

Efectos del cisplatino sobre la masa muscular en personas con cáncer de pulmón. Revisión de la literatura.

Relationship between Cisplatin and Weight Loss and Muscle Mass Loss in Lung Cancer Patients: A Literature Review.

Luis Ignacio Vela-Ortiz^{1,a}, Laura Tapasco-Velásquez^{1,a}, Camilo Morales-Jiménez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Fisioterapeuta, Profesional del Deporte y Actividad Física, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Camilo Morales Jiménez
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2896-7278>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: cmjimenez@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 03 de junio de 2024.
ACEPTADO: 17 de enero de 2025.

RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con aproximadamente 2.2 millones de casos nuevos y 1.8 millones de muertes en 2020. En el tratamiento de esta enfermedad, el cisplatino es considerado un agente quimioterapéutico de primera línea, destacándose por su efectividad en reducir la carga tumoral. Sin embargo, estudios recientes han revelado que este medicamento puede tener efectos adversos significativos en el tejido muscular, provocando pérdida de peso y mayor riesgo de comorbilidades. En esta revisión de la literatura nosotros encontramos que el cisplatino genera pérdida de masa muscular a través de diferentes mecanismos como: 1. Anorexia; 2. Daño de mucosa gastrointestinal; 3. Incremento de las vías de degradación proteica muscular; 4. Disminución de la síntesis de proteínas musculares; y 5. Reducción de la cantidad de mitocondrias y capilares musculares. Por lo que esta revisión de la literatura concluimos que el cisplatino es capaz de causar disfunción a nivel de músculo esquelético mediante diversos mecanismos, lo que finalmente conduce a los pacientes con CP a sarcopenia o caquexia, provocando en ellos debilidad muscular y menor calidad de vida.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, quimioterapia, cisplatino, caquexia, anorexia, sarcopenia.

ABSTRACT

Lung cancer (LC) represents one of the main causes of cancer mortality worldwide, with approximately 2.2 million new cases and 1.8 million deaths in 2020. In the treatment of this disease, cisplatin is considered a first-line chemotherapeutic agent, standing out for its effectiveness in reducing tumor burden. However, recent studies have revealed that this drug can have significant adverse effects on muscle tissue, causing weight loss and increased risk of comorbidities. In this literature review, we found that cisplatin causes loss of muscle mass through different mechanisms such as: 1. Anorexia; 2. Gastrointestinal mucosal damage; 3. Increase in muscle protein degradation pathways; 4. Decrease in muscle protein synthesis; and 5. Reduction in the number of mitochondria and muscle capillaries. From this review of the literature we conclude that cisplatin is capable of causing dysfunction at the level of skeletal muscle through various mechanisms, which ultimately leads to sarcopenia or cachexia in patients with CP, causing muscle weakness and a lower quality of life.

Key words: Lung cancer, chemotherapy, cisplatin, cachexia, anorexia, sarcopenia.

Vela-Ortiz LI, Tapasco-Velásquez L, Morales-Jiménez C. Efectos del cisplatino sobre la masa muscular en personas con cáncer de pulmón. Revisión de la Literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(1):58-70.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es una enfermedad muy agresiva y de alta prevalencia en todo el mundo, con un estimado de 2,2 millones de casos nuevos y 1,8 millones de muertes en 2020.¹ A nivel mundial, el CP es la principal causa de mortalidad por cáncer en los hombres y es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, solo por detrás del cáncer de mama.¹ Los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de este cáncer varían considerablemente según las diferentes regiones del mundo, pero el tabaquismo es una de las principales causas, ya que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón entre 10 y 30 veces, existiendo una relación proporcional entre el número de cigarrillos y el número de años fumados y el riesgo de malignidad, pero se ha determinado que factores ambientales y de estilo de vida pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, esto incluye la exposición a combustibles de biomasa, exposiciones ocupacionales y contaminación.²

Desde el punto de vista histológico, la clasificación del CP es fundamental para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se distinguen dos tipos principales: el CP de células pequeñas y el CP de células no pequeñas (CPCNP). Este último representa más del 85% de todos los casos diagnosticados y se subdivide en diferentes patrones histológicos, siendo el adenocarcinoma el subtipo más frecuente, representando el 40% de los casos, seguido por el carcinoma de células escamosas con un 25%. Esta distinción histológica es crucial ya que determina las estrategias terapéuticas y el pronóstico de los pacientes.^{3,4}

La mortalidad por cáncer de pulmón en los Estados Unidos actualmente ocupa casi un cuarto de todas las muertes por cáncer y a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, la prevalencia y la mortalidad del CP han aumentado.⁵ Según datos de GLOBOCAN, en Colombia en el año 2023 el CP fue la cuarta causa más común de mortalidad en hombres y la quinta en mujeres.² Además, cada año se presenta en Colombia 6876 casos incidentes de CP y ocupó el segundo lugar en mortalidad general por cáncer en ambos sexos, y fue la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres de 1994 a 2013.^{2,6,7}

En pacientes con CP, la pérdida muscular relacionada con la edad, denominada sarcopenia, puede acelerarse por muchos factores, incluido un mayor estado inflamatorio y una amplia gama de agentes relacionados con el tratamiento, siendo la quimioterapia un elemento importante.⁸ Se ha reportado cuatro causas principales para el desarrollo de pérdida muscular durante la quimioterapia, estas incluyen de manera individual o combinada:⁸

- Ingesta reducida de alimentos con reducción de vitamina D, ácidos grasos omega-3 y proteínas.
- Actividad física reducida.
- Efecto directo de la quimioterapia en los músculos.

- Malabsorción secundaria a mucositis o relacionada con el tratamiento insuficiencia pancreática.

