

## Original

# Dosis bajas de acetato de megestrol aumentan el peso y mejoran la nutrición de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y pérdida de peso

Alberto Herrejón<sup>a,\*</sup>, Julio Palop<sup>a</sup>, Ignacio Inchaurrega<sup>a</sup>, Antonio López<sup>b</sup>, Celia Bañuls<sup>b</sup>, Antonio Hernández<sup>b</sup>, Rafael Blanquer<sup>a</sup>, Nuria Están<sup>c</sup> y Anna Anguera<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>c</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>d</sup>Departamento Médico. Rottapharm S.L., Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2010

Aceptado el 15 de febrero de 2011

On-line el 27 de abril de 2011

## Palabras clave:

Acetato de megestrol

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Pérdida de peso

Anorexia

Caquexia

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** La pérdida de peso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave indica mal pronóstico. El objetivo de este estudio es analizar la efectividad del acetato de megestrol (AM) como estimulante del apetito en estos pacientes.

**Pacientes y método:** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar el efecto de 320 mg/d de AM durante 8 semanas sobre parámetros nutricionales, funcionales, analíticos y de calidad de vida en 38 pacientes con EPOC grave e índice de masa corporal (IMC) < 21 kg/m<sup>2</sup>, o entre 21-25 kg/m<sup>2</sup> con pérdida involuntaria del 5% del peso en los últimos 3 meses.

**Resultados:** A las 8 semanas, el peso aumentó en el grupo AM (2,3 kg) respecto al control (0,1 kg) (p < 0,04). Mejoraron con AM de forma significativa el grosor del pliegue tricípital (p < 0,04), los valores de prealbúmina (p < 0,004), linfocitos (p < 0,0006), fracción 3 del complemento (C3) (p < 0,04), presión parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) (p < 0,007) y bicarbonato (p < 0,008). No mejoraron las escalas MRC y SGRQ, la distancia recorrida en 6 minutos (6MWT) ni el índice BODE. La interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tampoco se modificaron en el grupo AM, pero aumentó la leptina (p < 0,043). El AM mejoró la sensación de bienestar (p < 0,02) y el apetito (p < 0,008) frente al control. El índice de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos.

**Conclusiones:** El AM incrementa de forma segura el peso y el apetito en pacientes con EPOC grave y pérdida de peso. Mejora los parámetros gasométricos, nutricionales y la sensación de bienestar, pero no la función muscular respiratoria o la tolerancia al ejercicio.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Low doses of megestrol acetate increase weight and improve nutrition status in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and weight loss

## ABSTRACT

**Background and objective:** Weight loss in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prognostic bad factor. The objective of this study is to analyze the effectiveness of megestrol acetate (MA) to increase appetite of these patients.

**Patients and methods:** Randomized double blind placebo controlled trial to study the effect of 160 mg/bid of MA, for 8 weeks, on nutritional, functional, analytical and quality of life parameters, in 38 patients with severe COPD and body mass index (BMI) < 21 kg/m<sup>2</sup>, or between 21-25 with involuntary weight loss of 5% in the last 3 months.

**Results:** At 8 weeks, in the MA group the body weight increased (2.3 kg) with respect to the control group (0.1 kg) (p < 0.04). MA improved significantly the triceps skin-fold thickness (p < 0.04), prealbumin (p < 0.004), lymphocytes (p < 0.0006), C3 (p < 0.04), PCO<sub>2</sub> (p < 0.007) and bicarbonate levels (p < 0.008). MA did not increase the MRC and SGRQ scales, the distance of 6MWT nor BODE index. The IL-6 and TNF alpha levels were not modified in the MA group, but leptin did increase (p < 0.043). MA

## Keywords:

Megestrol acetate

Chronic obstructive pulmonary disease

Weight loss

Anorexia

Cachexia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: herrejon\_alb@gva.es (A. Herrejón).

improved the sense of wellbeing ( $p < 0.02$ ) and the appetite ( $p < 0.008$ ), compared to the control group. Adverse effects were similar in both groups.

**Conclusions:** MA safely increases the body weight and the appetite in severe COPD patients with weight loss. MA improves blood gases and nutritional parameters and the sense of wellbeing, but it does not improve the respiratory muscular function or exercise tolerance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología de alta prevalencia en la población adulta que causa una importante morbimortalidad y que origina un elevado coste socio-sanitario. Su clasificación, diagnóstico y tratamiento están recogidos y actualizados por la normativa nacional<sup>1</sup> e internacional (<http://www.goldcopd.org>). El pronóstico de la EPOC se ha asociado clásicamente a la edad y al valor inicial del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>). También el peso corporal, medido como índice de masa corporal (IMC), interviene sobre la supervivencia, pues un bajo IMC se asocia a un peor pronóstico. Esta relación es más estrecha en la EPOC grave<sup>2</sup>.

La asociación de bajo peso en la EPOC se ha identificado como perfil de riesgo que nos conduce a la práctica de una valoración multidimensional<sup>3</sup>. La pérdida de peso en estos pacientes puede estar provocada por una menor ingesta, un mayor trabajo respiratorio y la inflamación sistémica crónica. Se han propuesto intervenciones nutricionales en forma de dietas, o el uso de anabolizantes, solos o asociados a entrenamiento muscular, con resultados dispares<sup>4</sup>.

Aunque el soporte nutricional en la EPOC estable no parece mejorar las medidas antropométricas, la función pulmonar ni la capacidad de ejercicio<sup>5</sup>, una ganancia de peso mayor de 2 kg en 8 semanas es un significativo predictor de supervivencia para estos pacientes<sup>6</sup>.

El acetato de megestrol (AM) es un estimulante del apetito utilizado con éxito para tratar el síndrome de anorexia-caquexia asociado a neoplasias o al sida<sup>7</sup>. También posee un efecto orexígeno, con 2 pautas posológicas, en pacientes desnutridos con EPOC, pero los resultados clínicos no han sido concluyentes<sup>8,9</sup>. Por ello, se ha planteado realizar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar los efectos de 320 mg/d de AM durante 8 semanas sobre parámetros nutricionales, funcionales y clínicos en pacientes con EPOC grave y reducción ponderal.

## Pacientes y método

Se seleccionaron pacientes de 40 a 80 años, con EPOC estable (sin exacerbaciones) y un IMC  $< 21 \text{ kg/m}^2$ , o de 21 a  $25 \text{ kg/m}^2$  con pérdida de un 5% de su peso en los últimos 3 meses sin causa justificada. Los pacientes fueron reclutados en las consultas externas del Servicio de Neumología. Debían ser fumadores o exfumadores de más de 10 paquetes anuales y no modificar su hábito durante el estudio, tener una FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador  $< 50\%$  y un relación FEV<sub>1</sub>/FVC (volumen espiratorio forzado en un segundo/capacidad vital forzada)  $< 70$  y responder negativamente al broncodilatador ( $< 12\%$  y  $< 200 \text{ ml}$ ). Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades concurrentes que pudieran contribuir a la pérdida de peso, o que hubiesen recibido AM o  $> 10 \text{ mg/d}$  de corticoides orales en los 6 meses previos. En un estudio realizado en pacientes enfisematosos con bajo peso, la desviación estándar (DE) del IMC fue de unos  $2 \text{ kg/m}^2$  y en un reducido número de ellos mejoró 2 puntos su IMC con una dieta hipercalórica<sup>10</sup>. Tomando este dato como referencia, se calculó la muestra con un error  $\alpha =$

0,05 y una potencia  $\beta = 80\%$ . Calculando un 25% de pérdidas, el número total de pacientes a evaluar sería 40. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes del reclutamiento.

El estudio, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Dr. Peset con el número BO-EPOC-01[2005-005148-16], y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Identificador clínicos.gov: NCT00507949). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir durante 8 semanas 320 mg/d de AM por vía oral en forma de granulado, equivalentes a 2 sobres de 160 mg ( $n = 20$ ), o un placebo de idénticas características ( $n = 20$ ). La medicación del estudio fue preparada por Rottapharm S.L. Se realizaron 3 controles, al inicio del estudio y a las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento. El esquema del estudio se describe en la figura 1.

Se tomó como variable primaria el cambio en el peso corporal. Fueron variables secundarias las siguientes: nutricionales y antropométricas: IMC, agua corporal, masa magra, masa grasa (por bioimpedancia), pliegue tricípital (mediante lipocalibrador Holtain), circunferencia del brazo utilizando una cinta flexible y escala *Mini Nutritional Assessment* (MNA)<sup>11</sup>. Respecto a las pruebas de función pulmonar, se realizaron medidas espirométricas siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society*<sup>12</sup> (Vmax Spectra of SensorMedics, Yorba Linda, CA), de acuerdo con la normativa SEPAR (disponible en: <http://www.separ.es>); se determinaron los volúmenes pulmonares estáticos mediante un pletismógrafo de cuerpo entero con volumen constante (Vmax V62J, SensorMedics); se midió la difusión de monóxido de carbono (CO) con el método de la respiración única; se determinaron las presiones respiratorias máximas (presión inspiratoria a nivel de volumen residual y espiratoria a capacidad pulmonar total) con un procedimiento clásico descrito por Black y Hyatt<sup>13</sup>; fuerza de agarre; distancia recorrida en 6 minutos (6MWT)<sup>14</sup>; gasometría (Radiometer ABL-520, Copenhague, Dinamarca). Los valores previstos de las pruebas de función pulmonar se calcularon utilizando el *European Community for Steel and Coal*<sup>15</sup>. Respecto a los parámetros bioquímicos, se determinaron: prealbúmina, albúmina, fracción 3 del complemento (C3), linfocitos, leptina, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6) - ambos por el método de inmunoenzimático-, cortisol basal (8 h de la mañana), testosterona total. Se utilizaron los siguientes cuestionarios: *Medical Council Research (MCR) dyspnea scale*<sup>16</sup>, Índice de Disnea Basal y Transicional de Mahler<sup>17</sup>, Índice BODE<sup>18</sup>, Cuestionario de calidad de vida de SGRQ<sup>19</sup>, Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg<sup>20</sup>, sensación de bienestar<sup>21</sup> mediante un cuestionario de nueve preguntas relacionadas con el apetito y la imagen corporal. Respecto a la seguridad, se realizaron determinaciones de testosterona y cortisol plasmáticos al inicio y al final del estudio, registro de acontecimientos adversos (AA) en las semanas 4 y 8, además de exploración física en todas las visitas.

## Análisis estadístico

Se utilizó el programa *Statistical Analysis System* versión 9.1.3 sobre la población por intención de tratar (ITT), que comprendió aquellos pacientes con criterios de inclusión y exclusión, medidas

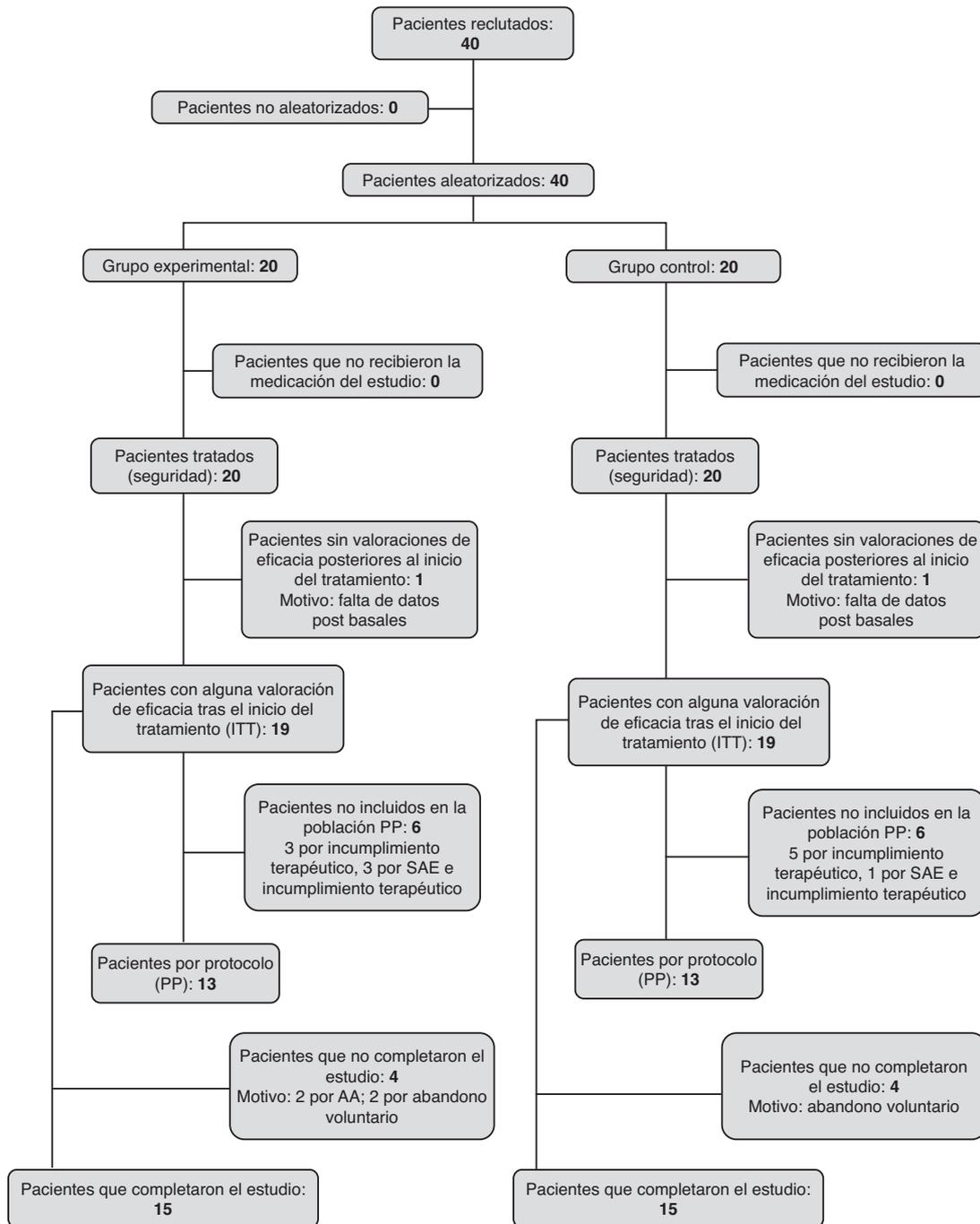


Figura 1. Desarrollo del protocolo. Descripción de los pacientes incluidos y excluidos en los grupos experimental y de control.

basales de eficacia y, al menos, una evaluación de eficacia posbasal. Las variables continuas se describieron como media con su DE si eran de distribución normal. Las variables asimétricas o que vulneraban los supuestos de normalidad se mostraron como medianas con percentiles 25-75%. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba de la Chi al cuadrado, aplicando la prueba exacta de Fisher en caso necesario. En el análisis comparativo se aplicó la t de Student para datos apareados si las muestras eran normales, o la prueba T de Wilcoxon en caso contrario. Para comparar más de dos muestras se empleó ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis. En la comparación de dos proporciones con datos apareados se usó la prueba de McNemar. La relación entre la variable principal y las secundarias se estudió por medio del coeficiente de correlación de

Pearson, en caso de distribución normal. En caso contrario, se utilizó el coeficiente de correlación ordinal de Spearman. Se realizó una regresión lineal múltiple, por el sistema de pasos sucesivos, para eliminar los factores de confusión entre las variables de eficacia relacionadas.

### Resultados

De los 40 pacientes reclutados, 2 fueron retirados del estudio por ausencia de datos de seguimiento, participando 38 en el análisis de eficacia. Un 55% eran fumadores activos. La comorbilidad era variada, destacando, por su frecuencia, la coexistencia de depresión (34%) y el síndrome de apnea del sueño (29%). Había un 25% de pacientes con EPOC muy grave y un 22% tenía insuficiencia

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes (I)

Variable	Acetato de megestrol (n = 19)	Placebo (n = 19)
<b>Pacientes evaluados</b>		
Varones (%)	95	95
Mujeres (%)	5	5
Edad (años)	62 (11)	66 (10)
FVC (%)	90,2 (16,2)	81,7 (18,0)
FEV <sub>1</sub> (%)	35,6 (7,4)	33,3 (7,0)
FEV <sub>1</sub> /FVC	31,7 (6,4)	33,3 (9,4)
PIM (%)	66,9 (40,4)	69,6 (42,1)
PEM (%)	71,0 (43,1)	72,0 (41,7)
pH	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	70,9 (10,3)	66,5 (11,2)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,4 (6,1)	45,1 (6,1)
Bicarbonato (mmol/l)	26,7 (2,5)	27,5 (2,9)
Saturación O <sub>2</sub> (%)	92,1 (3,6)	90,5 (4,3)
6MWT (m)	403,0 (92,8)	355,7 (122,8)
Índice BODE	4,2 (1,8)	5,3 (1,9)

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC: capacidad vital forzada; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PEM: presión espiratoria máxima; PIM: presión inspiratoria máxima; 6MWT: distancia recorrida en 6 minutos.

Los valores se presentan como media y desviación estándar (DE).

respiratoria crónica. En la medicación habitual destacaba un 76% de tratamiento con tiotropio, un 68% de tratamiento combinado con corticoides inhalados y broncodilatadores de larga duración y un 16% de teofilinas. El perfil de los pacientes era de tipo enfisema pulmonar con una KCO media (DE) del 64 (20) % y un RV del 168 (47) %. Las características basales de los pacientes se describen en las tablas 1 y 2. No hubo diferencias iniciales entre ambos grupos.

En la visita basal se evaluó el estado nutricional de los pacientes, que obtuvieron un valor medio de 21,84 (2,59) puntos en la escala MNA. En la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg, la puntuación media basal fue de 3,68 (2,58) puntos para depresión y 3,45 (2,47) puntos para ansiedad. Un 30% de los pacientes estaban por encima del punto de corte para ansiedad y el 67% puntuaban por encima del valor de corte para depresión. La puntuación media del índice BODE fue de 4,78 (1,87) y la puntuación global media de SGRQ de 45,68 (16,96), siendo el dominio de síntomas de 44,66 (22,75) puntos, la actividad de 61,20 (19,08) puntos y el impacto de 31,92 (17,04) puntos. El valor medio de disnea según MCR fue de 1,77 (1,19) puntos y la puntuación total del índice de Mahler de 5,83 (2,26).

**Tabla 2**  
Características basales de los pacientes (II)

Variable	Acetato de megestrol (n = 19)	Placebo (n = 19)
Peso corporal (kg)	55,7 (8,7)	54,3(9,5)
IMC	20,0 (2,1)	19,4 (2,5)
Pliegue cutáneo tricipital (mm)	7,8 (3,0)	8,2 (2,7)
Circunferencia brazo (cm)	21,7 (2,8)	21,7 (2,6)
Masa magra (kg)	40,1 (7,4)	38,2 (8,5)
Masa grasa (kg)	15,9 (3,2)	16,5 (5,5)
% de agua corporal	38,5 (4,2)	37,8 (4,4)
Prealbúmina (mg/dl)	22,1 (5,5)	20,9 (5,39)
Albúmina (g/dl)	4,1 (0,6)	4,0 (0,4)
C3 (mg/dL)	116,2 (23,7)	122,6 (24,2)
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /l)	2.086,8 (799,2)	1.998,9 (550,9)
Leptina (ng/ml)	4,1 (4,3)	4,2 (4,6)
IL-6 (pg/ml)	8,0 (4,3)	13,1 (12,6)
TNF-alfa (pg/ml)	2,0 (1,5)	2,2 (1,8)
Proteína C reactiva (mg/l)	9,0 (2,3)	23,3 (38,9)

Los valores se presentan como media y desviación estándar (DE).

C3: fracción 3 del complemento; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa.

**Tabla 3**  
Principales diferencias a las 8 semanas del tratamiento

Diferencias	Megestrol	Control	p
Leptina (ng/ml)	5,4	0,14	0,043
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	-4,5	0,08	0,007
Bicarbonato (mmol/L)	-2,3	0,03	0,008
6MM (metros)	-57	28	0,0002
Disnea (MCRm)	0,5	-0,1	0,05
BODE	1	-0,2	0,02
Actividad (SGRQ)	8,8	-0,4	0,03
Peso (kg)	2,3	0,1	0,04
Pliegue tricipital (mm)	0,8	-0,1	0,04
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /L)	742	-97	0,0006
C3 (mg/dl)	7,5	-9,5	0,04
Prealbúmina (mg/dl)	4	-1,6	0,004
Cortisol (ug/dl)	-9,8	-0,3	0,0001
Testosterona (mg/mL)	-5,5	-0,3	0,002

PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; C3: fracción 3 del complemento.

Transcurridas 8 semanas, el peso había aumentado 2,3 kg en los pacientes tratados con AM y 0,1 kg en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,04$ ). Esta ganancia de peso en el grupo AM se acompañó de un aumento significativo del grosor del pliegue tricipital (+0,8 frente a -0,1 mm;  $p < 0,04$ ) y de los valores de prealbúmina (+4 frente a -1,6 mg/dl;  $p < 0,004$ ), C3 (+7,5 frente a -9,5 mg/dl;  $p < 0,04$ ) y linfocitos en sangre (742 10<sup>9</sup>/L frente a -97 10<sup>9</sup>/L;  $p < 0,0006$ ). Los valores de leptina aumentaron en el grupo AM (5,45 frente a 0,14 ng/ml,  $p < 0,024$ ), pero no se modificaron los de IL-6 y TNF-alfa. La relación entre el incremento de peso y los valores de prealbúmina ( $p < 0,0502$ ) y leptina ( $p < 0,0559$ ) rozaba la significación estadística. Hubo una correlación significativa entre actividad y variación de peso ( $p < 0,04$ ).

A las 8 semanas, los resultados gasométricos habían mejorado en el grupo AM en comparación con placebo, con una disminución significativa de la PCO<sub>2</sub> (-4,54 frente a 0,08 mmHg,  $p < 0,007$ ) y del bicarbonato (-2,27 frente a 0,03 mmol/L,  $p < 0,008$ ). En cambio, el AM no mejoró la distancia 6MWT (-57 m con AM frente a 28 m con placebo,  $p < 0,0002$ ) ni obtuvo resultados favorables en la escala MCR, el índice BODE y la escala de actividad del cuestionario SGRQ. Los volúmenes y las capacidades pulmonares no se modificaron. Las principales diferencias a las 8 semanas del estudio se muestran en la tabla 3.

Al final, se obtuvo una mejor valoración subjetiva del estado de bienestar de los pacientes en el grupo experimental (media de 2,5 [1,6]), significativa en comparación con el grupo control (media de 0,9 [1,6]) ( $p < 0,02$ ). El apetito mejoró también con AM frente a placebo ( $p < 0,008$ ). La comparación por ítems se describe en la tabla 4. El análisis de regresión mostró que los cambios en la prueba 6MWT se debían en gran medida a las modificaciones en los valores de testosterona (explicaba el 43% de su varianza, unido a la subescala actividad, el 58%).

Once pacientes del grupo AM y 7 del grupo placebo experimentaron AA leves. Ningún AA grave estuvo relacionado con el tratamiento (3 en el grupo AM y 1 en el grupo placebo). No hubo casos de insuficiencia suprarrenal ni de impotencia durante el tratamiento con AM, a pesar de haber disminuido los valores de cortisol (-9,8 frente a -0,3 µg/dl,  $p < 0,0001$ ) y testosterona (-5,5 frente a -0,3 mg/mL,  $p < 0,002$ ) en estos pacientes.

## Discusión

Alrededor de un 25% de los pacientes con EPOC desarrollarán caquexia, que se asocia a un 50% de reducción en la mediana de supervivencia. Los mecanismos patogénicos involucrados son el desbalance energético, la atrofia difusa, la hipoxia tisular, la inflamación sistémica y la insuficiencia hormonal anabólica<sup>22</sup>.

**Tabla 4**  
Sensación global de bienestar

Ítems	AM (n = 19)	Placebo (n = 19)	p
¿Nota que el cambio en el peso ha tenido repercusión en su salud?	2 (0 a 5)	0 (-5 a 4)	0,019
¿Está más o menos conforme con su peso desde que comenzó el tratamiento?	4 (-2 a 5)	1 (-5 a 5)	0,250
¿Su apariencia ha cambiado con el tratamiento?	1 (0 a 5)	0 (-5 a 5)	0,062
¿Sus familiares o amigos han notado que su apariencia ha cambiado con el tratamiento?	3 (0 a 5)	0 (-5 a 5)	0,027
¿Ha mejorado su apetito con el tratamiento?	4 (0 a 5)	0,5 (-3 a 5)	0,008
¿Disfruta comiendo más o menos que antes del tratamiento?	4 (0 a 5)	0 (0 a 5)	0,010
¿Con el tratamiento se siente mejor o peor?	2,5 (0 a 5)	0 (0 a 5)	0,146
¿Piensa que el tratamiento ha sido beneficioso para Vd.?	4 (0 a 5)	1,5 (-5 a 5)	0,007
¿Desde que inició el tratamiento su calidad de vida es mejor o peor?	0,5 (0 a 5)	0 (0 a 5)	0,603

AM: acetato de megestrol.

Valores expresados como media y desviación estándar (DE).

Se ha intentado mejorar el pronóstico de los pacientes con EPOC y bajo peso mediante la administración de hormona de crecimiento recombinante humana, intervenciones dietéticas, o esteroides anabolizantes. En la EPOC asociada a bajo peso, el AM ha demostrado su eficacia en dos estudios<sup>8,9</sup>, con resultados dispares. Por un lado, en una dosis de 160 mg/d durante 2 semanas, mejoró el peso, el valor de proteínas hemáticas, las presiones respiratorias máximas y la distancia 6MWT<sup>9</sup>. Sin embargo, en dosis de 800 mg/d durante 8 semanas, aunque mejoró también el peso corporal, los valores gasométricos y la imagen corporal del paciente, no mejoró la función pulmonar respiratoria ni la tolerancia al ejercicio<sup>8</sup>.

En este estudio se ha conseguido con 320 mg/d de AM una ganancia de peso de 2,3 kg a las 8 semanas, incremento que tiene significación pronóstica<sup>6</sup>. Este aumento de peso se traduce en una mejor sensación de bienestar.

La ganancia de peso se ha repartido por igual entre la masa magra, grasa y el agua corporal y se ha asociado a un aumento del pliegue tricípital, sugestivo de incremento de grasa, y a una elevación de la prealbúmina, indicativo de mejoría anabólica. En pacientes con cáncer, el incremento de peso se consigue a expensas de la masa grasa y del agua corporal total<sup>23</sup>. Para conseguir un incremento preferente en la masa magra, se plantean tratamientos con esteroides anabolizantes. El uso combinado de esteroides anabolizantes y AM en estos pacientes podría aumentar la masa magra y la fuerza muscular y, asociada a un incremento dietético, mantener la mejoría del peso durante tiempo.

En nuestro estudio se han mejorado parámetros nutricionales como la prealbúmina, e inmunológicos, como el recuento de linfocitos, ambos de indudable valor pronóstico. La prealbúmina, una globulina sintetizada en el hígado, tiene una vida media corta, de 2 días, lo que la convierte en el marcador idóneo para detectar cambios nutricionales agudos. Estos hallazgos se han descrito previamente<sup>9</sup>, pero no siempre se consiguen<sup>8</sup>. La C3 es un parámetro nutricional importante que favorece la respuesta inmune, por lo que el incremento encontrado se considera positivo. La función pulmonar no ha experimentado cambios.

En pacientes con caquexia tumoral, el AM en dosis entre 160-1.600 mg/d posee un efecto orexígeno dosis-dependiente, siendo la dosis óptima de 800 mg/d<sup>24</sup>, aunque según un metaanálisis son las dosis iguales o inferiores a 240 mg/d las que obtienen un efecto favorable<sup>25</sup>. En este estudio se han obtenido resultados favorables con 320 mg/d. Aunque 160 mg/d pueden ser efectivos en pacientes con EPOC<sup>9</sup>, el incremento de la dosis mejora la respuesta, de lo que se deduce que con 320 mg/d se puedan conseguir mejores resultados. Además, se minimizan los posibles riesgos derivados de la administración de dosis más altas.

El uso de progestágenos en la EPOC se ha indicado como estimulante respiratorio al comprobarse que el AM incrementa de forma significativa los valores de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) en vigilia y reduce los de presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>)<sup>26</sup>. En el presente estudio, el beneficio ha sido especialmente marcado en los valores de PaCO<sub>2</sub>, circunstancia

importante en los pacientes con EPOC grave debido a su elevado riesgo de presentar insuficiencia respiratoria.

El mecanismo de acción del AM no está bien establecido. La pérdida de peso está asociada al aumento de TNF-alfa<sup>27</sup>, dado que se ha observado que la producción endógena de citocinas puede producir anorexia. Parece existir también una relación entre la leptina y las citocinas inflamatorias, influyendo a través del neuropéptido Y en la regulación del apetito. En este estudio, el incremento de peso observado en los pacientes tratados con AM no lleva consigo un cambio en los valores de TNF-alfa e IL-6, pero sí aumentan los valores de leptina.

La leptina, una proteína segregada principalmente por los adipocitos, desempeña un importante papel en la regulación del peso corporal. Se ha observado que los valores circulantes de leptina son significativamente inferiores en los pacientes con EPOC y bajo peso que en los individuos que tienen normopeso<sup>28</sup>. La leptina circulante es independiente del sistema TNF-alfa y se correlaciona con el IMC y el porcentaje de grasa corporal, de forma similar a lo comprobado en el presente estudio, en el que el aumento de peso llevaba asociado un aumento de los valores de leptina. Al parecer, el aumento de la leptina es más una consecuencia de dicha ganancia de peso que su causa.

Al ser un derivado progestágeno, el AM posee un efecto sobre los receptores de progesterona, con el potencial riesgo de trombosis que ello conlleva, y sobre los receptores glucocorticoides. Por un lado, puede comportarse como agonista y producir hiperglucemia, y por otro, antagonizar el efecto glucocorticoide endógeno y originar insuficiencia suprarrenal, que se puede producir durante el tratamiento o al suspender el mismo<sup>29</sup>.

El tratamiento con AM se asocia a una disminución de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y del cortisol séricos, aunque la insuficiencia suprarrenal es rara debido a que el AM tiene aproximadamente la mitad de afinidad sobre el receptor glucocorticoide que la dexametasona y el doble de afinidad que el cortisol, con lo que se evita que la supresión suprarrenal se transforme en insuficiencia<sup>30</sup>. En este estudio, con una escasa exposición al AM (320 mg/d), el descenso de los valores de cortisol y testosterona no se acompañó de insuficiencia suprarrenal ni de impotencia. Tampoco se observaron casos de hiperglucemia, trombosis, ni síndrome de Cushing, por lo que la pauta empleada es segura. La incidencia de AA fue similar al grupo placebo, con un discreto aumento de las exacerbaciones de EPOC en el grupo AM de difícil explicación patogénica.

La mejoría en el peso, gasometría, parámetros bioquímicos y en la percepción de bienestar no se asoció a una mejoría de la disnea, la actividad física ni la calidad de vida, que empeoraron en los cuestionarios MCR y SGRQ y la prueba 6MWT. Esto indica que la intervención nutricional debe ir acompañada de otras medidas terapéuticas que corrijan estas alteraciones. Estos resultados coinciden parcialmente con los observados en el ensayo clínico de Weisberg et al<sup>8</sup> en pacientes con EPOC, que experimentaron un descenso significativo en la 6MWT tras el tratamiento con AM. Los

mecanismos propuestos para justificar estos resultados son: 1) el aumento de peso conseguido con AM podría incrementar las demandas metabólicas para cualquier tipo de esfuerzo; 2) la estimulación de la ventilación podría disminuir la reserva respiratoria en un determinado nivel de ejercicio; y 3) el descenso en los valores de testosterona relacionado con el tratamiento podría inducir un cierto grado de debilidad muscular. En el presente estudio, hay una relación entre la disminución de los valores de testosterona y la distancia recorrida.

En nuestro ensayo clínico se observó un discreto aumento de las exacerbaciones de EPOC en el grupo de AM respecto al grupo control, de difícil explicación patogénica. Se puede justificar esta propensión a las exacerbaciones como un efecto producido por una mayor inactividad física, consecuencia del incremento en la disnea y de la menor tolerancia al esfuerzo.

Se ha comprobado que existe una frecuente asociación entre depresión y EPOC<sup>31</sup>. Este hecho coincide con lo observado en este estudio. Aunque mejoró el apetito de los pacientes y su sensación de bienestar, eso no se tradujo en una mejoría en su calidad de vida.

En la EPOC, los anabolizantes mejoran los parámetros nutricionales, pero no aumentan la tolerancia al ejercicio<sup>32</sup>. Sin embargo, la rehabilitación respiratoria y, concretamente, el entrenamiento muscular, mejora con un nivel de evidencia A la disnea, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo<sup>33</sup>, que son las variables que no han alcanzado en este estudio los objetivos esperados.

Se concluye que AM (320 mg/d) es efectivo y seguro para aumentar el peso y mejorar el apetito y la imagen corporal de los pacientes con EPOC grave y pérdida ponderal. Esta mejoría se extiende a los parámetros bioquímicos y gasométricos. La intervención debe ir acompañada de otras medidas para mejorar la capacidad de esfuerzo, la disnea y la calidad de vida.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado con una beca de 6.000 euros de la Sociedad Valenciana de Neumología.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. María Luisa Tamarit su apoyo en la revisión y preparación del manuscrito y a los diplomados en enfermería Vicente Abella, María Asunción Martínez y Carmen Sempere la realización de las pruebas funcionales respiratorias.

Los autores agradecen también a Rottapharm S.L. por proporcionarles la medicación del estudio y por su apoyo técnico y logístico.

## Bibliografía

- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí À, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1856-61.
- Torres JP, Casanova C. Nuevos métodos de evaluación de la EPOC: un cambio necesario. Med Clin Monogr (Barc). 2011;12:7-12.
- King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thor Soc. 2008;5:519-23.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. Chest. 2000;117:672-8.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1791-7.
- Pascual López A, Roqué Figuls M, Urrútia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. J Pain Symptom Manage. 2004;27:360-9.
- Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. Chest. 2002;121:1070-8.
- Qin X, Cai Y, Xu Q. Observation on therapeutic effect of megestrol acetate on patients with chronic obstructive pulmonary disease at remission stage. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 1996;35:466-70.
- González E, Herrejón A, Inchaurreaga I, Morillas C, Royo R, Hernández A, et al. Efecto de la dieta en pacientes con enfisema. Arch Bronconeumol. 2001;37 Suppl1:13-4.
- Bleda MJ, Bolibar I, Parés R, Salvà A. Reliability of the mini nutritional assessment (MNA) in institutionalized elderly people. J Nutr Health Aging. 2002;6:134-7.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1107-1136.
- Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis. 1969;99:696-702.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-117.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5-40.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581-6.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest. 1984;85:751-8.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
- Jones P, Quirk FH, Baverstock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis. 1992;145:1321-7.
- Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. BMJ. 1988;297:897-9.
- Oster MH, Enders SR, Samuels SJ, Cone LA, Hooton TM, Browder HP, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. Ann Intern Med. 1994;121:400-8.
- Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31:492-501.
- Berenstein EG, Ortiz Z. Acetato de megestrol para el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Loprinzi CL, Bernath AM, Schaid DJ, Malliard JA, Athmann LM, Michalak JC, et al. Phase III evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. Oncology. 1994;51 Suppl1:2-7.
- Ruiz-García V, Juan O, Pérez S, Peiró R, Ramón N, Rosero MA, et al. Acetato de Megestrol: una revisión sistemática de su utilidad clínica para la ganancia de peso en los enfermos con neoplasia y caquexia. Med Clin (Barc). 2002;119:166-70.
- Dolly FR, Block AJ. Medroxyprogesterone acetate and COPD. Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. Chest. 1983;84:394-8.
- Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:1453-5.
- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1215-9.
- Yeh SS, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. Int J Nanomedicine. 2006;1:411-6.
- Bodenner DL, Medhi M, Evans WJ, Sullivan DH, Liu H, Lambert CP. Effects of megestrol acetate on pituitary function and end-organ hormone secretion: a post hoc analysis of serum samples from a 12-week study in healthy older men. Am J Geriatric Pharmacother. 2005;3:160-7.
- Ng T, Niti M, Fones C, Yap KB, Tan W. Co-morbid association of depression and COPD: a population-based study. Respir Med. 2009;103:895-901.
- Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. Chest. 1998;114:19-28.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.