



Revisión

Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer

Sara Alonso Castellanos¹, María Soto Célix^{2,3}, Judith Alonso Galarreta², Ana del Riego Valledor² y Alberto Miján de la Torre^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Burgos. ²Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Burgos. ³Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. España.

Resumen

Introducción: Los diferentes tipos de cáncer constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. La terapia clásica antitumoral (cirugía, quimioterapia, radioterapia) ha incrementado notoriamente la supervivencia. Las terapias biológicas, con mecanismos de acción selectivos y frecuentemente específicos, constituyen una incorporación relativamente reciente al tratamiento oncológico; entre las más utilizadas se incluyen: citoquinas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin kinasa y de mTOR. Si bien están adecuadamente documentados los efectos adversos nutricionales y metabólicos asociados a la terapia clásica, tanto en literatura como en guías clínicas, no ocurre igual con la terapia biológica.

Objetivo: Revisar la literatura al respecto y detallar de modo organizado los resultados obtenidos.

Métodos: Se revisó la literatura indizada así como todas las fichas técnicas de los fármacos incluidos en las distintas familias mediante la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a Julio de 2013. Se registran los síntomas y signos clínicos con teórica acción sobre el estado nutricional o metabólico.

Resultados: Se describe la acción específica de cada familia. Se agrupan los posibles efectos adversos de cada una sobre el estado nutricional y metabolismo, detallando y diferenciándolos en tablas para una más fácil y cómoda revisión y consulta. Se observan como posibles efectos secundarios más prevalentes los relacionados con el apetito, aparato digestivo y alteraciones electrolíticas.

Conclusiones: Los posibles efectos secundarios asociados a terapias biológicas son múltiples y aparecen con diferente frecuencia y gravedad. Es importante al utilizarlas conocer el impacto nutricional y metabólico que pueden presentar, para su prevención y tratamiento.

(Nutr Hosp. 2014;29:259-268)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7023

Palabras clave: Neoplasias. Terapia biológica. Malnutrición/efectos adversos.

Correspondencia: Alberto Miján de la Torre.
Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Burgos.
Avda. Islas Baleares, 3. Bloque Administrativo 4.
09007 Burgos.
E-mail: mijan@hubu.es

Recibido: 1-VIII-2013.
1.ª Revisión: 10-X-2013.
Aceptado: 18-X-2013.

ASSOCIATED METABOLIC AND NUTRITIONAL SIDE EFFECTS TO BIOLOGICAL CANCER THERAPY

Abstract

Introduction: The different types of cancer represent one of the main causes of morbimortality worldwide. Classical anti-tumor therapy (surgery, chemotherapy, radiotherapy) has notably increased the survival rate. Biological therapies, with selective and frequently specific mechanisms of action, are a relatively recent acquisition in oncologic therapy; among the most commonly used ones are: cytokines, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, and mTOR inhibitors. The nutritional and metabolic adverse effects of classical therapy are well documented in the literature and the clinical guidelines, which is not the case for biological therapy.

Objective: To review the literature in this field and to detail in an organized manner the results obtained. **Methods:** Indexed literature and the technical data sheets of the drugs included in the different families were revised through the Spanish Agency of Medicines and Health Care Products until July of 2013. The symptoms and clinical signs of a theoretical action on the nutritional and metabolic status were recorded.

Results: The specific action of each family is described. The possible adverse effects of each one of them on the nutritional and metabolic status are grouped, detailing and differentiating them in tables for easier and more friendly-user consultation. The most prevalent possible side effects observed are those related with the appetite, the gastrointestinal tract, and electrolytic impairments.

Conclusions: the possible side effects associated to biological therapies are plenty and occur with different frequency and severity. It is important to know the nutritional and metabolic impact when using these therapies for preventing and managing them.

(Nutr Hosp. 2014;29:259-268)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7023

Key words: Neoplasm. Biological therapy. Malnutrition/adverse effects.

Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AKT: protein kinasa B.

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition).

CCR: Cáncer de Células Renales.

DH : Deshidratación.

EGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor).

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

GI: Gastrointestinal.

GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal (Tumor Estromal Gastrointestinal).

H ER2: Receptor 2 del Factor de Crecimiento epidérmico humano (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).

IFN: Interferón.

mAb: Anticuerpo monoclonal (monoclonal Antibody).

m-TOR: Receptor de Rapamicina en mamíferos (mammalian Target of Rapamycin).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDFG: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor).

PDFGR: Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor Receptor).

PI3K: Fosfoinositol 3 kinasa.

S6K1: Protein kinasa S6 B1.

TKI: Inhibidores de la tirosin kinasa (Tyrosine-Kinase Inhibitor).

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor).

VEGFR: Receptores de los Factores de Crecimiento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor).

4EBP: Proteína de unión a eIF4E (factor de iniciación).

Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de las células, que se dividen sin control y poseen una alta capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse por el sistema sanguíneo y linfático. El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. En el año 2000 era la primera causa de muerte en España, un 25,6% del total¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 13% del total de muertes en el mundo (7,6 millones en 2008) se deben a esta causa, y se prevé que esta cifra siga aumentando hasta alcanzar los 13 millones en 2030².

La malnutrición contribuye a incrementar la morbi-mortalidad en estos pacientes³, con independencia del tipo y estadio tumoral, siendo un factor de mal pronóstico tanto para la supervivencia como para la respuesta al tratamiento⁴. Existen más de 200 tipos de cáncer, con una amplia variedad de esquemas terapéuticos, que afectarán de distinta forma al estado nutricional de nuestros pacientes, siendo los tumores del tracto gastrointestinal los que presentan mayor incidencia en cuanto a efectos nutricionales.

Las causas que pueden producir alteraciones nutricionales en estos pacientes son múltiples. Entre las más representativas se encuentran el estado anímico del paciente, la toxicidad de los tratamientos y las derivadas del propio tumor que pueden conllevar una disminución de la ingesta, incremento de las necesidades, disminución en la absorción de nutrientes o incremento de las pérdidas.

La anorexia es una de las causas más comunes, presentándose aproximadamente en el 42% de estos pacientes⁵. Otros síntomas frecuentes que potencian la disminución de la ingesta son la mucositis, la xerostomía o la disgeusia, los cuales derivan de la toxicidad producida por determinados tratamientos antineoplásicos.

El tumor provoca una respuesta inflamatoria sistémica, que junto con una reacción alterada del huésped, condiciona un estado catabólico permanente. Esta situación se traduce en anorexia, alteraciones metabólicas y neuroendocrinas, que causan —entre otras— una pérdida de peso, lo que varía según el estadio y tipo de tumor. Un estudio realizado en 2005, encontró que un 70,4% de los pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico presentaban un peso inferior al habitual, y entre el 31 y el 87% de los pacientes experimentaron primero una importante pérdida de peso previa al diagnóstico, en función de la naturaleza del tumor.

Durante largos periodos de inanición, la degradación proteica se encuentra disminuida para conservar el nitrógeno y mantener la masa magra. No obstante, en el cáncer esta función parece estar ausente, lo que reduce considerablemente las proteínas viscerales del paciente⁶.

La desnutrición puede alcanzar diferentes grados. La sarcopenia es un estadio intermedio caracterizado por una pérdida de masa y fuerza muscular, gradual y generalizada que conlleva el riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente e incluso un incremento de la mortalidad⁷.

El grado máximo de desnutrición es la caquexia tumoral, en el que el paciente presenta disminución de apetito, pérdida de peso, alteraciones metabólicas y estado inflamatorio, asociado a alguna enfermedad subyacente⁸, en este caso el tumor. Este cuadro, con claros criterios diagnósticos según consenso internacional⁹, asocia anorexia y malnutrición energético-proteica¹⁰ y es, junto a la sepsis, una de las principales causas de muerte en el paciente oncológico (5-25%)^{5,11}.

Las consecuencias de la desnutrición en el paciente oncológico están bien definidas, manifestándose a nivel funcional, físico, pronóstico, etc. Entre ellas se encuentran el aumento de la toxicidad e interrupciones de

los tratamientos oncológicos y de las complicaciones, el deterioro de la calidad de vida, el aumento de la estancia hospitalaria, coste sanitario y una reducción de la supervivencia¹².

La cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, han sido durante muchos años, la terapia estándar en el tratamiento contra el cáncer, las cuales han incrementado notoriamente la supervivencia en el paciente oncológico. Sin embargo, pueden ocasionar un impacto negativo sobre su estado nutricional. Tras la cirugía es relativamente frecuente un estado catabólico, desarrollo de fístulas, síndrome de malabsorción y ayuno postquirúrgico entre otros. La radioterapia en tumores de cabeza y cuello, digestivos o torácicos, presenta una toxicidad importante en la zona radiada, que se intensifica al pausarse junto a quimioterapia. Con bastante frecuencia, la toxicidad de los tratamientos se relaciona con anorexia y pérdida de peso, junto con una malabsorción de nutrientes y una limitación de la ingesta oral que puede también causar desnutrición¹³.

El tratamiento antineoplásico ha sufrido cambios sustanciales durante las últimas décadas. La investigación y desarrollo de nuevas terapias ha incrementado la supervivencia pero también la complejidad en los tratamientos y la aparición de efectos no deseados.

La biología molecular, ha permitido desarrollar un nuevo arsenal terapéutico, utilizado en distintas patologías entre las que se encuentra el cáncer.

La terapia biológica se basa en el bloqueo específico y dirigido contra dianas concretas de la célula tumoral. Gracias a este mecanismo de acción son terapias mejor toleradas¹⁴, teóricamente con menores efectos secundarios. Las familias con mayor relevancia clínica en el tratamiento del cáncer son las citoquinas, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la tirosin kinasa (TKI) y los inhibidores del mTOR.

Los efectos nutricionales de los tratamientos convencionales están bien documentados, pero no así el impacto sobre la nutrición y el metabolismo de los nuevos tratamientos biológicos. Tras examinar la literatura sólo hemos encontrado información diseminada en distintas guías farmacológicas sobre efectos nutricionales y metabólicos asociados a los nuevos tratamientos biológicos.

El propósito del presente trabajo es describir de una manera organizada e integral los efectos metabólicos y nutricionales adversos asociados al uso de la terapia biológica del cáncer.

Métodos

Se ha revisado la literatura indizada sin encontrar ninguna guía farmacológica que incluya los distintos efectos metabólicos y nutricionales asociados al uso de las nuevas terapias, y su repercusión en el pronóstico de los pacientes oncológicos.

Han sido consultadas todas las fichas técnicas de los fármacos incluidos en las distintas familias anterior-

mente descritas en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a fecha Julio de 2013.

Se registran los síntomas y signos clínicos con teórica acción sobre el estado nutricional o metabólico.

Resultados

Se exponen los resultados obtenidos en función de los diferentes grupos terapéuticos.

Citoquinas

Las citoquinas son proteínas solubles con acción reguladora sobre otras células. Algunas de estas proteínas, como los interferones (IFN alfa, beta o gamma) y las interleukinas, se utilizan en el tratamiento del cáncer¹⁵. El IFN alfa, es el más utilizado en la terapia oncológica, sobre todo en tumores hematológicos. Presenta una elevada incidencia de anorexia, náuseas y pérdida de peso. En caso del IFN alfa 2A, se han observado casos de hipocalcemia. En tratamiento con IFN alfa 2B aparecen con frecuencia estomatitis, diarrea y dolor abdominal¹⁶.

La interleukina 2 se utiliza en el tratamiento del cáncer renal metastásico, con efectos adversos (dosis dependientes) más acusados que en el caso de los interferones, que obligan a retirar el fármaco en el 25% de los pacientes aproximadamente. Además de los efectos producidos por los interferones, la interleukina 2 puede producir hiperglucemia, hiperpotasemia, hipo o hipercalcemia, disfagia, dispepsia y mucositis.

Anticuerpos monoclonales

Los Anticuerpos Monoclonales son proteínas de elevado peso molecular. Son producidos por un único clon de células B. Se denominan mediante el sufijo -mAb (monoclonal antibody). Este grupo de fármacos actúan específicamente sobre antígenos presentes en células tumorales, disminuyendo así la exposición de las células normales y consiguiendo una menor toxicidad. Entre los más utilizados se encuentran:

- *Rituximab*: se une específicamente al antígeno de membrana CD 20 (expresado en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B). Está indicado en el Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Los efectos sobre el metabolismo y nutrición son hiperglucemia, pérdida de peso, edemas, aumento de LDH e hipocalcemia. Los pacientes presentan náuseas de manera muy frecuente y en la mayoría aparecen vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia y anorexia¹⁷. De manera excepcional se han descrito casos de perforación intes-

tinal, en algún caso mortal, en pacientes con linfoma no Hodgkin.

- *Trastuzumab*: este anticuerpo monoclonal está dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), sobreexpresado en algunos tumores. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2, y en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico HER2+. Las reacciones que aparecen con mayor frecuencia son: diarrea, vómitos y náuseas (43-67%). También encontramos disminución de peso, anorexia, pancreatitis, dispepsia, sequedad de boca y edema periférico, aunque en menor número de casos¹⁸.
- *Pertuzumab*: dirigido específicamente contra el HER2. Autorizado recientemente (marzo 2013) para el cáncer de mama metastásico HER2+ en combinación con trastuzumab y quimioterapia, aunque aún no está comercializado en España. A diferencia del trastuzumab, no requiere sobreexpresión de HER2 para ejercer su acción. Es muy frecuente la aparición de trastornos gastrointestinales como vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento y dispepsia¹⁹. Un 48% de los pacientes desarrollaron diarrea durante un estudio en monoterapia, aunque sólo el 3% de la misma fue severa²⁰.
- *Cetuximab*: actúa a nivel del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Está indicado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor EGFR, con gen KRAS de tipo nativo, y en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Son muy frecuentes las alteraciones electrolíticas, sobre todo la hipomagnesemia, que puede llegar a ser grave, aunque reversible tras la suspensión del fármaco²¹. Puede producirse hipopotasemia secundaria a la diarrea, e hipocalcemia principalmente en combinación con quimioterapia basada en platinos. La mucositis aparece entre el 10 y el 20% de los pacientes tratados con cetuximab²².
- *Bevacizumab*: dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un fármaco antiangiogénico. Indicado en: carcinoma metastásico de colon y recto, en cáncer de células renales (CCR) metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer avanzado de ovario. Este fármaco presentó reacciones adversas graves.

Prácticamente todas las terapias dirigidas contra el VEGF, incluidos los antiangiogénicos orales inhibidores de la tirosin kinasa, descritos a continuación, pueden producir perforación intestinal, obligando a interrumpir de forma permanente el tratamiento. Este efecto adverso aparece principalmente en los pacientes tratados con bevacizumab, en cáncer colorrectal metastásico y de ovario. La perforación puede manifestarse en cualquier tramo del tracto gastrointestinal, por lo que es ne-

cesario mantener un especial control en estos pacientes, sobre todo en aquellos que desarrollan dolor abdominal agudo, mientras reciben el tratamiento. Un factor de riesgo añadido para dicho suceso es la administración concomitante de altas dosis de glucocorticoides²³. Estos sujetos también presentan un riesgo elevado de fístulas, a nivel gastrointestinal principalmente, si se administra quimio-radioterapia concomitante. Las náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento, estomatitis y la hemorragia rectal son muy frecuentes²⁴.

El riesgo de proteinuria varía en los distintos ensayos clínicos (según ficha técnica) tanto en frecuencia, como en gravedad, por lo que conviene monitorizar. Si la proteinuria se presenta en grado 4 hay que suspender el tratamiento. En un meta-análisis publicado en 2010, se observó una incidencia global de proteinuria en pacientes tratados con bevacizumab entre el 21 y el 63%, aunque solo en el 2% de los pacientes se presentó de grado 3 ó 4²⁵.

- *Panitumumab*: inhibidor del EGFR, indicado en cáncer colorrectal metastásico. Este fármaco produce importantes alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia e hipopotasemia de manera muy frecuente, por lo que se debe monitorizar los electrolitos hasta 8 semanas después de finalizar proceso. De igual forma aparecen de manera muy frecuente hipocalcemia, deshidratación, hiperglucemia e hipofosfatemia²⁶. El tratamiento con panitumumab también produce múltiples efectos adversos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, además de hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- *Ipilimumab*: indicado en el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico en pacientes que no han recibido tratamiento previo. El tratamiento con ipilimumab puede producir síntomas gastrointestinales graves, como diarrea (grado 3-4), hemorragia, enterocolitis o perforación gastrointestinal relacionada con el sistema inmunitario, lo que obliga a suspender el tratamiento. Se pueden producir inflamación de órganos del sistema endocrino, dando lugar a insuficiencia renal e hipotiroidismo entre otros. De manera muy frecuente diarrea leve o moderada, vómitos y náuseas, disminución del apetito, deshidratación e hipopotasemia, estreñimiento y enfermedad por reflujo son otros de los síntomas que aparecen.

La tabla I resume los principales fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de citoquinas y anticuerpos monoclonales. Sirve de guía para ver las indicaciones autorizadas para cada fármaco.

Inhibidores de tirosin kinasa

Moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los recep-

Tabla I
Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de citoquinas y anticuerpos monoclonales

Citoquinas	Indicaciones
IFN alfa 2 A	Cáncer de riñón Leucemia mieloide crónica, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma no Hodking, Melanoma Sarcoma de Kaposi, Tricoleucemia
IFN alfa 2 B	Leucemia mieloide crónica, Linfoma, Melanoma, Tricoleucemia Mieloma múltiple, Sarcoma de Kaposi Síndrome carcinoide
Interleukina 2	Cáncer de riñón.
Anticuerpos monoclonales	Indicaciones
Rituximab	Linfoma no Hodking, Leucemia linfocítica crónica
Trastruzumab	Cáncer de mama, Cáncer de estómago
Pertuzumab	Cáncer de mama
Cetuximab	Cáncer de colon, cáncer de recto Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
Bevacizumab	Cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario Cáncer de pulmón, cáncer de recto, cáncer de riñón Cáncer de trompas de falopio, Cáncer peritoneal
Panitumumab	Cáncer de colon, cáncer de recto.
Ipilimumab	Melanoma

tores de membrana, que desencadenan la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Algunos tumores son particularmente dependientes de este proceso enzimático.

- *Erlotinib*: inhibidor de la actividad tirosin kinasa del EGFR, indicado en cáncer de pulmón no microcítico y en cáncer de páncreas junto a quimioterapia. Se observó diarrea en el 60% de los pacientes²⁷ obligando en algunos casos a reducir la dosis. Si la diarrea es grave o persistente, aparecen náuseas y anorexia o los vómitos asociados a deshidratación, el tratamiento debe ser interrumpido. En tratamiento concomitante con quimio o radioterapia, se produce una toxicidad sinérgica, limitante de la dosis en muchos estudios²⁸. Existe riesgo de perforación intestinal y hemorragias gastrointestinales que —en caso de manifestarse— obligan a suspender el tratamiento. En secundarios a deshidratación grave se ha observado hipopotasemia y fallo renal²⁹.
- *Gefitinib*: Mecanismo de acción similar al fármaco anterior, indicado en el cáncer de pulmón no microcítico. La diarrea es uno de los efectos más frecuentes, de similares características a la producida por erlotinib, aunque en menor porcentaje. Presentan de manera muy frecuente, anorexia, náuseas, vómitos y xerostomía, asociándose a otras reacciones de sequedad, principalmente cutáneas producidas por el fármaco³⁰. A nivel renal es frecuente la proteinuria. Al igual que en el erlo-

tinib, la administración junto a quimio o radioterapia incrementa la toxicidad³¹.

- *Imatinib*: Indicado en el tratamiento de distintos tipos de leucemia con cromosoma Ph+, síndrome mielodisplásico, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Son frecuentes las náuseas, vómitos, anorexia, disgeusia y dolor abdominal. La diarrea aparece en el 30% de los pacientes pero suele ser de carácter leve³². Produce retención de líquidos con formación de edemas y ascitis. Existe un riesgo aunque de baja frecuencia de hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hiponatremia³³. La hemorragia y úlceras digestivas (principalmente en pacientes diagnosticados de GIST), aftas orales, y alteración de la función renal, son otros de los efectos adversos observados con imatinib. Se han notificado casos de hipotiroidismo en tiroidectomizados en tratamiento sustitutivo con hormonas, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto de esta interacción, algunos autores sugieren que imatinib induce la glucuroniltransferasa, lo que incrementa el aclaramiento de las hormonas tiroideas, efecto que se acentúa en pacientes tiroidectomizados.
- *Dasatinib*: indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y en la leucemia linfoblástica aguda. Puede producir anorexia e hiperuricemia, y a nivel gastrointestinal, diarrea, vómitos y náuseas de forma muy frecuente³⁴. Se han descrito hemorragia gastrointestinal principalmente en pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento

previo con imatinib, colitis (incluyendo colitis neutropénica), gastritis, inflamación de la mucosa (incluyendo mucositis/estomatitis) y dispepsia.

- *Sunitinib*: Inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). Está indicado en el tratamiento de tumores malignos del GIST tras el fracaso La imatinib (por resistencia o intolerancia), en el CCR avanzado y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Los trastornos digestivos son muy frecuentes, aparecen en más del 10% de los pacientes: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, glosodinia ó estomatitis (30-40% de los pacientes)³⁵. La disgeusia —al igual que con sorafenib, imatinib, o pazopanib— puede deberse a la excreción del fármaco en saliva, y éste cambio en el gusto puede permanecer tras el aclaramiento del fármaco por alteración de las glándulas salivales³⁶. La diarrea es un efecto importante de todos los inhibidores del VEGFR, se presenta entre el 30 y el 79% de los pacientes, (3-17% de forma severa; grado 3-4). Otras reacciones adversas como hemorragia rectal, enfermedad del reflujo gastroesofágico y ulceración de la boca han sido descritas. La aparición de hipotiroidismo, como ocurría con imatinib es frecuente. Muy poco frecuente, pero relevante por su gravedad, es la aparición de perforación intestinal³⁷.
- *Sorafenib*: inhibidor del VEGF. Es un fármaco antiangiogénico indicado en CCR avanzado y hepatocelular. La aparición de alteraciones electrolíticas en estos pacientes es muy frecuente, principalmente hipofosfatemia (35-45% de los pacientes) sin una etiología conocida, hipocalcemia (12-27%) e hipopotasemia (5-10%). Menos frecuentemente aparecen hiponatremia y deshidratación. Diarrea, náuseas y vómitos son los trastornos gastrointestinales más habituales, aunque también se presentan estomatitis, dispepsia y disfagia, y en ciertos casos se han descrito perforaciones intestinales que obligan a suprimir el trata-

miento. En relación con la función renal, puede aparecer insuficiencia renal y proteinuria³⁸.

En los antiangiogénicos inhibidores de la tirosin kinasa como sorafenib, la incidencia de proteinuria de grado 3 o 4 es del 6,5% de los pacientes³⁹. También puede aparecer sarcopenia en el tratamiento con sorafenib.

- *Lapatinib*: Inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR, indicado en pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2. El 40% de los pacientes presentan anorexia, náuseas, vómitos, y diarrea⁴⁰. En el 50% de los casos en los que se produce diarrea, aparece durante los 6 primeros días de tratamiento, de forma moderada y autolimitada. En caso de diarrea severa, debemos interrumpir el tratamiento. Cuando el lapatinib se administra junto a quimioterapia oral, concretamente junto a capecitabina, se han descrito casos de dispepsia, estomatitis, estreñimiento y dolor abdominal⁴¹.
- *Pazopanib*: Inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y del VEGF. Es un fármaco antiangiogénico, indicado en pacientes con CCR y sarcoma de tejidos blandos. Los trastornos gastrointestinales aparecen de manera muy frecuente: diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, dispepsia, estomatitis, flatulencia y distensión abdominal. El 21% de los sujetos presenta disminución del apetito, y un 16% disgeusia. En menos del 10% de los casos se desarrolló hipotiroidismo, y las alteraciones electrolíticas fueron poco frecuentes (hipofosfatemia e hipomagnesemia)⁴². Se produjeron reacciones adversas graves en menos del 1% de los pacientes, como hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, rectal, bucal y esofágica, perforación del intestino grueso, fístula enterocutánea, hematemesis, hematoquecia, perforación de íleon, melenas y pancreatitis. También se produjo proteinuria en un 7% y edema en un 3% de los pacientes.

La figura 1 describe los distintos mecanismos de acción de los inhibidores de la tirosin kinasa.

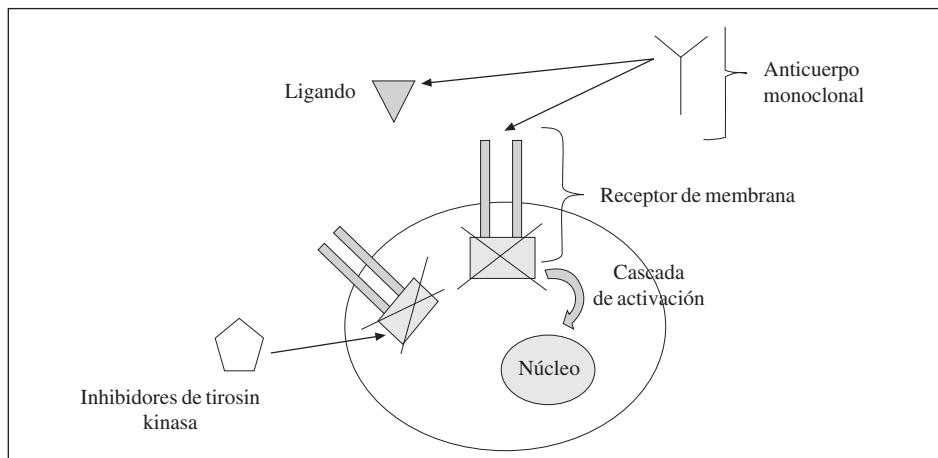


Fig. 1.—Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la tirosin kinasa en los receptores de membrana.

Inhibidores del mTOR (receptor de rapamicina en mamíferos)

Los inhibidores del mTOR, son fármacos que se unen a proteínas intracelulares, formando un complejo que antagoniza al receptor mTOR (receptor de rapamicina, proteína esencial que regula la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular en mamíferos).

- *Temsirolimus*: inhibidor selectivo del mTOR. Indicado en el tratamiento del CCR y linfoma de células del manto. Puede causar intolerancia a la glucosa, hiperglucemia —tanto en diabéticos como en no diabéticos— y diabetes mellitus. Los efectos adversos más frecuentes son hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito e hipopotasemia. Entre los frecuentes están la deshidratación, hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperlipemia. Los trastornos gastrointestinales (por lo general de carácter leve) se manifiestan como náuseas, diarrea, estomatitis, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y más frecuentemente hemorragias gastrointestinales y gastritis. En el linfoma de células del manto predominan la disfagia, distensión abdominal y estomatitis aftosa⁴³. La aparición de edemas y mucositis es muy frecuente. Lesiones severas en la mucosa oral han sido descritas en el 40% de los pacientes tratados con inhibidores de la mTOR²³, y la disgeusia, también con everolimus.
- *Everolimus*: inhibidor selectivo de mTOR. Indicado en CCR avanzado, tumor neuroendocrino pancreático y cáncer de mama avanzado en combinación. Los efectos adversos que se presentaron

con mayor frecuencia en los estudios pivotaes son hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y anorexia. De manera frecuente apareció diabetes mellitus, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, deshidratación y disgeusia a nivel de Sistema Nervioso Central⁴⁴. Los efectos adversos gastrointestinales fueron estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, vómitos y náuseas. Al igual que en el caso del temsirolimus, los efectos gastrointestinales severos son poco frecuentes como sequedad en la boca, dolor abdominal, dolor bucal, disfagia o/y dispepsia⁴⁵.

La figura 2 muestra los mecanismos de acción de los Inhibidores de mTOR.

La tabla II resume los principales fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de Inhibidores de Tirocinasa e Inhibidores de mTOR, así como sus indicaciones autorizadas.

Conclusiones

Como se ha reflejado en los puntos anteriores, los tratamientos biológicos tienen asociado un abigarrado cuadro de efectos metabólicos y nutricionales, a menudo coincidentes entre las diferentes familias. Actúan tanto sobre aparato digestivo, sistema endocrino, inmunitario y sistema nervioso central. En la tabla III se resume a modo de guía rápida los principales efectos con posible repercusión nutricional y metabólica, asociados a cada fármaco descrito. Se han separado, según interpretación de los autores, los efectos adversos en

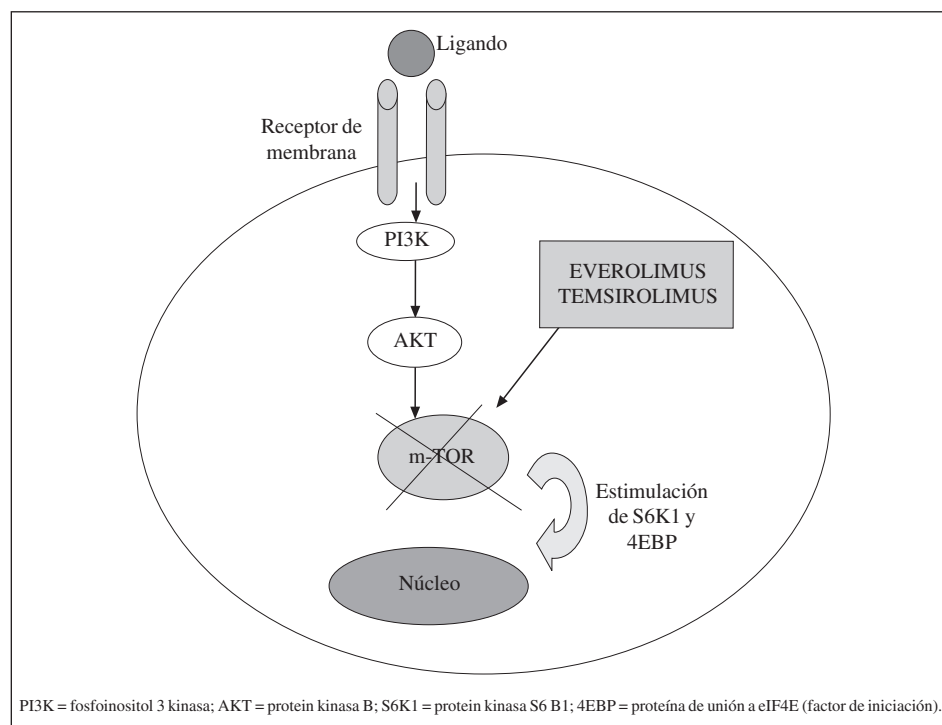


Fig. 2.—Mecanismos de acción de los inhibidores del mTOR antagonizando al receptor m-TOR.

Tabla II
Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de los inhibidores de tirosin kinasa y de los inhibidores del mTOR

<i>Inhibidores de tirosin kinasa</i>	<i>Indicaciones</i>
Dasatinib	Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda.
Erlotinib	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas
Gefitinib	Cáncer de pulmón no microcítico
Imatinib	Tumor del estroma gastrointestinal, Síndrome mielodisplásico
Sunitinib	Leucemias (Ph+) Tumores del estroma gastrointestinal, cáncer renal Tumor neuroendocrino pancreático
Sorafenib	Cáncer de riñón, cáncer de hígado
Lapatinib	Cáncer de mama
Pazopanib	Cáncer de riñón, Sarcoma

<i>Inhibidores del mTOR</i>	<i>Indicaciones</i>
Temsirolimus	Cáncer de riñón, Linfoma de células del manto
Everolimus	Cáncer de mama, cáncer neuroendocrino de páncreas Cáncer de riñón

Tabla III
Efectos nutricionales y metabólicos asociados más frecuentes según el tipo de tratamiento biológico

<i>Citoquinas</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
IFN alfa 2 A	1,2,3	Hipocalcemia
IFN alfa 2 B	1,2,3,4,7, mucositis	
Interleukina 2	1,2,3,4, mucositis, disfagia, dispepsia	Hiper glucemia, hiperpotasemia, hipo o hipercalcemia, DH

<i>Anticuerpos monoclonales</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
Rituximab	1,2,3,4,5, 6, 7, disfagia, estomatitis, dispepsia, perforación intestinal	Hiper glucemia, aumento de LDH, hipocalcemia, edemas
Trastruzumab	1,2, 3,4,5, pancreatitis, dispepsia, xerostomía	Edema periférico
Pertuzumab	2,4,5,6, estomatitis y dispepsia	
Cetuximab	Mucositis	Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia
Bevacizumab	2,4,5, 6, perforación intestinal, estomatitis, hemorragia rectal	Proteinuria
Panitumumab	2,4,5, estomatitis, hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico	Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiper glucemia, hipofosfatemia, DH
Ipilimumab	1,2,4,5,6, hemorragia, enterocolitis o perforación GI y enfermedad por reflujo	DH, hipopotasemia, insuficiencia renal, hipotiroidismo

<i>Inhibidores de tirosin kinasa</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
Dasatinib	1,2,4,5, mucositis, colitis, gastritis, hemorragia GI y dispepsia	Hiperuricemia
Erlotinib	4, perforación intestinal, hemorragia GI	
Gefitinib	1,2,4,5, xerostomía	Proteinuria
Imatinib	1,2,4,5, 7, disgeusia, hemorragia, úlceras digestivas y aftas orales.	Edemas, ascitis, hiperuricemia, hiper glucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de la función renal e hipotiroidismo en tiroidectomizados en tratamientos sustitutivos con hormonas
Sunitinib	1,2,4,5, 7, mucositis, glosodinia, disgeusia, hemorragia rectal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, aftas bucales, perforación intestinal	Hipotiroidismo
Sorafenib	2,4,5, mucositis, dispepsia, disfagia, perforación intestinal y sarcopenia	Hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, DH, proteinuria, insuficiencia renal
Lapatinib	1,2,4,	
Pazopanib	1,2,4,5, 7, mucositis, dispepsia, flatulencia y distensión abdominal, disgeusia, hemorragia GI, retroperitoneal, rectal, bucal y esofágica; perforación del intestino grueso, fístula enterocutánea, hematemesis, hematoquecia, perforación de ileon, melenas y pancreatitis.	Proteinuria y edemas, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo
Temsirolimus	1,2,4,5,6,7, mucositis, hemorragias GI, gastritis, disfagia, disgeusia distensión abdominal, estomatitis aftosa	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, DH, edemas
Everolimus	1, 2,4,5,7, mucositis, estomatitis, disfagia, dispepsia, xerostomía	Hiper glucemia, Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, DH, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia

1. Anorexia; 2. Náuseas; 3. Pérdida de Peso; 4. Diarrea; 5. Vómitos; 6. Estreñimiento; 7. Dolor abdominal; DH = Deshidratación, GI = Gastrointestinal.

nutricionales y metabólicos, siendo evidente que dicha división puede ser con frecuencia simbólica y arbitraria dado el solapamiento y la interconexión entre nutrición y metabolismo.

Las necesidades nutricionales en los pacientes oncológicos difieren en función del tipo de cáncer, el estadio de la enfermedad y de la terapia antineoplásica aplicada. Los efectos adversos a nivel nutricional y metabólico producidos, asociados a estos tratamientos representan un aspecto muy importante a tener en cuenta, ya que con frecuencia se efectúan en pacientes desnutridos o con riesgo de estarlo. La prevención de una situación de desgaste muscular y malnutrición tiene un gran interés clínico, debido al mal pronóstico que ello produce tanto en la supervivencia como en la respuesta del paciente. Con cada vez mayor asiduidad se les realiza una valoración y un diagnóstico nutricional teniendo en cuenta las complicaciones asociadas a las terapias clásicas (cirugía, quimioterapia y radioterapia). La incorporación de la terapia biológica al tratamiento del cáncer, ha mejorado el perfil de efectos adversos de la radioterapia y de la quimioterapia clásica en el paciente oncológico, puesto que constituyen un grupo de medicamentos con un mecanismo de acción más dirigido.

Existen recomendaciones y Guías de Sociedades Científicas (ESPEN⁸, ASPEN⁴⁶) que ofrecen pautas para el adecuado soporte nutricional en función tanto del estado nutricional, como de si el paciente recibe quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, no hay ninguna recomendación, ni observación con respecto al tratamiento o a las necesidades específicas en pacientes tratados con terapia biológica.

Conociendo los efectos asociados a estos nuevos tratamientos farmacológicos puede monitorizarse la posible aparición de efectos adversos sobre el estado nutricional y alteraciones metabólicas, previniendo y tratando en su caso los déficits aparecidos. Asimismo, pueden proponerse en guías nutricionales en las que se adopten y valoren no sólo los objetivos y resultados biomédicos, sino como proponen Koller y cols⁴⁷, un modelo de componentes múltiples en el que se incluyan también parámetros basados en la calidad de vida del paciente, razones económicas y criterios en la toma de decisiones médicas.

Referencias

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. La Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota Descriptiva, Febrero 2013. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
3. Inagaki J, Rodríguez V, Bodegy GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer*, 1974; 33 (2): 568-73.
4. Belda-Iniesta C, de Castro Carpeño J, Casado Sáenz E, González Barón M. Malnutrición y enfermedad neoplásica. En *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. Ed. Bristol-Myers Squibb. 2004. pp. 35-42.
5. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de las Penas R y cols. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24 (5): 801-4.
6. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (5): 1084-104.
7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412-23.
8. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59.
9. Fearon K, Strasser F, D Anker S, Bosaeus I, Buera E y cols. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
10. Jeejeebhoy K.N. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: Overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012 (15); 3: 213-19.
11. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972; 8 (2): 149-54.
12. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 3): 10-6.
13. Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* 1985; 55 (1) Suppl.: 273-8.
14. Urruticoechea A. Sociedad Española de Oncología Médica. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan>.
15. Cajaraville LG, Carreras LMJ, Massó LJ, Tamés LMJ. Oncología. En Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP14.pdf>. 1171-1126.
16. Interferón alfa 2B. Ficha técnica del Medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
17. Ficha técnica de Rituximab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
18. Ficha técnica de Trastuzumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
19. Ficha técnica de Pertuzumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
20. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV y cols. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1594-600.
21. Ficha técnica de Cetuximab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
22. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47 (6): 441-8.
23. Batchelor T, Shih HA, Carter BS. Management of recurrent malignant gliomas. In *UpToDate*, 2013.
24. Ficha técnica de Bevacizumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio

- de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
25. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (8): 1381-9.
 26. Ficha técnica de Panitumumab. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
 27. Krishnamurthi SS. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. In UptoDate, 2013. www.uptodate.com
 28. Messersmith WA, Laheru DA, Senzer NN y cols. Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib (OSI-774): early termination due to increased toxicities. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (19): 6522-7.
 29. Ficha técnica Erlotinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
 30. Ficha técnica de gefitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
 31. Czito BG, Willett CG, Bendell JC y cols. Increased toxicity with gefitinib, capecitabine, and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer: phase I trial results. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 656-62.
 32. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1637-47.
 33. Ficha técnica de imatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
 34. Ficha técnica Dasatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
 35. Negrin RS, Bedard JF, Toljanic JA. Oral toxicity associated with chemotherapy. In UptoDate, 2013.
 36. Bergdahl M, Bergdahl J. Perceived taste disturbance in adults: prevalence and association with oral and psychological factors and medication. *Clin Oral Invest* 2002; 6 (3): 145-9.
 37. Ficha técnica de sunitinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 38. Ficha técnica de sorafenib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 39. Izzedine H, Massard C, Spano JP y cols. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46 (2): 439-48.
 40. Moy LB, Goss PE. apatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12 (7): 756-65.
 41. Ficha técnica de lapatinib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 42. Ficha técnica de pazopanib. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 43. Ficha técnica temsirolimus. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 44. Ficha técnica everolimus. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [sede Web]. [Acceso 10 de Junio de 2013]. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 45. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S y cols. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372 (9637): 449-56.
 46. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 472-500.
 47. Koller M, Schütz T, Valentini L, Kopp I, Pichard C, Lochs H, for the Clinical Nutrition Guideline Group. Outcome models in clinical studies: Implications for designing and evaluating trials in clinical nutrition. *Clin Nutr* 2013; 32: 650-7.