Hoy en día, una gran cantidad de estudios retrospectivos han demostrado que la pérdida de masa muscular y sarcopenia se asocian con un amplio rango de desenlaces negativos y disminución de la supervivencia, como lo son la disminución de la funcionalidad, discapacidad, fragilidad, morbilidad, mala calidad de vida y depresión en pacientes con cáncer de pulmón,⁸ los cuales se asocian con varias implicaciones de pronóstico negativo.⁹ Además de la sarcopenia en los pacientes con CP se ha reportado caquexia, un síndrome de deterioro progresivo que provoca la pérdida de músculo esquelético y grasa (10). La caquexia es asociada a enfermedades crónicas como el cáncer, la insuficiencia cardíaca crónica, la insuficiencia renal crónica y las enfermedades autoinmunes, y aunque depende de varios factores, se calcula que cerca del 80 % de las personas con cáncer avanzado tienen caquexia.¹⁰

Actualmente se considera que la caquexia por cáncer es una afección causada por anomalías metabólicas, inmunológicas y neurológicas en lugar de meras anomalías nutricionales y aunque la quimioterapia es un tratamiento estándar para el cáncer, conlleva efectos secundarios significativos.¹¹ En particular, ciertos agentes como quimioterapéuticos, incluidos la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo (5-FU), el cisplatino, carboplatino y el metotrexato pueden inducir caquexia, empeorando la calidad de vida del paciente y los resultados del tratamiento.^{12,13} La quimioterapia basada en platino es considerada la terapia estándar de primera línea para la gran mayoría de los pacientes con CP.¹⁴ A pesar de que esta puede ser eficaz en el tratamiento, la toxicidad inducida por la quimioterapia es común y puede llevar a la interrupción del tratamiento o a la hospitalización.⁹ Además, varios estudios, en diferentes tipos de cánceres, han demostrado que la disminución de músculo esquelético conlleva un riesgo significativo de toxicidades relacionadas con la quimioterapia. Una explicación podría ser la farmacocinética alterada porque los fármacos hidrófilos, como los agentes de platino, se distribuyen principalmente en la masa corporal magra, de la cual el músculo esquelético es el mayor contribuyente.¹⁵ En consecuencia, se ha planteado la hipótesis que los pacientes con disminución del músculo esquelético tendrán niveles sanguíneos más altos de agentes quimioterapéuticos, lo que resultará en un mayor riesgo de toxicidad inducida por la quimioterapia,⁹ que conlleva un deterioro significativo en el estado funcional de los pacientes, el bienestar psicológico y la calidad de vida global.¹⁶

Recientemente, la pérdida de masa muscular se identificó como un nuevo predictor potencial de morbilidad y mortalidad tras la cirugía de cánceres.¹⁷ La pérdida de masa muscular puede ser un factor predictivo de malos resultados en pacientes con CP sometidos a tratamiento. El 50% de los pacientes con CP, próstata o colon se ven afectados por caquexia por cáncer, a pesar de muchos

estudios recientes, el mecanismo subyacente de la sarcopenia y la caquexia inducida por la quimioterapia todavía se encuentra en estudio, y esta disfunción puede persistir durante años después del tratamiento.¹⁸ En un estudio donde se examinaron los efectos del cisplatino, demostraron que la quimioterapia puede promover la caquexia al activar un proceso de atrofia muscular, en un modelo de caquexia en ratones e informaron que, aunque el cisplatino puede reducir de manera significativa la carga tumoral, también puede promover la atrofia muscular mediante la activación de vías de degradación de proteínas.¹²

MATERIALES Y MÉTODOS

Teniendo en cuenta que el tratamiento con cisplatino en pacientes con CP es la primera línea de tratamiento y que la pérdida de músculo es un predictor de morbilidad y mortalidad, esta revisión realizó una búsqueda de literatura para determinar los efectos que tiene el cisplatino en la masa muscular en los pacientes con CP en las bases de datos Pubmed, Scielo y Google Scholar, en los cuales se usaron como términos de búsqueda: “cisplatino and sarcopenia”; “cisplatino and caquexia”; “cisplatino and anorexia”; “cisplatino and absorción de alimentos” en donde se incluyeron artículos en idiomas inglés y español publicados desde el año 2000.

RESULTADOS

Cisplatino puede causar anorexia que conlleva a reducción de la masa muscular

El cisplatino también conocido cis-diaminodicloroplatino (II), es un agente quimioterapéutico a base de platino de primera generación ampliamente utilizado para tratar cánceres sólidos, como el de pulmón, desde su aprobación por parte de la Comisión de Alimentos y Administración de Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 1978.¹⁹⁻²¹ Sin embargo, junto con su notable efecto antitumoral, el cisplatino también puede inducir varios efectos secundarios como trastornos gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos y anorexia clínicamente importantes, ya que pueden provocar la interrupción del tratamiento debido a una ingesta dietética reducida y un metabolismo anormal.²²⁻²⁵ Entre ellos, la anorexia es particularmente importante, ya que se ha informado que aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer sufren de anorexia después de los tratamientos de quimioterapia.²⁶⁻²⁸ La anorexia es una pérdida de apetito, incluida la aparición de saciedad temprana, lo que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos, pérdida de masa muscular y una menor calidad de vida. Además, cuando estos síntomas se vuelven crónicos, se produce una pérdida de grasa y músculo, lo que a menudo conduce a caquexia.²⁹

Aunque el mecanismo de la pérdida de apetito inducida por la quimioterapia no se comprende completamente, los trastornos

gastrointestinales agudos relacionados con el cisplatino implican la secreción de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) de las células enterocromafines.³⁰ La serotonina (5-HT) y sus receptores participan en varias funciones fisiológicas y patológicas del tracto gastrointestinal, incluida la motilidad, la secreción y el mantenimiento del peso.³¹ En el cerebro, la 5-HT se sintetiza en el rafe dorsal y mediano e inerva la mayoría de las regiones del cerebro relacionadas con la regulación de la alimentación, incluidos el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala y la corteza frontal.³² En la periferia, la 5-HT se secreta principalmente en el tracto gastrointestinal, especialmente en los gránulos secretadores de las células enterocromafines. Se sabe que los trastornos gastrointestinales ocurren cuando las células enterocromafines liberan grandes cantidades de 5-HT y se unen a los receptores 5-HT.³³ También se ha demostrado que la pérdida de apetito está estrechamente relacionada con la 5-HT y sus receptores, ya que la ingesta de alimentos se reduce significativamente después de la inyección intraperitoneal de 5-HT.^{29,34} En un estudio de Takeda *et al*, una única inyección intraperitoneal de cisplatino indujo una disminución en la ingesta de alimentos durante seis horas en ratas; sin embargo, la administración de antagonistas de los receptores 5-HT 2B o 5-HT 2C (ip) atenuó la disminución en la ingesta de alimentos, lo que indica que la activación de los receptores 5-HT juega un papel importante en el desarrollo de la anorexia inducida por cisplatino.²⁹

Tanto en investigación clínica como básica han demostrado que el cisplatino no solo afecta las concentraciones de 5-HT, sino además la dinámica de la grelina.³⁵ La grelina es una hormona de secreción predominantemente gástrica que ocupa un sitio primordial en la regulación de la saciedad, el peso corporal y los procesos fisiopatológicos en torno a estos elementos.³⁶ La grelina es una hormona que regula el apetito, los niveles circulantes de esta hormona aumentan durante el ayuno e inducen hambre y la secreción de hormona de crecimiento (GH).^{37,38} Algunos informes han demostrado que, en humanos, las concentraciones plasmáticas de grelina disminuyeron durante la quimioterapia basada en cisplatino.^{39,40} En estudios con animales, se demostró que el tratamiento con cisplatino disminuyó los niveles plasmáticos de grelina acilada en ratas.^{33,41} La administración intraperitoneal de 5-HT o cisplatino disminuyó los niveles plasmáticos de grelina acilada de manera dosis dependiente, además de disminuir la ingesta de alimentos durante 24 horas.³³

Además, los niveles reducidos de grelina acilada en plasma y la ingesta de alimentos durante 24 horas después del tratamiento con cisplatino podrían recuperarse completamente mediante el tratamiento con antagonistas del receptor 5-HT 2B/2C. La disminución de la ingesta de alimentos en ratas tratadas con cisplatino podría recuperarse mediante el tratamiento con grelina exógena. Esto demostró que los niveles escasos de grelina acilada en plasma, reducidos a través de las actividades del receptor 5-HT

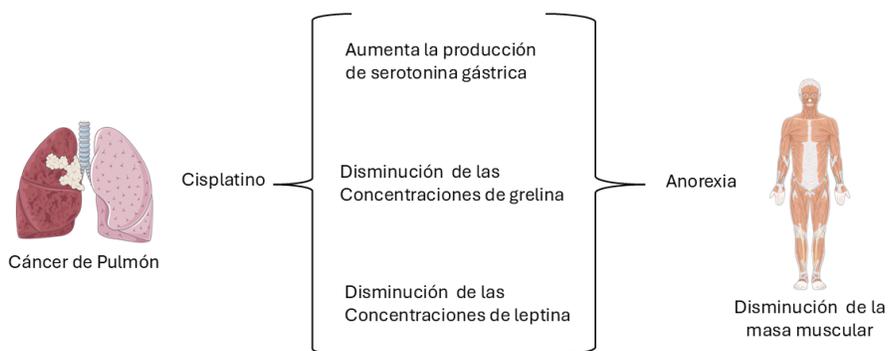


Figura 1. Efectos del cisplatino sobre diferentes hormonas y la generación de anorexia, con sus efectos en la reducción de la masa muscular.

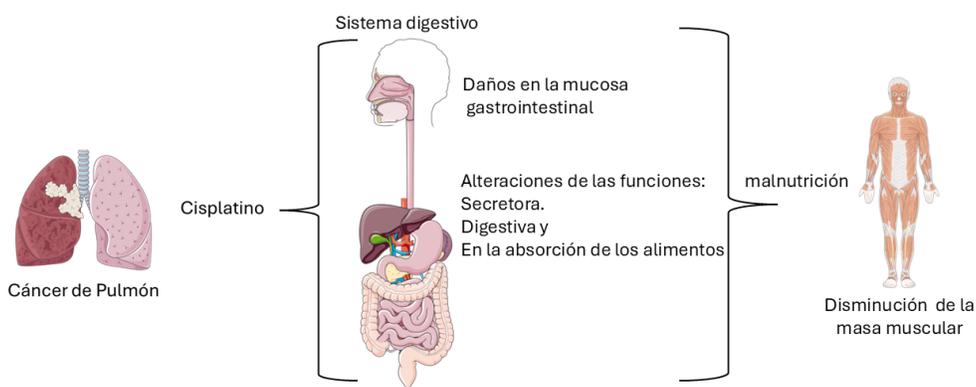


Figura 2. Efectos del cisplatino sobre el sistema digestivo y sus efectos en la malnutrición de los pacientes de CP, con sus efectos en la reducción de la masa muscular.

2B/2C desempeñan un papel importante en la anorexia inducida por cisplatino.³³ Curiosamente, aunque los niveles plasmáticos de grelina acilada se recuperaron a sus niveles iniciales 24 horas después del tratamiento con cisplatino en ratas, la disminución de la secreción de grelina en el hipotálamo persistió incluso 24 h después del tratamiento, lo que resultó en una fase tardía de disminución de la ingesta de alimentos causada por el cisplatino.⁴¹ Esto sugirió que la dinámica central de la grelina juega un papel importante en la regulación de las conductas alimentarias.³⁵

Por otro lado, se ha encontrado que la leptina descubierta en 1994 ha ganado mucha atención en las regulaciones alimentarias y en el posible efecto que pueda tener la quimioterapia. Aunque su papel en la anorexia inducida por la quimioterapia aún no está claro, se considera un indicador de la gravedad del trastorno, ya que se ha informado que los niveles séricos de leptina son bajos en humanos y roedores por anorexia.^{28,42} En un estudio de Woo *et al*,⁴³ 8mg/kg de cisplatino redujeron significativamente los niveles

de leptina sérica y grasa en ratones.²⁹ La leptina, es una hormona secretada predominantemente por el tejido adiposo, modula la ingesta de alimentos y el equilibrio energético.⁴⁴ A menudo se observan niveles bajos de leptina en pacientes con cáncer con anorexia,^{42,45} lo que sugiere que los niveles equilibrados de leptina pueden ser cruciales en la prevención de la anorexia.⁴³ Por lo que podríamos resumir, que el cisplatino por tres vías diferentes como son, el aumento de 5-HT y las disminuciones de grelina y leptina puede conducir anorexia con sus efectos en la reducción en la masa muscular (Figura 1).

Cisplatino daña la mucosa gastrointestinal provocando malabsorción de los alimentos provocando una disminución de la masa muscular.

El cisplatino causa daños en la mucosa gastrointestinal a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado y colon), aunque en el colon las lesiones de la mucosa aparecen

Efectos del cisplatino sobre la masa muscular

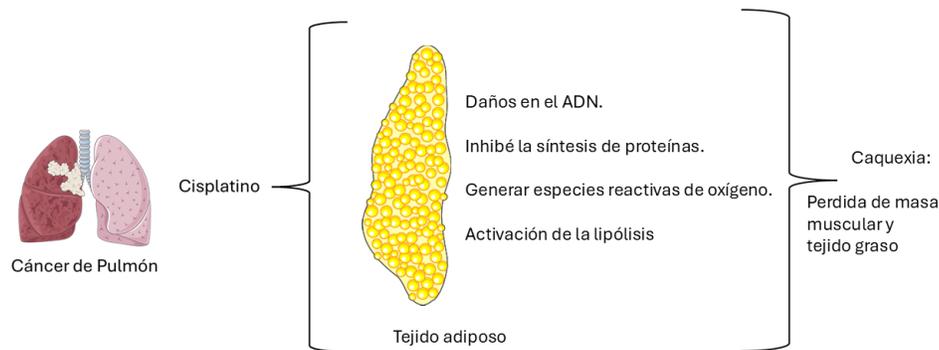


Figura 3. Efectos del cisplatino sobre el tejido adiposo y su efecto sobre la caquexia.

más tarde y son menos graves.⁴⁶ Se observan alteraciones en la morfología, la cinética y en las funciones secretora, digestiva y en la absorción de nutrientes.⁴⁶ El daño de la mucosa tras una única inyección de cisplatino puede persistir hasta 10 días. La gravedad del daño de la mucosa a lo largo del tracto gastrointestinal depende de la dosis. El daño de la mucosa con inflamación, disfunción digestiva, alteración del equilibrio hídrico y electrolítico son responsables de deshidratación, malnutrición y cambios en la consistencia de las heces.⁴⁷ Sin embargo, a un aumento inicial del tránsito gastrointestinal, asociado a la inflamación intestinal aguda, le sigue una ralentización del tránsito. Estudios recientes han demostrado que el cisplatino puede causar alteraciones morfológicas y funcionales en las neuronas entéricas de forma dosis-dependiente.⁴⁸ Se sugirió que la pérdida parcial de neuronas entéricas y células gliales⁴⁹ era responsable de la reducción de la motilidad intestinal.⁴⁶ Estas condiciones a nivel del sistema gástrico provocan una reducción en la ingesta de alimentos y además, una reducción de la absorción de los componentes nutricionales de los alimentos, lo que provoca una reducción de la masa corporal^{46,48,49} (Figura 2).

El Cisplatino no solo reduce el tejido muscular esquelético, sino además reduce el tejido adiposo

En los pacientes con CP se ha reportado caquexia, un síndrome de deterioro progresivo que provoca la pérdida de músculo esquelético y grasa.¹⁰ La grasa corporal juega un papel importante en la homeostasis energética y en la regulación del peso corporal.⁵⁰

El agotamiento de las reservas de grasa corporal se asocia con una reducción de la calidad de vida en pacientes con cáncer y una supervivencia más corta independientemente del índice de masa corporal.^{50,51} El tejido adiposo influye en la secreción de hormonas, adipocinas, citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, enzimas y ácidos grasos libres que, desempeñan un papel crítico

en la angiogénesis tumoral, la proliferación celular, la supervivencia celular y la metástasis.⁵² Además, El tejido adiposo influye en las actividades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, y especialmente de los medicamentos lipofílicos.⁵³ Se ha asociado la pérdida de tejido adiposo durante el tratamiento con quimioterapia con una peor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad, independientemente del régimen de quimioterapia.⁵⁴ Además, solo la pérdida de tejido adiposo se asoció con una peor supervivencia global al compararla con pacientes sin pérdida y con pérdida de músculo y tejido adiposo.⁵⁵ La reducción del tamaño del tumor y los efectos secundarios de la quimioterapia como la falta de apetito (disminución de la ingesta de alimentos), náuseas y vómitos también son síntomas que podrían estar asociados con la depleción de tejido adiposo.⁵⁶

A diferencia de la mayoría de los tipos de malignidades, estudios recientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y carcinoma de células renales han documentado un pronóstico favorable en pacientes obesos en comparación con pacientes de peso normal o bajo, lo que se denomina paradoja de la obesidad.⁵⁷

El cisplatino puede causar daños en el ADN, inhibir la síntesis de proteínas, generar especies reactivas de oxígeno, provocar inflamación y apoptosis en células normales, lo que causa efectos secundarios como la pérdida de grasa, lo que limita su uso. Se ha sugerido que el cisplatino eleva la lipólisis y la oxidación de grasas, además de alterar la lipogénesis y la deposición de lípidos en ratones.⁵⁸ La mejora de este efecto secundario aumentaría la tolerancia al cisplatino y la calidad de vida.⁵⁹ En un artículo original, se reportó que, a nivel histológico, se evidencia un aumento en la fibrosis del tejido adiposo subcutáneo después del tratamiento con doxorubicina.⁶⁰ Además, hay consenso en la literatura en que el tamaño de los adipocitos disminuye durante el tratamiento con doxorubicina, cisplatino e irinotecán combinada con 5-FU.⁶¹

Se ha encontrado que el tratamiento con cisplatino activa la ruta lipolítica, que es la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos libres dentro de las células, en estudios en ratones se reportó un aumento de la fosforilación de la lipasa hormono sensible (HSL) en el tejido adiposo subcutáneo, que es la enzima reguladora del proceso de lipólisis.⁶² Este aumento de la HSL fosforilada (P-HSL) está asociado con una mayor expresión de la proteína 4 de unión a ácidos grasos (AP2), que activa HSL y facilita la transferencia de ácidos grasos en los adipocitos. Esto sugiere que el cisplatino influye en la lipólisis y el metabolismo de los ácidos grasos, lo que tiene implicaciones en el músculo esquelético, dado que la disponibilidad de ácidos grasos es crucial para la energía muscular.⁶² Algunos estudios han encontrado que el estado de obesidad antes del tratamiento estaba asociado con un efecto protector sobre la mortalidad,⁶³ mientras que otros estudios indicaron que dicha asociación podría estar afectada por muchos otros factores como el estilo de vida de los pacientes.^{64,65} Sin embargo, ha sido reportado que la utilización de cisplatino conlleva a la reducción del tejido adiposo que junto con la reducción de la masa muscular llevan al proceso de caquexia (Figura 3).

El Cisplatino reduce la masa muscular afectando varios procesos celulares

El mecanismo de acción del cisplatino se ha asociado con su habilidad de formar un enlace cruzado con las bases de Purina del ADN, interfiriendo con los mecanismos de reparación del ADN, causando daño y en consecuencia induciendo apoptosis en las células cancerosas.¹⁹

La administración de cisplatino a ratas sanas puede reproducir algunas de las alteraciones típicas de la caquexia por cáncer, como la pérdida de peso corporal, la remodelación del tejido adiposo, el desgaste del músculo esquelético y la debilidad.^{66,67} Se ha reportado que los mecanismos moleculares que controlan la masa muscular en la quimioterapia y el cáncer comparten características comunes con la fisiopatología de las distrofias musculares, las cuales provocan reducción de la masa muscular y debilidad.^{66,67} El modelo animal utilizado habitualmente para estudiar las alteraciones específicamente asociadas a la quimioterapia y para probar nuevas terapias contra la caquexia es la rata o el ratón tratados intraperitonealmente con cisplatino (1-3 mg/kg) durante 3-4 días consecutivos para inducir pérdida de peso sin sobretoxicidad.⁶⁸⁻⁷² El peso corporal y la ingesta de alimentos de estos animales se reducen significativamente tras la administración de cisplatino. En particular, los pesos corporales finales de los animales tratados con cisplatino muestran una reducción de alrededor del 30%.⁶⁸⁻⁷³

La masa muscular depende del equilibrio entre las vías de síntesis y la degradación de proteínas, lo que garantiza la renovación fisiológica de las proteínas musculares, se ha reportado que la administración de cisplatino en pacientes con cáncer son la debilidad

muscular y la fatiga debidas principalmente a la disminución de la masa muscular esquelética.⁷⁴ Esta debilidad está asociada a un incremento de la activación de las vías de degradación inducida por el cisplatino, principalmente se ha medido activación de la vía ubiquitina-proteasoma y el incremento de la autofagia, pero, además, se reportó una reducción de la vía de síntesis proteica promovida por el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1)/PI3K/Akt/mTOR.^{73,75} La proteólisis dependiente de ubiquitina es el principal mecanismo para el aumento de la degradación de la proteína muscular en la caquexia por cáncer.⁷⁶ Los animales tratados con cisplatino desarrollan una importante atrofia y debilidad muscular seguida de un aumento de la expresión de los sistemas ubiquitina ligasas MAFbx/atrogin-1 y MuRF-1.⁷⁰⁻⁷² Esta activación se debe en parte a la desfosforilación del factor transcripcional Forkhead boxO (FoxO3a),⁷⁷ que a su vez está regulado por el mediador Akt, el cual regula la vía de la autofagia contribuyendo a la degradación de las proteínas musculares, promoviendo finalmente la atrofia.⁷⁸ En un estudio se encontró que la restricción dietaría aumentó los niveles de ARNm de MAFbx y MURF1, sin embargo, estos niveles aumentaron aún más con la administración del cisplatino.⁷⁰

El mantenimiento del músculo esquelético adulto depende de la capacidad de las miofibras multinucleadas para crecer y regenerarse, dos marcadores importantes de regeneración son la expresión de MyoD y miogenina, y sus expresiones dependen de los niveles de fosforilación de Akt, p38, miostatina (Mstn) y TNF- α los cuales son modificados por el cisplatino, provocando una reducción de su expresión y disminución de la reparación muscular, lo que lleva a una reducción de la masa muscular.⁷⁸ También se ha propuesto que la degradación catabólica de las proteínas musculares observada por quimioterapia entre ellos el cisplatino, es debido al aumento de la expresión y activación del factor nuclear prototípico kappa de cadena ligera (NF- κ B);⁷⁹ Este factor puede provocar atrofia muscular al activar la expresión de varias proteínas y mediadores inflamatorios implicados en la vía ubiquitina-proteasoma, así como al reducir la expresión de MyoD y miogenina asociado a la regeneración de las fibras musculares esqueléticas atrofiadas.⁸⁰

Sarcopenia asociada al cisplatino

La sarcopenia se define como masa muscular baja con fuerza muscular reducida o rendimiento físico reducido en relación con los estándares de la población.⁸¹

Hay cinco causas principales de sarcopenia durante la quimioterapia:⁸²

1. La ingesta deficiente de alimentos con reducción de vitamina D.
2. Reducción de la ingesta de ácidos grasos omega 3 y proteínas.

Efectos del cisplatino sobre la masa muscular

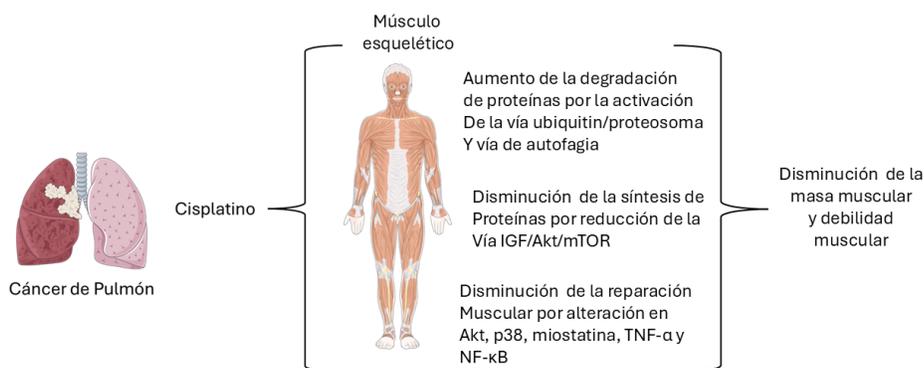


Figura 4. Efectos del cisplatino sobre el músculo esquelético y su efecto sobre su estructura y función.

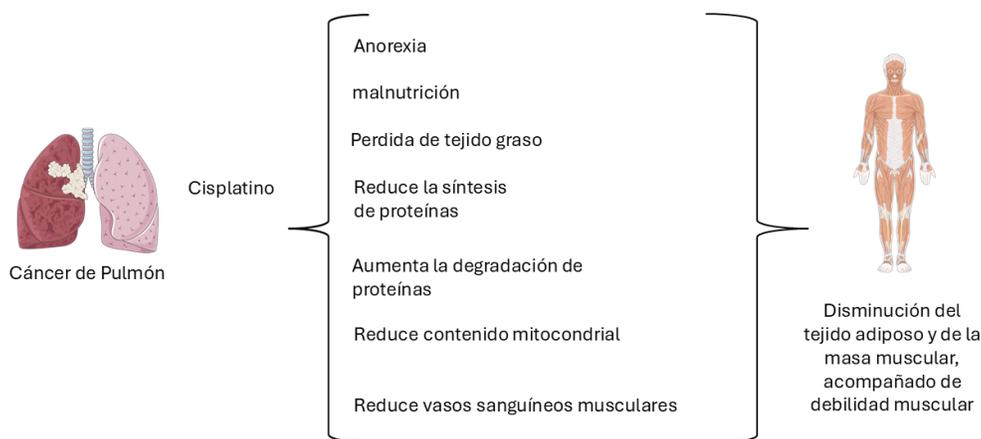


Figura 5. Efectos del cisplatino sobre los pacientes con CP que provocan la pérdida de la masa muscular y grasa acompañado con la pérdida de la fuerza muscular.

3. Reducción de la actividad física secundaria a la fatiga.
4. Un efecto directo de la quimioterapia sobre el músculo.
5. Malabsorción secundaria a mucositis o insuficiencia pancreática relacionada con el tratamiento.

Como se ha revisado previamente el cisplatino provoca pérdida muscular directa mediante la activación del factor de transcripción NF kappa B, que regula positivamente la ubiquitina y los proteosomas, aumenta la proteólisis y las citocinas inflamatorias (IL-1beta, IL6 y TNF alfa), lo que aumenta las ligasas E3 (atrogina-1) y aumenta la unión a proteínas de ubiquitina para la proteólisis.⁸³ El TNF alfa acelera el catabolismo, la disfunción contráctil de los músculos y altera la miogénesis, lo que provoca debilidad muscular.^{84,85} El cisplatino regula negativamente la enzima de Akt, una proteína serina-treonina cinasa que que participan en varios procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular a través de la activación de mTOR, una proteína quinasa

que regula la proliferación, el metabolismo y la diferenciación celular.⁸⁶ Además, se ha reportado que la quimioterapia induce estrés oxidativo y aumenta las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el músculo esquelético lo que puede provocar pérdidas de la función.^{86,87} Otra ruta reportada a nivel muscular es a través del factor de crecimiento transformante (TGF), el cual aumenta con la quimioterapia, este factor regula la miostatina, esta se expresa de forma casi exclusiva en el músculo esquelético donde actúa de forma autocrina/paracrina al inhibir el desarrollo muscular, por lo que su aumento genera incrementos del catabolismo muscular.^{86,88}

La quimioterapia causa disminución de la función muscular por daño mitocondrial que reduce el citocromo C necesario para la fosforilación oxidativa y el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1alfa), un coactivador transcripcional de proteínas que regula el metabolismo energético, la biogénesis de las mitocondrias y el tipo de fibra

muscular,⁸⁹ además se reportó que la quimioterapia provoca una reducción de la microvasculatura muscular que a su vez repercute en la generación de energía y en la función muscular.^{90,91}

En un estudio se demostró el impacto de la sarcopenia en el pronóstico en pacientes masculinos con cáncer de pulmón de células pequeñas,⁹² en donde la sarcopenia fue un predictor significativo de una supervivencia libre de progresión más corta; La supervivencia general (SG) también tendió a ser más corta en pacientes sarcopénicos que en pacientes no sarcopénicos.⁹²

Actualmente, hay poca evidencia de que la sarcopenia en sí esté relacionada con una mala respuesta a la quimioterapia.⁹² Por el contrario, Fabbro *et al.*,⁹³ informaron que la tasa de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable fue significativamente mayor en pacientes sarcopénicos,⁹³ lo que puede resultar de una mayor exposición al fármaco causada por alteraciones asociadas a la sarcopenia en la distribución, el metabolismo y la eliminación de los agentes anticancerígenos.⁹⁴ Sin embargo, una mayor exposición al fármaco en pacientes sarcopénicos se correlacionaría con una mayor toxicidad de la quimioterapia, lo que provocaría un cese temprano del tratamiento y una recaída temprana.⁹⁵⁻⁹⁷ Por lo que el efecto directo del cisplatino sobre el músculo esquelético afecta varias vías importantes en el mantenimiento de la masa muscular, provocando su disminución y provocando debilidad (Figura 4).

DISCUSIÓN

Anorexia inducida por Cisplatino

El cisplatino también conocido cis-diaminodicloroplatino (II), es un agente quimioterapéutico a base de platino de primera generación ampliamente utilizado para tratar cánceres sólidos, como el de pulmón.¹⁹⁻²¹ No obstante, junto con su notable efecto antitumoral, también puede inducir diarrea, náuseas, vómitos y anorexia pudiendo provocar la interrupción del tratamiento debido a una ingesta dietética reducida y un metabolismo anormal.²²⁻²⁵

La anorexia es pérdida de apetito, incluida la aparición de saciedad temprana, lo que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos, pérdida de peso corporal y una menor calidad de vida. Además, cuando estos síntomas se vuelven crónicos, ocasiona pérdida de grasa y músculo, lo que a menudo conduce a caquexia.²⁹ El cisplatino aumenta la producción de serotonina gástrica (5-HT) y los trastornos gastrointestinales ocurren cuando las células enterocromafines liberan grandes cantidades de 5-HT y se unen a los receptores 5-HT³³ (Figura 1). Además, se ha evidenciado pérdida de apetito y reducción significativa de ingesta de alimentos después de una inyección intraperitoneal de 5-HT a niveles gástricos.^{29,34} Por otro lado, el cisplatino disminuye las concentraciones de grelina (Figura 1). Esta hormona estimula

de manera muy intensa la ingesta de alimento y la secreción de hormona de crecimiento (GH) y se correlaciona de manera inversa con el peso corporal.³⁶ Estudios han demostrado que, en humanos y animales, las concentraciones plasmáticas de grelina disminuyeron durante la quimioterapia basada en cisplatino y estas reducciones son dosis dependiente.^{33,41-43} Así como la administración intraperitoneal de cisplatino disminuyó los niveles plasmáticos de grelina además de disminuir la ingesta de alimentos, como reduce las concentraciones de leptina, hormona secretada predominantemente por el tejido adiposo, y que modula la ingesta de alimentos y el equilibrio energético (Figura 1).^{33,44} Se ha informado que los niveles séricos de leptina son bajos en humanos y roedores por anorexia.^{28,42} En un estudio de Woo *et al.*,⁴³ 8 mg/kg de cisplatino redujeron significativamente los niveles de leptina sérica y grasa en ratones,²⁹ sugiriendo que los niveles equilibrados de leptina pueden ser cruciales en la prevención de la anorexia.⁴³

Otro factor relevante en la anorexia en los pacientes que utilizan cisplatino es causado por daños en la mucosa gastrointestinal⁴⁶ (Figura 2). Se observan alteraciones en la morfología, la cinética y en las funciones secretora, digestiva y en la absorción de nutrientes.⁴⁶ Siendo responsables de deshidratación, malnutrición y cambios en la consistencia de las heces.⁴⁷ Así como la pérdida parcial de neuronas entéricas y células gliales,⁴⁹ reduciendo la motilidad intestinal.⁴⁶ La administración intraperitoneal de antagonistas de los receptores 5-HT 2B o 5-HT 2C atenuó la disminución en la ingesta de alimentos.²⁹ Así como la disminución de la ingesta de alimentos en ratas tratadas con cisplatino podría recuperarse mediante el tratamiento con grelina exógena.³³ En un estudio, se encontró que *Sip-jeon-dea-bo-tang* (SJDBT) prevenía la disminución de la ingesta de alimentos y el peso corporal inducida por el cisplatino en ratones a través de la regulación de la producción de leptina e IL-6 mediada por JAK1/STAT3 en el tejido adiposo de los ratones y que además el SJDBT regulaba varias citocinas y hormonas involucradas en el apetito, incluyendo IL-6, la proteína quimioatrayente de monocitos-1, el péptido YY y el péptido similar al glucagón-1, y mejoraba la anemia inducida por el cáncer.⁴³ Por todas estas vías, el cisplatino lleva anorexia a los pacientes con CP lo que podría llevar a una reducción del peso corporal como una disminución de la fuerza muscular (Figura 5).

Cisplatino altera la lipólisis en el tejido adiposo

También el tejido adiposo se ve reducido, la grasa corporal juega un papel importante en la homeostasis energética y la regulación del peso corporal.⁵⁰ El agotamiento de las reservas de grasa corporal se asocia con una reducción de la calidad de vida en pacientes con cáncer y una supervivencia más corta independientemente del índice de masa corporal.^{50,51} El cisplatino puede causar daños en el ADN, inhibir la síntesis de proteínas, generar especies reactivas del oxígeno, provocar inflamación y apoptosis en células normales, lo que causa efectos secundarios como la pérdida de grasa,

lo que limita su uso. Se ha reportado que el cisplatino eleva la lipólisis y la oxidación de grasas, además de alterar la lipogénesis y la deposición de lípidos en ratones, lo que puede conducir a una reducción de la masa y la función muscular⁵⁸ (Figuras 3 y 5).

Cisplatino altera la vía de síntesis y degradación de músculo esquelético

La disfunción muscular inducida por el cisplatino se debe a varios mecanismos que van desde la alteración de la ubiquitina-proteasoma, la autofagia y la vía del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1)/PI3K/Akt hasta la desregulación de la homeostasis del calcio y el metabolismo lipídico, el daño mitocondrial, el estrés oxidativo y el aumento de las citoquinas proinflamatorias⁷³ (Figuras 4 y 5). Los animales tratados con cisplatino desarrollan una importante atrofia y debilidad muscular seguida de un aumento de la expresión de los sistemas ubiquitina ligasas MAFbx/atrogin-1 y MuRF-1.⁷⁰⁻⁷² Esta activación se debe en parte a la desfosforilación del factor transcripcional Forkhead boxO (FoxO3a),⁷⁷ que a su vez está regulado por el mediador pivotal Akt y regula los genes que codifican la vía de la autofagia contribuyendo a la degradación de las proteínas musculares, promoviendo finalmente la atrofia⁷⁸ (Figuras 4 y 5).

El tratamiento con cisplatino indujo una disminución de la biogénesis mitocondrial y de la masa mitocondrial en el músculo tibialis anterioris (TA) de rata.⁷³ Muchos estudios previos han aclarado que la atrofia o disfunción del músculo esquelético inducida por cisplatino está causada principalmente por alteraciones en la autofagia⁹⁸ y la disfunción mitocondrial.^{73,98,99}

Se proporciona evidencia de que los tratamientos con secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS) previenen efectivamente la mayoría de los cambios de desgaste muscular relacionado con el cisplatino. La administración de Hexarelina o JMV2894 previene la atrofia inducida por cisplatino, como lo indica la atenuación de la pérdida de peso corporal y muscular.⁷⁰⁻⁷² Finalmente, esta quimioterapia genera sarcopenia provocando pérdida muscular directa mediante la activación del factor de transcripción NF kappa B, que regula positivamente la ubiquitina y los proteosomas, aumenta la proteólisis y las citocinas inflamatorias (IL-1beta, IL6 y TNF alfa), lo que aumenta las ligasas E3 (atrogina-1) y aumenta la unión a proteínas de ubiquitina para la proteólisis.⁸³ El TNF alfa acelera el catabolismo (pérdida de proteínas, resistencia a la insulina), la disfunción contráctil de los músculos y altera la miogénesis, lo que provoca debilidad muscular.^{84,85} Para contrarrestar lo anterior se han hecho investigaciones sobre las propiedades de D-methionine (D-met) se centraron en su eficacia para prevenir la ototoxicidad inducida por cisplatino en ratas pero la actividad antioxidante de D-met también se manifiesta en otras áreas del cuerpo como el hígado, previniendo la disminución de los niveles de glutatión mitocondrial; el sistema nervioso central,

mejorando la neurogénesis de las neuronas del hipocampo; los riñones, mediante la elevación de actividades antioxidantes; y el sistema gastrointestinal, protegiendo la mucosa y el microbioma intestinal del desequilibrio inducido por cisplatino. Recientemente, la evidencia en ratas mostro que el D-met podría aliviar el desgaste muscular esquelético causado por cisplatino, abriendo nuevas perspectivas para el cuidado de los efectos secundarios comunes y graves asociados con la quimioterapia basada en platino contra el cáncer.⁷³

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que el cisplatino tiene múltiples efectos adversos en diferentes partes del cuerpo que terminan en ocasiones disminuyendo la calidad de vida del paciente. El cisplatino genera daños a nivel gastrointestinal, en tejido adiposo y tejido muscular. En los trastornos gastrointestinales, el cisplatino causa daños importantes en la mucosa gastrointestinal generándose secreción de serotonina, relacionada con la pérdida de apetito. Además, causa alteraciones en la morfología, funciones secretoras, digestiva y en la absorción de nutrientes provocando en los pacientes malnutrición.

En tejido adiposo, el cisplatino causa daños en el ADN celular, lo que inhibe la síntesis de proteínas provocando finalmente inflamación y apoptosis de las células, lo que en otras palabras se traduce como pérdida de grasa. Pudimos evidenciar también que el cisplatino tiene implicaciones en la lipólisis y el metabolismo de ácidos grasos, que indirectamente afecta en músculo esquelético como fue mencionado anteriormente.

A nivel de músculo esquelético, el cisplatino es capaz de causar disfunción muscular mediante diversos mecanismos como la alteración de la vía ubiquitina-proteosoma, la autofagia, la vía del factor de crecimiento similar a la insulina-1, la homeostasis del calcio y el metabolismo lipídico, el daño mitocondrial, el estrés oxidativo y el aumento de las citoquinas proinflamatorias, lo que finalmente será caquexia, pérdida de peso corporal, desgaste del músculo esquelético, debilidad y menor calidad de vida.

Por lo que se puede concluir que la utilización de cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón presenta como efectos:

1. Malnutrición por cambios a niveles del sistema gastrointestinal, en la producción de hormonas que regulan el apetito como leptina y grelina, llevando a los pacientes a una reducción de la ingesta de proteínas y carbohidratos.
2. Efectos en la reducción en el tejido adiposo por incrementos de la actividad de hormona lipasa sensible provocando reducción del tejido adiposo y reducción de la producción hormonal.
3. Pérdida de la masa muscular por alteraciones de la vía de

síntesis y degradación de proteínas.

- Disminución de la función metabólica muscular: por pérdida de las mitocondrias musculares.

Todas estas repercusiones del medicamento sobre estos pacientes con cáncer de pulmón pueden llevar a que su supervivencia sea muy corta, de allí la importancia de hallar otros medicamentos que no tengan tantos efectos adversos en estas poblaciones.

Este estudio es limitado debido a que no se revisaron artículos que no estuvieran anexados a Pubmed. Además, no se encontraron suficientes artículos sobre los efectos adversos y sus mecanismos en algún tipo de cáncer en específico, por lo cual se considera que se deberían realizar más estudios en los que se centren en un tipo de cáncer y llenar esa brecha del conocimiento.

Las figuras fueron diseñadas a partir de imágenes de *Servier Medical Art* de *Servier* CON licencia *Creative Commons Attribution 3.0 Unported License* (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2023; 20(9):624-39. DOI: 10.1038/s41571-023-00798-3
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9):1243-60. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
- Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(10):1563-79. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654
- Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, *et al.* Lung Cancer in Colombia. *Journal of Thoracic Oncology.* 2022; 17(8):953-60. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.02.015
- Shukuya T, Takahashi K, Shintani Y, Miura K, Sekine I, Takayama K, *et al.* Epidemiology, risk factors and impact of cachexia on patient outcome: Results from the Japanese Lung Cancer Registry Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023; 14(3):1274-85. DOI: 10.1002/jcsm.13216
- Jensen S, Bloch Z, Quist M, Hansen TTD, Johansen C, Pappot H, *et al.* Sarcopenia and loss of muscle mass in patients with lung cancer undergoing chemotherapy treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol (Madr).* 2023; 62(3):318-28. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2180660
- de Jong C, Chargin N, Herder GJM, van Haarlem SWA, van der Meer F, van Lindert ASR, *et al.* The association between skeletal muscle measures and chemotherapy-induced toxicity in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(3):1554-64. DOI: 10.1002/jcsm.12967
- García JM, Dunne RF, Santiago K, Martin L, Birnbaum MJ, Crawford J, *et al.* Addressing unmet needs for people with cancer cachexia: recommendations from a multistakeholder workshop. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 1;13(2):1418-25. DOI: 10.1002/jcsm.12910
- Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 8491. 2021; 22(16):8491. DOI: 10.3390/ijms22168491
- Damrauer JS, Stadler ME, Acharyya S, Baldwin AS, Couch ME, Guttridge DC. Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF- κ B and cancer cachexia. *Eur J Transl Myol.* 2018; 28(2):158-66. DOI: 10.4081/ejtm.2018.7590
- Farhang-Sardroodi S, La Croix MA, Wilkie KP. Chemotherapy-induced cachexia and model-informed dosing to preserve lean mass in cancer treatment. *PLoS Comput Biol.* 2022; 18(3):e1009505. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009505
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(4):379-92. DOI: 10.1056/NEJMra035536
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(7):629-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- 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. *Clinical Nutrition.* 2017; 36(6):1473-82. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.003
- Tsukagoshi M, Yokobori T, Yajima T, Maeno T, Shimizu K, Mogi A, *et al.* Skeletal muscle mass predicts the outcome of nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *Medicine (United States).* 2020; 99(7). DOI: 10.1097/MD.00000000000019059
- Neshan M, Tsilimigras DI, Han X, Zhu H, Pawlik TM. Molecular Mechanisms of Cachexia: A Review. *Cells* 2024, Vol 13, Page 252. 2024; 13(3):252. <https://doi.org/10.3390/cells13030252>
- Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014; 740:364-78. Available. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019; 88. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102925
- Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 102:37-46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.014
- Shahid F, Farooqui Z, Khan F. Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: An update on possible mechanisms and on available

Efectos del cisplatino sobre la masa muscular

- gastroprotective strategies. *Eur J Pharmacol.* 2018; 15; 827:49-57. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.03.009
23. Le-Rademacher JG, Crawford J, Evans WJ, Jatoi A. Overcoming obstacles in the design of cancer anorexia/weight loss trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 117:30-7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.008
 24. Song MY, Ku SK, Kim HJ, Han JS. Low molecular weight fucoidan ameliorating the chronic cisplatin-induced delayed gastrointestinal motility in rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2012; 1; 50(12):4468-78. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.020
 25. Vera G, