La anorexia tiene distintos contribuyentes y uno de los desafíos es identificar cada uno de ellos para proporcionar un tratamiento correcto y multimodal (3,7). En pacientes con cáncer, por ejemplo, la ingesta reducida se puede asociar con síntomas gastrointestinales, ubicación del tumor, toxicidad de los tratamientos oncológicos, cambios en el gusto y en el olfato y reducción en el apetito. (11) Otro desafío son los métodos disponibles para diagnosticar con precisión la anorexia. Actualmente la evaluación de esta condición se basa en escalas analógicas visuales, escalas numéricas, descriptores verbales o cuestionarios, lo que lleva la subjetividad del concepto también al proceso diagnóstico (3).

El artículo elegido para esta revisión crítica incluye participantes mayores de 18 años con una enfermedad subyacente que incluya caquexia (definida como una pérdida de peso superior al 5% en los últimos 6 meses o un índice de masa corporal menor a 20kg/m² y pérdida de peso constante mayor del 2%) o

sarcopenia, anorexia o inflamación sistémica y caquexia refractaria (catabolismo activo, pérdida de peso constante que no responde al tratamiento y esperanza de vida inferior a tres meses) (20).

La inconsistencia va más allá de las definiciones de anorexia y caquexia y nos lleva a considerar los diferentes enfoques que aún se le da a la evaluación nutricional. Una valoración nutricional completa e integral nos permitirá definir con claridad los objetivos de la intervención, lo cuál será discutido más adelante, por lo que es importante revisar cuáles son los indicadores nutricionales que se están considerando relevantes. Cuvelier y cols. mencionan cómo el peso es el único marcador nutricional medido el 100% de las veces mientras que otras medidas antropométricas (circunferencia media del brazo o pliegue cutáneo de tríceps), que podrían ser mejores indicadores nutricionales, solo se realizan en el 5% de los centros oncológicos infantiles incluidos en una encuesta (37). En una revisión sistemática de la terapia con progesterona en el tratamiento de la caquexia no asociada al cáncer se encontró que solo la mitad de los estudios incluidos midieron la masa magra y ningún estudio midió la fuerza muscular (39).

Como se ha mencionado, es claro que la caquexia abarca más que un bajo peso por lo que es sensato argumentar que el peso no es un indicador útil de resultado en los pacientes que cursan con este síndrome (39).

Además, pocos estudios consideraron a los marcadores del estado inflamatorio del paciente como indicadores del resultado de la intervención en el síndrome de anorexia-caquexia, por ejemplo, Kouchaki y cols. incluyeron dentro de los resultados secundarios la albúmina plasmática, la proteína C reactiva y la IL-6 (12).

En el artículo elegido se consideraron como resultado primario la diferencia del peso en un periodo igual o mayor a 8 semanas (20).

Más allá del peso o el IMC como indicadores nutricionales, la medición de la cantidad y la calidad de la masa muscular debe ser de nuestro interés. La

evidencia científica nos ha demostrado en las últimas décadas que el músculo esquelético se comporta como un órgano endocrino que expresa, secreta y libera citoquinas y péptidos que ejercen efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos y median la comunicación entre el músculo y otros órganos, ejerciendo efectos sobre la cognición, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, el pardeamiento de la grasa blanca, la formación de huesos, la función de células endoteliales, la hipertrofia, la estructura de la piel y el crecimiento tumoral (42). En pacientes con cáncer se ha descrito como el desgaste muscular es una de las características de la caquexia e implica la proteólisis mediada por diferentes vías metabólicas (38). Se ha mencionado como el aumento de masa magra o músculo esquelético debe ser considerado dentro de los resultados clínicos esperados en la intervención del síndrome de anorexia-caquexia (7,24,29,43).

A pesar de la importancia del estudio de la masa muscular autores como Taylor y cols. consideraron dentro de las limitaciones de su revisión sistemática que indicadores relacionados con la masa magra no fueron incluidos, lo que lleva a cuestionar los beneficios de cualquier demostración de aumento de peso (39).

El artículo elegido incluye dentro de sus resultados secundarios la diferencia de masa magra en un periodo de 8 semanas o más y la diferencia de masa magra en un periodo menor a 8 semanas (20).

Los efectos de las intervenciones farmacológicas, entre ellas el acetato de megestrol, sobre la masa magra o el músculo esquelético no han sido estudiados de forma consistente y tampoco se han considerado dentro de los resultados primarios. Hay aún una amplia discusión sobre si el aumento de peso generado por la intervención con acetato de megestrol en el síndrome de anorexia-caquexia está dado por aumento de grasa o líquidos, sin un aumento en la masa magra o músculo esquelético, escenario que no sería relevante clínicamente (24). El área transversal del músculo del muslo disminuyó en un 4,5% en 3 meses en hombres sanos adultos mayores que recibieron acetato de megestrol (800mg/día), lo que se atribuyó a la supresión de los niveles de circulantes de testosterona (efecto que no pudo revertirse con la combinación del acetato de megestrol y reemplazo de

testosterona) (44). En un ensayo clínico fase III que evaluó la intervención de formoterol combinado con acetado de megestrol en pacientes con caquexia con cáncer avanzado no se pudo demostrar si la aparente ganancia de masa muscular se debió al formoterol solo o a la combinación con acetato de megestrol (29).

Parece haber evidencia contundente de que la administración de acetato de megestrol produce aumento de masa grasa, lo cual se puede relacionar con un efecto del progestágeno sobre la diferenciación de los adipocitos (24). Los tratamientos con progesteronas estimulan la actividad de la lipoproteína lipasa que puede aumentar los depósitos de grasa y alterar los lípidos plasmáticos, produciendo aumento de peso (34). En un ensayo clínico en niños con cáncer, todos los pacientes que recibieron acetato de megestrol presentaron aumentos en el porcentaje de masa grasa, mientras los cambios en la masa magra fueron variables. Ocho de nueve participantes parecieron tener aumentos desproporcionalmente mayores de masa grasa en comparación con masa magra lo que lleva a sugerir la necesidad del asesoramiento dietético y el control de la ingesta calórica (37). Smith y cols. consideran que la acumulación de peso en forma de masa grasa puede ser beneficioso porque el tejido graso proporciona calorías más concentradas (34), afirmación que puede ser debatible desde la evidencia actual.

El beneficio clínico del aumento de peso observado con el uso del acetato de megestrol no es claro al considerar que la retención de líquidos es un efecto secundario común (39).

Tampoco se debe desconocer como menciona Solheim y cols. que tanto definir como evaluar la masa magra/masa muscular sigue siendo un desafío en la práctica clínica (43). Si bien hay técnicas que brindan una evaluación confiable de la masa muscular, la mayoría pueden no estar disponibles en la práctica diaria (25) Prado y cols. en su revisión narrativa señalan como la baja masa muscular es un criterio definitorio para el diagnóstico de desnutrición, sarcopenia y caquexia. Además, destacan la evaluación de la composición corporal como un aspecto

clave en aplicaciones clínicas como la investigación, en la identificación de pacientes con baja masa muscular o con pérdida de masa muscular y como parámetro para evaluar la eficacia del tratamiento con intervenciones anabólicas. Se menciona así mismo, en relación con las técnicas disponibles para medir o estimar la masa muscular, que si bien la antropometría no mide composición corporal, puede considerarse útil en entornos clínicos como marcador de masa muscular destacando la circunferencia de pantorrilla como medida antropométrica altamente correlacionada con medidas de la masa muscular esquelética. También se menciona el uso de pruebas de prensión manual y/o pruebas de rendimiento físico las cuales permiten evaluar la función muscular en diagnósticos como sarcopenia o fragilidad, sin embargo, se señala que no son medidas que sustituyan las medidas para evaluar la cantidad de masa muscular (45). Argilés y cols. mencionan la importancia de incluir mediciones de rendimiento físico en los indicadores de resultado de intervenciones en el síndrome de anorexia-caquexia, resultados que podrían relacionarse con la calidad de vida de los pacientes (24).

Como conclusión parcial, como mencionan Cuvelier y cols. “la mejora en el apetito y el subsiguiente aumento de peso es diferente a concluir que el acetato de megestrol mejora la desnutrición” (37).

En el artículo elegido 49 de 72 artículos evaluaron el resultado clínico principal (diferencia del peso en un periodo igual o mayor a 8 semanas). El acetato de megestrol combinado en altas dosis mejoró significativamente el peso corporal total (DM 4,29Kg (IC del 95 %: 2,23 a 6,35)) al igual que el acetato de megestrol en altas dosis (DM 2,66 kg (IC 95% 1,47 a 3,84)). Solo 24 de los 72 artículos evaluaron la diferencia de peso corporal magro (análisis de bioimpedancia BIA 10 estudios y absorciometría de rayos X de energía dual DXA 14 estudios) sin hallazgos relevantes en intervenciones con acetato de megestrol (20).

El proceso de cuidado nutricional inicia con el tamizaje nutricional como “puerta” al mismo e incluye la evaluación nutricional, el diagnóstico, la intervención, el monitoreo y el seguimiento. Dentro de la intervención nutricional uno de los aspectos claves es el planteamiento de objetivos, cuyo cumplimiento será

evaluado en el monitoreo y seguimiento. En relación con la intervención del síndrome de anorexia-caquexia, algunos autores consideran que se deben plantear como los resultados clínicos más apropiados: la mejora de la masa magra, la disminución del gasto energético en reposo, la mejora de la fatiga, la calidad de vida, el estado funcional, la corrección del estado inflamatorio crónico (representado por la inhibición del catabolismo proteico) y la supervivencia, en lugar de considerar solo el aumento del peso y del apetito (7,16,24). En este punto es importante reflexionar sobre ¿Cuál es mi objetivo como nutricionista al intervenir pacientes que cursan con el síndrome de anorexia-caquexia? ¿cuál es el objetivo del grupo interdisciplinario al intervenir estos pacientes?

En la mayoría de los casos se asoció la caquexia a etapas avanzadas de las enfermedades subyacentes. Por ejemplo, el artículo elegido para la revisión incluyó 7220 participantes con diagnóstico de cáncer, de los cuales 6007 participantes tenían cáncer avanzado, 81 enfermedad localizada y en 1132 participantes no se proporcionaba información (20). Es importante hacer una reflexión en torno a si la ganancia de peso es un objetivo razonable para la mayoría de estos pacientes (16), o si la respuesta a una terapia sintomática para la anorexia se traduce necesariamente en un beneficio (9). Sin embargo, se debe considerar que posiblemente la prevención de mayor pérdida de peso y masa muscular, así como la mejora de la calidad de vida si pueden ser un objetivo adecuado en la mayoría de los pacientes (16). Sigue siendo el peso el resultado primario evaluado en la mayoría de los estudios clínicos y resultados como la masa muscular, la funcionalidad, la calidad de vida y la supervivencia se consideran resultados secundarios. Algunos autores citan la necesidad de considerar dentro del resultado clínico la supervivencia o la calidad de vida (9,29).

Ruiz y cols. citan en su revisión sistemática que los pacientes tratados con acetato de megestrol mostraron un ligero aumento de peso y señalan que no se encontraron efectos sobre la calidad de vida en los pacientes tratados con megestrol (4).

La FDA ha adoptado como criterio de valoración de intervenciones para el síndrome de anorexia-caquexia, la inclusión de la calidad de vida como un aspecto de evaluación principal (13). El tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia debe estar orientado a mejorar la calidad de vida y en algunos pacientes eso podría incluir la mejora del apetito y el aumento en el consumo de alimentos (1). En algunos estudios se incluyeron indicadores asociados a la calidad de vida y funcionalidad como la fuerza de prensión manual (12), la puntuación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (12,46) o la puntuación de Karnofsky (10).

Como mencionan Peixoto y cols. un paso vital hacia un manejo adecuado de la caquexia podría ser mejorar el acceso a la atención nutricional (3) lo que permitiría identificar e intervenir las causas de la reducción de la ingesta de alimentos (náuseas, vómitos, úlceras orales, estreñimiento) (1,19,47) y de esta forma mejorar no solo la caquexia, sino el bienestar general del paciente (47).

En la intervención de la caquexia una consideración importante es el aspecto emocional alrededor de la alimentación (47). Frecuentemente la pérdida del apetito, incluso, la caquexia misma, son más angustiantes para los cuidadores que para los mismos pacientes (47). Peixoto y cols. mencionan que es relevante tomarse el tiempo para profundizar y lograr comprender cuáles son los factores que no permiten que el paciente coma. En algunos casos es posible abordar la condición con medicación, pero en otros casos será necesario otro tipo de intervenciones como técnicas de entrevista motivacional tanto para el paciente como para el cuidador (3). El ensayo MENAC por sus siglas en inglés (Multimodal—Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) planteó como objetivo prevenir el desarrollo y/o atenuar la progresión de la caquexia. El ensayo considera que un efecto centrado en el paciente será mejorar la función física y psicológica, reducir la carga de síntomas y mejorar la supervivencia, es decir, que el paciente viva una vida más larga y mejor durante y después de un tratamiento oncológico como la quimioterapia (43). Terapias

nutricionales, psicológicas y conductuales deben seguir siendo componentes del enfoque multimodal para la intervención del síndrome de anorexia-caquexia (7).

El artículo elegido para la revisión no consideró resultados relacionados con la funcionalidad o la calidad de vida de los pacientes (20). Busquets y cols. y Argiles y cols. citan en sus estudios clínicos que si la anorexia, las náuseas y una imagen corporal negativa son las principales preocupaciones y si el paciente tiene una expectativa de vida de más de tres meses se puede considerar el tratamiento con acetato de megestrol, pero si el problema central es la fatiga y una baja funcionalidad es probable que el medicamento no sea de gran ayuda (24,48). En su análisis multivariado, Lee y cols. encontraron que el acetato de megestrol tuvo poco impacto en la supervivencia, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los grupos de prescripción de acetato de megestrol y no prescripción, en los pacientes tratados con quimioterapia paliativa (33). Cuvelier y cols. evaluaron si el acetato de megestrol podría prevenir la pérdida de peso continua durante la terapia y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa los únicos participantes que requirieron soporte nutricional por la pérdida de peso fueron los que estaban en el grupo de placebo (37). El acetato de megestrol en un grupo de adultos mayores en hemodiálisis (n=18) mejoró la calidad de vida en el dominio físico y mental (49). La revisión Cochrane de 2018 concluyó que el acetato de megestrol mejora el apetito, tiene un pequeño efecto sobre el aumento de peso, pero no mejora la calidad de vida (50). Lim y cols. concluyeron que el acetato de megestrol no tuvo mejorías notables en las medidas de calidad de vida en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia asociado a cáncer (35). A pesar de que futuros ensayos clínicos deberían considerar entre los resultados clínicos primarios la calidad de vida no se debe dejar pasar que actualmente no existe un único instrumento de calidad de vida relacionada con salud que cubra todos los dominios que se ven afectados en el síndrome de anorexia-caquexia (51).

Brown y cols. hacen una reflexión en torno al uso del acetato de megestrol en pacientes con cáncer e indican que la intervención debe ser holística y centrada

en la persona. Consideran que la prescripción de una intervención farmacológica puede hacer menos probable que se ofrezca otro tipo de intervenciones que puedan ser más efectiva (47).

En los últimos años se han utilizado diferentes criterios para caracterizar la caquexia en un intento de facilitar un estándar para la investigación, así como poder proporcionar una guía para elegir el tratamiento más eficaz (16). En relación con las intervenciones farmacológicas para el síndrome de anorexia-caquexia algunas guías citan:

European Palliative Care Research Collaborative: “Se deben considerar las progestinas para pacientes con caquexia refractaria y con anorexia como principal síntoma angustiante” (nivel de recomendación: positivo débil; consenso medio). Guías de práctica clínica sobre la caquexia del cáncer en pacientes con cáncer avanzado con énfasis en la caquexia refractaria (2010) (52).

Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.: Esta guía no recomienda ni a favor ni en contra el megestrol en pacientes con cáncer avanzado y caquexia refractaria (2015) (52).

La ASCO (American Society of Clinical Oncology) en su guía, reconoce la importancia de asesorar en nutrición a los pacientes y cuidadores como estrategia para el manejo de la caquexia. Sobre la intervención farmacológica menciona que los médicos pueden elegir no recetar medicamentos, considerando la ausencia de pruebas más sólidas. Sin embargo, si se llega a considerar la terapia farmacológica menciona que los análogos en la progesterona pueden ser considerados a corto plazo (13).

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) sugiere considerar las progestinas para aumentar el apetito en los pacientes con anorexia con cáncer avanzado, teniendo en cuenta los efectos secundarios potencialmente graves (Recomendación B5-2; fuerza de recomendación débil y nivel de evidencia alto) (53).

Ronga y cols. mencionan que a pesar de los años de investigación aún no se cuentan con guías de práctica clínica para la prevención o el tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer. Indican que son necesarios más ensayos clínicos para mejorar los enfoques actuales de tratamiento mediante intervenciones multimodales (7).

Es importante tener en cuenta los siguientes aspectos en el diseño de estudios clínicos futuros para fortalecer y consolidar la evidencia disponible: 1) La dosis y duración del tratamiento 2) la seguridad en el uso de este agente farmacológico 3) la calidad metodológica de la evidencia disponible y 4) las características de la población estudiada.

La dosis y la duración del tratamiento son dos aspectos que se deben continuar estudiando y para los cuales no hay suficiente evidencia científica de alta calidad que permita dar directrices claras.

Las dosis de acetato de megestrol son muy variables y van desde 14mg/Kg/día en pacientes pediátricos (34) a dosis entre 160mg/día hasta más de 1500mg/día en adultos (36,39,52). Argilés y cols. mencionan que es recomendable iniciar el tratamiento de acetato de megestrol con 160mg/día hasta llegar a una dosis de 800mg/día, indican que la dosis más utilizada está entre 320mg/día a 800mg/día (24). En la revisión sistemática del uso de acetato de megestrol en caquexia no cancerosa ningún ensayo demostró eficacia con dosis <160mg/día (39). En 1998 se encontró que dosis de acetato de megestrol entre 160mg/día y 480mg/día activan los receptores de progesterona y conducen a secreción de hormonas hipofisiarias (54). En algunos casos la elección de la dosis del medicamento parece ser “arbitraria”, en un ensayo clínico aleatorizado de acetato de megestrol y celecoxib vs. acetato de megestrol solo, los autores eligieron una dosis que señalaron como “moderada” (320mg/día) “con la esperanza de producir una eficacia clínica aceptable con efectos secundarios mínimos” (12).

A pesar de que ASCO y ESPEN sugieren el uso de acetato de megestrol en la caquexia por cáncer, ninguna de las guías indica dosis de tratamiento (20).

En su revisión sistemática Ruíz y cols. analizaron dosis bajas vs. dosis altas de acetato de megestrol en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia (siendo indiferente la enfermedad subyacente). En este análisis los autores utilizaron las definiciones de dosis baja o dosis alta, tal como se definió en cada uno de los ensayos clínicos, lo que los mismos autores consideraron como una limitación que generaba que los resultados obtenidos fueran interpretados con precaución. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la ganancia de peso cuando se compararon dosis bajas vs. dosis altas por lo que la revisión sistemática no pudo dar una conclusión en relación con la dosis óptima de este fármaco (4).

Lim y cols. evaluaron los resultados de la terapia con acetato de megestrol en dosis altas ($>320\text{mg/día}$) y dosis bajas ($\leq 320\text{mg/día}$) en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia asociada al cáncer y encontraron que los pacientes tratados con dosis altas tendieron a perder peso, resultado que asociaron al posible hecho de que los pacientes tratados con dosis altas podrían haber tenido una mayor prevalencia de caquexia refractaria (35).

El artículo elegido para la revisión incluyó dentro de las intervenciones a estudiar, acetato de megestrol en dosis altas (al menos 400mg/día) y dosis bajas de acetato de megestrol (menos de 400mg/día). Los autores indican que los hallazgos dan evidencia suficiente para recomendar dosis de al menos 400mg/día en pacientes que puedan tolerarlo sin ningún evento adverso importante (20).

En relación con la duración del tratamiento, la evidencia parece ser más consistente. Estudios plantean un periodo de prescripción de acetato de megestrol de 2 a 3 meses (33). Argilés y cols. indican que para evaluar la eficacia del tratamiento con acetato de megestrol se debería administrar por al menos 2 meses (24). Taylor y cols. mencionan que ningún estudio mostró eficacia con duración menor a 8 semanas y señala que el momento de análisis más común fue a las 12 semanas (39).

El artículo elegido para la revisión crítica consideró la duración del tratamiento dentro de los criterios de resultados de la intervención, así, el resultado primario consideraba la diferencia de peso en intervenciones de al menos 8 semanas (20).

La seguridad es un aspecto que no se debe perder de vista y que debe ser tenido en cuenta en el momento en que se considere iniciar una terapia farmacológica en los pacientes que cursan con el síndrome de anorexia-caquexia. A pesar de la efectividad que puede mostrar el acetato de megestrol, su beneficio puede verse superado por posibles efectos adversos, muchos de los cuales ya tienen un mayor riesgo de presentarse en pacientes con enfermedades avanzadas (32). El uso de acetato de megestrol se ha asociado con trombosis, hiperglicemia, hipertensión, osteoporosis, hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal, insomnio, edema, entre otros efectos adversos (24,30,32–34,36,55). Los efectos adversos descritos podrían dividirse en efectos adversos leves (náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, heces blandas, edema, sangrado vaginal, disminución del impulso sexual, hipertensión e hiperglicemia) y efectos adversos graves (tromboflebitis, trombosis venosa profunda y sepsis) (56).

Lee y cols. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de trombosis venosa profunda entre los grupos de prescripción de acetato de megestrol y no prescripción, en el análisis multivariado. En el análisis, la quimioterapia paliativa fue el factor predictivo más potente de aparición de trombosis venosa profunda (33). El acetato de megestrol se excreta por orina por lo que los pacientes con insuficiencia renal podrían tener mayor riesgo de efectos adversos (34) sin embargo, en pacientes con diálisis no se observaron eventos adversos graves, excepto por un paciente que se retiró por una ganancia excesiva de líquidos entre las sesiones de hemodiálisis (49).

Ruiz y cols. concluyen que el acetato de megestrol incrementa los efectos adversos comparado con el placebo (4). Lim y cols. señalan que el acetato de megestrol en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer fue en general bien tolerado, excepto por un claro riesgo tromboembólico asociado especialmente a dosis altas (>320mg/día) (35).

Por lo anterior se sugiere que el acetato de megestrol no sea formulado en casos de enfermedad tromboembólica/trombótica, cardiopatía o en pacientes con riesgo de edema grave (55).

Wazny y cols. señalan que se desconoce la seguridad del uso del acetato de megestrol más allá de 24 semanas (36). Así mismo Lim y cols. indican que no hay información sobre beneficios y/o daños de la intervención con acetato de megestrol a largo plazo dada la duración limitada de la mayoría de los estudios (máximo 8 meses) (35).

El artículo elegido para la revisión encontró que el acetato de megestrol en altas dosis aumentó el riesgo de efectos adversos (RR 1,35 (IC del 95 %: 1,01 - 1,82) sin diferencias significativas en eventos adversos graves (20)

La calidad metodológica de la evidencia disponible impide tomar decisiones en cuanto a recomendaciones sobre el acetato de megestrol como tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia.

Muchos ensayos se ven limitados por poblaciones pequeñas de estudio, corta duración, altas tasas de deserción, alto riesgo de sesgo, variabilidad entre los métodos utilizados y ausencia de resultados clínicos de interés (36,52). En la revisión sistemática del 2008 del uso del acetato de megestrol en el síndrome de anorexia-caquexia, el riesgo de sesgo se asociaba con aspectos como la incertidumbre sobre la aleatorización, el cegamiento y la imprecisión (4).

Taylor y cols. informan que la calidad de la evidencia disponible en su revisión sistemática fue deficiente y los resultados variables al considerar la falta de conformidad en relación con la metodología de los estudios, los grupos heterogéneos de pacientes, los datos disponibles sin procesar y los métodos estadísticos poco claros (39).

En pacientes con hemodiálisis, Wazny y cols. concluyeron que la evidencia actual para el tratamiento con acetato de megestrol era escasa y con pocos ensayos clínicos de alta calidad (36). Tarricone y cols. mencionan que casi la mitad de los

ensayos clínicos aleatorizados (4/9) incluidos en su revisión sistemática se calificaron como de riesgo medio de sesgo (2). Fangyuan y cols. evaluaron la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en su revisión sistemática con la herramienta metodológica del R-AMSTAR encontrando que solo 8 de 18 ensayos tuvieron una puntuación que indicaba alta calidad metodológica (8). Lim y cols. evaluaron 23 ensayos clínicos utilizando la herramienta de riesgo de sesgo Cochrane y encontraron que los estudios tenían un riesgo de moderado a alto (35).

En el cáncer parte de la evidencia disponible de las intervenciones farmacológicas dirigidas a tratar la caquexia se han probado en modelos murinos donde se han considerado solo los efectos inducidos por el tumor excluyendo la coexistencia de estas alteraciones con otras moléculas antitumorales que pueden agravar la condición e interferir con el tratamiento (18), lo que limita la evidencia disponible.

En el artículo elegido para la revisión crítica se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos con la herramienta Cochrane y se encontró que el 5% se consideraron estudios de bajo riesgo, 66% estudios de riesgo poco claro y 29% estudios de alto riesgo. El riesgo de sesgo potencial estuvo dado por sesgo de realización, sesgo de detección y sesgo de deserción. Los autores señalaron que la conclusión de su estudio, “aún está lejos de ser definitiva”, si se considera que aproximadamente un tercio de los estudios mostraron alto riesgo de sesgo y la calidad de las pruebas entre los datos obtenidos fue moderada (20).

Lo encontrado por los diferentes autores en sus estudios, en relación con el riesgo de sesgo de la evidencia disponible sobre el uso de acetato de megestrol en el síndrome de anorexia-caquexia, es consistente y limita el poder utilizar los resultados para recomendaciones de guías de práctica clínica.

Otra limitación importante en el estudio del síndrome de anorexia-caquexia mencionado en diferentes estudios, especialmente revisiones sistemáticas, ha sido la heterogeneidad de la población estudiada. Estas diferencias abarcan aspectos como las enfermedades subyacentes al síndrome de anorexia-caquexia,

comorbilidades y pronóstico (39) y en el caso de la enfermedad oncológica aspectos relevantes como tipos de cáncer, estadios de la enfermedad, tratamientos oncológicos específicos o la etapa de la caquexia (23,35). En la caquexia asociada a cáncer la definición de consenso describe tres etapas (precaquexia, caquexia y caquexia refractaria) (17), sin embargo, los estudios en esta población no son claros sobre la etapa en la cual se encuentran los participantes incluidos lo que da amplia variabilidad a los resultados encontrados considerando que la respuesta al síndrome se asocia directamente con su gravedad (19).

Se debe investigar el efecto del acetato de megestrol en subpoblaciones de pacientes con diferentes características (35,52). En la revisión crítica se identificaron estudios que centraron sus objetivos en pacientes con enfermedades subyacentes específicas y otros que abordaron todo el especto del síndrome de anorexia-caquexia incluyendo “caquexia geriátrica”.

Advani y cols.(38) Fátima y cols.(31) Zhang y cols.(8) Wang y cols.(10) Currow y cols.(9) y Lim y cols.(35) evaluaron la intervención con acetato de megestrol en pacientes adultos con cáncer. Cuvelier y cols. incluyeron como participantes niños con diagnóstico de cáncer (37). Taylor y cols. evaluaron la intervención en caquexia no cancerosa (39). Wazni y cols. estudiaron los resultados de la intervención con acetato de megestrol en pacientes con enfermedad renal crónica (36). Ruíz y cols.(4) Tarricone y cols.(2) y el artículo elegido para la revisión crítica de Saeteaw y cols.(20) incluyen participantes con cualquier tipo de enfermedad subyacente.

Kouchaki y cols. desarrollan su investigación en una subpoblación con características más homogéneas al menos en relación con la ubicación de la enfermedad oncológica. En su ensayo clínico incluyeron pacientes adultos con esperanza de vida de al menos de 2 meses y cáncer gastrointestinal. En este caso los autores plantean algunos aspectos a considerar como la alta prevalencia de caquexia en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior como los incluidos en el estudio. Los autores encontraron que la pérdida de peso promedio

fue del 17.5% con respecto al peso premórbido y que el 84% de los participantes tenían pérdida de peso superior al 10% lo que relacionaron con tasas más altas de deserción. (12)

En el artículo elegido para la revisión crítica la mayoría (48/80) de los estudios se realizaron en pacientes con cáncer (7220 participantes), 23 estudios incluían participantes con VIH (2634 participantes) y nueve estudios participantes con otra condición (716 participantes). Otro aspecto son las características demográficas, en esta revisión sistemática y metaanálisis la mayoría de los estudios se hicieron en EE.UU. (30) seguidos de Europa (26), Asia y Oceanía (12) y Canadá (4). Los autores de este artículo señalan en su discusión que los lectores deben interpretar con prudencia los hallazgos, ya que puede existir heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas dada por factores como las condiciones subyacentes, las intervenciones y la metodología de estudio. Los autores intentaron solventar estas limitaciones estadísticamente usando un análisis para evaluar la solidez de las conclusiones y los resultados fueron sólidos en las tres poblaciones de pacientes (cáncer, VIH y otras condiciones) (20).

Finalmente, a la luz de la evidencia actual el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia sigue representando un desafío para la comunidad médica. Una de las consideraciones claves en investigaciones futuras será la terapia multimodal, contemplando intervenciones multi-fármacos e intervenciones con diferentes tipos de intervenciones las cuales, teniendo en cuenta el carácter multifactorial y complejo de la caquexia, serán las intervenciones más prometedoras (22,25,55).

Sobre las terapias multi-fármacos vale la pena mencionar que el uso de medicamentos combinados permite apuntar a intervenir múltiples vías y mecanismos de la caquexia lo que llevaría a lograr los máximos beneficios (12,20,38).

En su revisión sistemática Advani y cols. recopilan información sobre terapias combinadas de acetato de megestrol con otros agentes farmacológicos en caquexia asociada al cáncer y mencionan los siguientes resultados: Acetato de

megestrol + talidomida mejoró el peso y la fatiga. Acetato de megestrol + meloxicam + ácido eicosapentaenoico lograron mejorar el peso y la masa libre de grasa. Acetato de megestrol + ácido eicosapentaenoico + L-carnitina + talidomida juntos mejoraron la masa magra, el gasto energético en reposo, y disminuyeron la fatiga. Acetato de megestrol + celecoxib mostraron mejorías en el cambio de peso (38). Acetato de megestrol + formoterol mejoraron el tamaño y la función muscular (29). También se ha evaluado el efecto del acetato de megestrol combinado con suplementos nutricionales orales encontrando que esta terapia puede mostrar mejoría en indicadores como IMC, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), circunferencia media del brazo, prealbúmina y albúmina sérica (46).

En el artículo elegido para esta revisión crítica se incluyó el acetato de megestrol combinado con otros agentes farmacológicos como intervenciones a estudiar. Sobre ese análisis los autores mencionan que se usaron diferentes medicamentos en la terapia combinada con acetato de megestrol por lo que los resultados en este grupo pueden variar dependiendo del medicamento que acompaña al megestrol. El acetato de megestrol en altas dosis combinado con otros agentes farmacológicos mostró un aumento estadísticamente significativo del peso corporal total y apetito a las 8 semanas sin aumento significativo de eventos adversos graves en comparación con placebo, con evidencia de calidad moderada y baja. El acetato de megestrol en altas dosis combinado con otros agentes farmacológicos en comparación con el acetato de megestrol en altas dosis solo no logró aumentar la masa magra a las 8 semanas (20).

La combinación de agentes farmacológicos y ejercicio (adaptado a cada paciente) parece también prometedora para mejorar la efectividad de la terapia farmacológica, esto sin pasar por alto la importancia de brindar sustrato suficiente para lograr el resultado clínico esperado con relación al mantenimiento y mejora de la masa muscular (19,22,25). En pacientes con cáncer un objetivo adecuado en relación al ejercicio podría ser mantenerse lo más activo posible, es necesario el acompañamiento de profesionales de salud especializados que adapten y personalicen las indicaciones de actividad física a cada paciente (25). Actualmente

se cuenta con evidencia que respalda que el ejercicio físico es eficaz para prevenir el cáncer, es seguro durante los tratamientos oncológicos específicos y también es saludable en supervivientes de cáncer (25).

En 2008 Fearon proponía un enfoque de tratamiento multimodal para el abordaje de la caquexia asocia al cáncer. El autor resaltó la importancia de intervenciones tempranas e interdisciplinarias que incluyan manejo oncológico óptimo, soporte nutricional, ejercicio, terapia de la anemia y terapia antiinflamatoria (57).

Actualmente existe un déficit en la investigación de terapias multimodales (21). Se destacan dos ensayos clínicos en pacientes con caquexia asocia a enfermedad oncológica, el ensayo MENAC (43) y el ensayo MIRACLE (58). Se está desarrollando un ensayo controlado aleatorizado de fase III: MENAC por sus siglas en inglés (Multimodal- Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) el cual incluye ibuprofeno, ejercicio, asesoría y suplementos nutricionales orales (43). Por su parte MIRACLE, ensayo de fase II, abierto, paralelo y aleatorizado estudiará dos brazos de intervención, un brazo de intervención multimodal (ibuprofeno, ácidos grasos omega-3, suplementos nutricionales orales y medicina complementaria y alternativa) y un brazo de cuidado paliativo convencional (asesoramiento nutricional básico y acetato de megestrol), los resultados evaluados serán el cambio en el peso, masa magra y fuerza de prensión manual (58).

Sobre intervenciones multimodales, Muscaritoli y cols. plantean el enfoque TARGET, pensado también en la caquexia asociada al cáncer, que abarca diferentes dominios desde intervenciones hasta programas de investigación (Teaching, Awareness, Recognition, Genetics, Exercise/Early intervention and Treatment). Los autores exponen como primer punto de este modelo la Enseñanza, mencionan que la enseñanza en relación con nutrición y los cambios metabólicos en la caquexia asociada al cáncer es insuficiente lo que lleva al segundo aspecto. Conciencia, mejorar la enseñanza podría concientizar al personal de salud sobre el impacto negativo de esta condición sobre los pacientes. Reconocimiento describe la importancia de reconocer los criterios para el

diagnóstico y estadificación de la caquexia por cáncer. El dominio de Genética asocia la caquexia a susceptibilidad genética (poco estudiada). La “E” incluye dos dominios que hacen referencia a la intervención temprana para mejorar los resultados y el Ejercicio como intervención fundamental para cumplir objetivos como mantener y mejorar la calidad y cantidad de masa muscular. Por último, el Tratamiento resalta que la caquexia es prevenible y es tratable y sugiere intervenciones multimodales que incluyan nutrición adecuada y medicamentos que sean capaces de mejorar aspectos como el apetito, la composición corporal y el rendimiento físico (25).

En su artículo, Brown y cols. mencionan que la industria farmacéutica puede carecer de incentivos para investigar cuando un fármaco ya se encuentra aprobado para una indicación (47) como puede ser el caso del acetato de megestrol y su uso fuera de indicación para la caquexia asociada al cáncer.

Tener en cuenta los costos beneficios será un aspecto que se debe incluir en futuras investigaciones (2).

Un aspecto que se debe considerar es la “toxicidad financiera” (un término establecido por Brown y cols.) que puede llegar a tener el uso del acetato de megestrol y su relación con el aumento de los costos sanitarios en enfermedades de alto costo como las enfermedades que subyacen a la caquexia. Brown y cols. indican que en EE.UU. El monto pagado por Medicare por formulaciones de acetato de megestrol fue de USD 29.2 millones para 221.311 beneficiarios. El costo de bolsillo estimado en 30 días de tratamiento de acetato de megestrol para dosis de 400mg/día fue de USD 57 (47).

En Colombia la resolución 5857 de 2018 que actualiza el Plan de Beneficios en Salud incluye el acetato de megestrol para uso en cáncer de endometrio, cáncer de mama o caquexia en pacientes con cáncer, dentro de las tecnologías en salud financiadas con recursos de la Unidad de Pago por Capitación. En un documento del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud con fecha de octubre de 2017 se menciona que el megestrol es una tecnología en salud de bajo impacto económico

con un costo por persona de 383.791,06 COP. En ese mismo documento se puede evidenciar que de 18 registros sanitarios para el principio activo de megestrol solo se encontraba para esa fecha un registro vigente (INVIMA 2009M-0009817) con indicación “Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma metastásico de endometrio, coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de mama, caquexia en pacientes con cáncer o VIH y anorexia”.

2.3 Importancia de los resultados

El abordaje del manejo del síndrome anorexia-caquexia será relevante por el impacto que puede tener el síndrome en la morbi-mortalidad de los pacientes.

La revisión sistemática y metaanálisis en red utiliza un método estadístico que brinda información relevante al comparar directa e indirectamente diferentes intervenciones farmacológicas para el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia.

Aunque el peso sigue siendo el resultado clínico principal, la revisión sistemática aborda desde los resultados secundarios el estudio de la masa magra.

El artículo brinda información importante sobre puntos para tener en cuenta al momento de considerar el uso de acetato de megestrol como lo es la dosis y la duración del tratamiento.

El estudio elegido aborda una terapia con resultados prometedores como lo es la combinación de terapias farmacológicas.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas 1 a la 7 en revisiones sistemáticas y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil considerando principalmente las preguntas de 4 y 6.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo con la pregunta ¿El uso de acetato de megestrol como terapia única o combinada en pacientes con síndrome de anorexia - caquexia mejorará su estado nutricional en indicadores como la disminución en la pérdida de peso, la ingesta de alimentos, el apetito, la capacidad funcional y la fuerza muscular? se concluye que el acetato de megestrol mejora el peso total y el apetito en intervenciones con dosis de al menos 400mg/día y tratamiento de al menos 8 semanas con calidad de evidencia de moderada a baja. No hay evidencia contundente del uso del acetato de megestrol sobre otros resultados clínicos como la capacidad funcional, la fuerza muscular o resultados más amplios, y quizás más relevantes, como la calidad de vida y supervivencia.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

- Tener claridad, desde los procesos de enseñanza, de los criterios diagnósticos de los diferentes trastornos nutricionales (entre ellos el síndrome de anorexia-caquexia) para detectar, diagnosticar y tratar de forma oportuna y eficaz dichas condiciones.
- No olvidar que la evaluación nutricional incluye indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos, dietéticos, ecológicos y funcionales por lo que el estado nutricional del paciente no podría limitarse a uno de los indicadores como el peso. Así mismo, la caquexia va más allá de solo bajo peso.

- Incluir en la valoración nutricional herramientas para evaluar y monitorear la cantidad y calidad de la masa muscular.
- Se reflexione en relación con el objetivo de intervenir pacientes que cursan con el síndrome de anorexia-caquexia especialmente en pacientes con enfermedades avanzadas, para así mismo definir los resultados clínicos esperados.
- Continuar la investigación en relación con la intervención con el acetato de megestrol en el síndrome de anorexia-caquexia para poder definir recomendaciones claras a través de guías de práctica clínica.
- Es necesario más estudios que permitan definir aspectos relevantes en el tratamiento con acetato de megestrol (dosis y duración del tratamiento) para aumentar y consolidar la evidencia en estos aspectos
- No se pueden perder de vista los posibles efectos adversos del acetato de megestrol y deben tenerse en cuenta a la hora de considerar iniciar esta terapia farmacológica.
- Es relevante estudiar el efecto de intervenciones multimodales que consideren intervenciones farmacológicas, intervención nutricional y ejercicio.
- Se debe estudiar la intervención con acetato de megestrol en poblaciones más homogéneas en sus características para obtener resultados menos variables.
- Se debe ser más riguroso en el diseño de los ensayos clínicos para obtener resultados de alta calidad metodológica.
- Si bien desde la intervención nutricional se cuentan con múltiples herramientas para la intervención en los pacientes con síndrome de anorexia - caquexia, considerando la fisiopatología del síndrome los resultados clínicos relevantes se obtendrán de intervenciones multimodales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. CA Cancer J Clin. 2002;52(2):72–91.

2. Tarricone R, Ricca G, Nyanzi-Wakholi B, Medina-Lara A. Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:49–62.
3. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa e Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):619–35.
4. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia–anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):444–52.
5. Musolino V, Palus S, Tschirner A, Drescher C, Gliozzi M, Carresi C, et al. Megestrol acetate improves cardiac function in a model of cancer cachexia-induced cardiomyopathy by autophagic modulation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):555–66.
6. RAE. DLE: anorexia - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://dle.rae.es/anorexia>
7. Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: Recent advances and new pharmacological approach. *Adv Med Sci*. 2014;59(1):1–6.
8. Fangyuan Z, Aomei S, Yinghui J, Wanmin Q. The management strategies of cancer-associated anorexia: A critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–10.
9. Currow DC, Glare P, Louw S, Martin P, Clark K, Fazekas B, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–11.
10. WANG L, WANG Y. Abdominal acupuncture combined with megestrol acetate for advanced cancer-related anorexia: A randomized controlled trial. *World Journal of Acupuncture - Moxibustion*. 2019;29(3):200–5.
11. Barajas Galindo DE, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Hernández-Moreno A, Pintor de la Maza B, Pedraza-Lorenzo M, et al. Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. *Appetite*. 2017;114:23–7.
12. Kouchaki B, Janbabai G, Alipour A, Ala S, Borhani S, Salehifar E. Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(7):2479–89.
13. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Fabbro E del, Dixon S, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(21):2438–53.
14. Stubbins R, Bernicker EH, Quigley EMM. Cancer cachexia: A multifactorial disease that needs a multimodal approach. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):141–6.

15. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*. 2008;27(6):793–9.
16. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32(5):599–606.
17. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–95.
18. Toledo M, Penna F, Oliva F, Luque M, Betancourt A, Marmonti E, et al. A multifactorial anti-cachectic approach for cancer cachexia in a rat model undergoing chemotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):48–59.
19. Abad AB, Vicuña MN. Aproximación terapéutica al síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con cáncer. Revisión sistemática de la literatura. *Medicina Paliativa*. 2019;26(1):67–76.
20. Saeteaw M, Sanguanboonyaphong P, Yoodee J, Craft K, Sawangjit R, Ngamphaiboon N, et al. Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;11(1):75–85.
21. Pring ET, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Jenkins JT. Cancer cachexia and myopenia – Update on management strategies and the direction of future research for optimizing body composition in cancer – A narrative review. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:245–54.
22. Balstad TR, Kaasa S, Solheim TS. Multimodal nutrition/anabolic therapy for wasting conditions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(3):226–35.
23. Snegovoy A v., Larionova VB, Kononenko IB. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: Pathogenetic aspects and treatment options. *Oncogematology*. 2020;15(4):91–102.
24. Argilés JM, Anguera A, Stemmler B. A new look at an old drug for the treatment of cancer cachexia: Megestrol acetate. Vol. 32, *Clinical Nutrition*. 2013. p. 319–24.
25. Muscaritoli M, Molino A, Lucia S, Rossi Fanelli F. Cachexia: A preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):251–9.
26. Shui Y, Tang Y, Zhang X, Ge J, Pu Z. Adjuvant chemotherapy of megestrol acetate in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Bangladesh J Pharmacol*. 2015;10(2):383–92.
27. von Haehling S, Anker SD. Treatment of Cachexia: An Overview of Recent Developments. Vol. 15, *Journal of the American Medical Directors Association*. Elsevier Inc.; 2014. p. 866–72.
28. Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, Busquets S. Novel targeted therapies for cancer cachexia. *Biochemical Journal*. 2017 Aug 15;474(16):2663–78.

29. Greig CA, Johns N, Gray C, MacDonald A, Stephens NA, Skipworth RJE, et al. Phase I/II trial of formoterol fumarate combined with megestrol acetate in cachectic patients with advanced malignancy. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(5):1269–75.
30. Yeh S shing, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. Vol. 1, *International Journal of Nanomedicine*. 2006. p. 411–6.
31. Fatima K, Andleeb A, Hussain I, Sofi M, Fir A, Qadri S. Megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia: Tertiary care experience. *Journal of Radiation and Cancer Research*. 2021;12(4):168.
32. Nanjappa S, Thai C, Shah S, Snyder M. Megestrol Acetate–Induced Adrenal Insufficiency. *Cancer Control*. 2016;23:167–9.
33. Lee CM, Kang JH. Clinical implication of megestrol acetate in advanced cancer: A big data analysis from Health Insurance Review and Assessment (HIRA) database. 2022; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1687790/v1>
34. Smith CS, Logomarsino J v. Using megestrol acetate to ameliorate protein-energy wasting in chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2016 Mar;42(1):53–9.
35. Lim YL, Teoh SE, Yaow CYL, Lin DJ, Masuda Y, Han MX, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
36. Wazny LD, Nadurak S, Orsulak C, Giles-Smith L, Tangri N. The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Journal of Renal Nutrition*. 2016;26(3):168–76.
37. Cuvelier G, Baker T, Peddie E, Casey L, Lambert P, Distefano D, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Megestrol Acetate as an Appetite Stimulant in Children With Weight Loss Due to Cancer and/or Cancer Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:672–9.
38. Advani SM, Advani PG, Vonville HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: A systematic review of clinical trials. *BMC Cancer*. 2018 Nov 27;18(1).
39. Taylor JK, Pendleton N. Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: A systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(3):276–86.
40. Catalá F, Tobías A, Roqué M. Basic concepts for network meta-analysis. *Aten Primaria*. 2014 Dec 1;46(10):573–81.
41. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. Vol. 36, *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone; 2017. p. 1473–82.
42. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020 Aug 1;41(4):594–609.

43. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, et al. Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal—Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care*. 2018 Sep;8(3):258–65.
44. Lambert CP, Sullivan DH, Freeling SA, Lindquist DM, Evans WJ. Effects of Testosterone Replacement and/or Resistance Exercise on the Composition of Megestrol Acetate Stimulated Weight Gain in Elderly Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2100–6.
45. Prado CM, Landi F, Chew STH, Atherton PJ, Molinger J, Ruck T, et al. Advances in muscle health and nutrition: A toolkit for healthcare professionals. *Clinical Nutrition*. 2022 Oct;41(10):2244–63.
46. Duan B, Zhang Y, Wang X, Zhang Y, Hou Y, Bai J, et al. Effect of Megestrol Acetate Combined With Oral Nutrition Supplement in Malnourished Lung Cancer Patients: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Nutr*. 2021 Aug 19;8.
47. Brown TJ, Gandhi S, Smith TJ, Gupta A. Lessons from spending on megestrol for cancer cachexia. Vol. 29, *Supportive Care in Cancer*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 5553–5.
48. Busquets S, Serpe R, Sirisi S, Toledo M, Coutinho J, Martínez R, et al. Megestrol acetate: Its impact on muscle protein metabolism supports its use in cancer cachexia. *Clinical Nutrition*. 2010 Dec;29(6):733–7.
49. Zheng Z, Chen J, He D, Xu Y, Chen L, Zhang T. The effects of megestrol acetate on nutrition, inflammation and quality of life in elderly haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2019 Sep 1;51(9):1631–8.
50. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
51. Wheelwright S, Darlington AS, Hopkinson JB, Fitzsimmons D, White A, Johnson CD. A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Sep 25;21(9):2625–36.
52. Garcia JM, Shamliyan TA. Off-Label Megestrol in Patients with Anorexia-Cachexia Syndrome Associated with Malignancy and Its Treatments. *Am J Med*. 2018 Jun;131(6):623-629.e1.
53. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021 May;40(5):2898–913.
54. Wiedemann K, Hirschmann M, Knaudt K, Rupprecht R, Eckart Seier F, Holsboer F. Sleep Endocrine Effects of Megestrol Acetate in Healthy Men. *J Neuroendocrinol*. 1998 Sep 5;10(9):719–27.

55. Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: Recent advances and new pharmacological approach. Vol. 59, Advances in Medical Sciences. Medical University of Bialystok; 2014. p. 1–6.
56. Patil CR, Dhamne NA, Tanawade PK, Mestri NB. Megestrol Acetate in the Treatment of Post COVID-19 Fatigue in a Patient of Advanced Cancer: A Case Report and Mini Review of Literature. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2022 Apr 1;43(2):139–43.
57. Fearon KCH. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. Eur J Cancer. 2008 May;44(8):1124–32.
58. Maeng CH, Kim BH, Chon J, Kang WS, Kang K, Woo M, et al. Effect of multimodal intervention care on cachexia in patients with advanced cancer compared to conventional management (MIRACLE): an open-label, parallel, randomized, phase 2 trial. Trials. 2022 Dec 11;23(1):281.

ANEXOS

Evaluación con la herramienta CASPE: Ensayos clínicos

A randomized, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer (9).	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en	No

estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento y la respuesta del apetito.
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
Abdominal acupuncture combined with megestrol acetate for advanced cancer-related anorexia: A randomized controlled trial (10).	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	No
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	El apetito mejoró de acuerdo con la evaluación por dos escalas y la puntuación de Karnofsky aumentó en ambos grupos y las diferencias fueron estadísticamente significativas.
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Randomized double-blind clinical trial of combined treatment with megestrol acetate plus celecoxib versus megestrol acetate alone in cachexia-anorexia syndrome induced by GI cancers (12)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Los cambios de peso medio en los dos brazos del estudio no fueron significativamente diferentes
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Megestrol Acetate as an Appetite Stimulant in Children with Weight Loss Due to Cancer and/or Cancer Therapy (37).	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	No
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Diferencias estadísticamente significativas a favor del acetato de megestrol Cambio de peso +20.9% Cambio en desviación estándar de peso edad +1.18 Cambio en desviación estándar de IMC +1.87 Cambio en circunferencia media del brazo +17.8% Cambio en pliegue de tríceps +41.4%
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia (35)	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la	El acetato de megestrol no produjo una

revisión?	ganancia significativa de peso en pacientes con cáncer avanzado.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Ganancia de peso 0.75 kg (95% CI = -1.64 a 3.15)
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	No
Adjuvant chemotherapy of megestrol acetate in advanced breast cancer: A meta-analysis (26)	
11. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
12. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
13. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
14. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
15. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
16. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	-Acetato de megestrol aumentó significativamente la eficacia del

	tratamiento (quimioterapia en cáncer de mama), mejoró notablemente la situación nutricional del paciente y redujo las reacciones adversas de la médula ósea y el tracto gastrointestinal.
17. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Ganancia de peso RR 1,65 (1,34 - 2,02) Aumento en el apetito RR 7 (2,15 - 22,8)
18. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
19. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
20. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilization: A systematic review (2).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	No
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para	No

obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	-Se informó una mejoría en la calidad de vida en estudios que evaluaron terapias con medicamentos y tratamiento integrado basado en el apoyo farmacológico y suplementos nutricionales.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	N/A
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: Systematic review and network meta-analysis (20).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si

<p>5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p>	<p>Si</p>
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p>	<p>-Los estudios clínicos actuales siguen siendo insuficientes para recomendar la intervención farmacológica en el tratamiento de la caquexia</p>
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p>	<p>Peso total al menos a las 8 semanas AM dosis altas combinado MD 4.29 (95% CI 2.23 – 6.35) AM dosis altas MD 2.66 (95% CI 1.47 – 3.85) AM dosis bajas MD 1.27 (95% CI -0.23 – 2.77) AM dosis bajas combinadas MD 0.38 (95% CI -1.66 – 2.42)</p> <p>Masa magra al menos a las 8 semanas AM dosis altas combinado MD 1.4 (95% CI -0.93 – 3.74) AM dosis altas MD 1.27 (95% CI -0.43 – 2.98) AM dosis bajas combinadas MD 1.11 (95% CI -0.92 – 3.14) AM dosis bajas MD 0.86 (95% CI -2.8 – 4.52)</p> <p>Masa magra en menos de 8 semanas AM dosis altas combinado MD 0.32 (95% CI -2.52 – 3.16) AM dosis altas MD 0.2 (95% CI -1.98 – 2.38)</p> <p>Puntuación de apetito al menos a las 8 semanas</p>

	<p>AM dosis altas combinado MD 1.83 (95% CI 1.14 – 2.52)</p> <p>AM dosis altas MD 1.04 (95% CI 0.63 – 1.46)</p> <p>AM dosis bajas MD 0.62 (95% CI -0.11 – 1.35)</p> <p>AM dosis bajas combinadas MD 0.1 (95% CI -0.57 – 0.77)</p> <p>Puntuación de apetito en menos de 8 semanas</p> <p>AM dosis bajas MD 1.06 (95% CI -0.22 – 2.34)</p> <p>AM dosis altas combinado MD 0.89 (95% CI -0.49 – 2.27)</p> <p>AM dosis bajas combinadas MD 0.81 (95% CI -0.92 – 2.54)</p> <p>AM dosis altas MD 0.53 (95% CI -0.56 – 1.62)</p> <p>Eventos adversos</p> <p>AM dosis altas RR 1.35 (95% CI 1.01 – 1.82)</p> <p>AM dosis bajas RR 1.43 (95% CI 0.72 – 2.84)</p> <p>AM dosis altas combinado RR 1.57 (95% CI 0.99 – 2.49)</p> <p>AM dosis bajas combinadas RR 1.57 (95% CI 0.99 – 2.49)</p> <p>Eventos adversos serios</p> <p>AM dosis altas RR 1.70 (95% CI 0.49 – 5.92)</p> <p>AM dosis altas combinado RR 2.13 (95% CI 0.35 – 12.92)</p> <p>AM dosis bajas combinadas RR 2.13 (95% CI 0.35 – 12.92)</p>
--	--

	AM dosis bajas RR 2.5 (95% CI 0.6 – 10.51)
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Megestrol acetate for cachexia–anorexia syndrome. A systematic review (4).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	-Los pacientes tratados con acetato de megestrol presentaron una pequeña

	<p>ganancia de peso.</p> <p>-Solo se presentó aumento de los efectos adversos con respecto al placebo</p> <p>-Ninguna de las comparaciones encontró algún beneficio en la calidad de vida</p>
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	<p>-Ganancia de peso 2.5Kg (IC 95% 1.19-3.3)</p> <p>-Pacientes tratados con acetato de megestrol informan un mayor número de eventos adversos RR 1.46 (IC 95% 1.05-2.04)</p>
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews(8)	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de	Si

los estudios incluidos?	
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Acetato de megestrol mostró beneficio en comparación con placebo con respecto en la mejora del apetito y aumento de peso
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Acetato de megestrol mostró beneficio en comparación con placebo con respecto en la mejora del apetito (RR = 2,57, IC del 95% = 1,41 - 3,40) y aumento de peso (RR = 1,55, IC del 95% = 1,06 - 2,26) en cáncer.
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to chronic kidney disease: A Systematic Review (36).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si

4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	-Eficacia modesta del uso del acetato de megestrol oral en ganancia de peso y aumento del apetito
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Se reportó aumento estadísticamente significativo en 6 ensayos, incremento de la albúmina en 5 ensayos y aumento en el apetito en 7 ensayos.
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	No

Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: A systematic review (39).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los	Si

estudios importantes y pertinentes?	
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	-La terapia con progesterona no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la caquexia no relacionada con el cáncer.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Cambio medio del peso no fue significativo DM 1,56, IC del 95%: -0,36 a 3,52, p = 0,12
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials (38).	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si

3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	No
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	<p>-Los agentes que mostraron resultados prometedores incluyeron Anamorelin y Enobosarm.</p> <p>-El uso de agentes combinados proporciona evidencia para apuntar a múltiples vías subyacentes al mecanismo de caquexia para lograr el máximo beneficio</p>
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	<p>MA+ talidomida</p> <p>El cambio medio desde el inicio en el peso corporal (P = 0,05), fatiga (P < 0,01), QOL (P = 0,01), HGS (P = 0,05) y estado funcional ECOG en el grupo de combinación fue significativamente mayor que en MA- grupo solo</p> <p>MA + meloxicam + ácido eicosapentaenoico (EPA)</p> <p>Los criterios de valoración primarios de eficacia de peso corporal y LBM mejoraron en los tres brazos en comparación con el valor inicial, sin diferencias significativas</p>

	<p>entre los tres grupos de tratamiento</p> <p>MA + EPA + L-carnitina + talidomida</p> <p>Mejora significativa en masa magra, gasto energético en reposo), apetito y fatiga (P = 0,035) en el brazo 5 en comparación con los brazos 3 y 4.</p> <p>No hubo diferencia en calidad de vida entre los grupos (p = 0,399)</p> <p>Mejoras significativas en los niveles de IL-6 y TNF-a en el brazo 5.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en la supervivencia general entre los brazos 3, 4 y 5</p> <p>Celecoxib + MA</p> <p>No se observaron diferencias significativas entre los grupos</p>
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	No

Megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia: Tertiary care experience (31)	
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si

2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Si
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	No
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Si
6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	El acetato de megestrol es efectivo y seguro en el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia asociado a cáncer
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Incremento estadísticamente significativo de peso ($P \leq 0.01$), calidad de vida ($P = 0.02$), apetito ($P = 0.01$) y ECOG ($P = 0.03$).
8. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Si
9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Si
10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	No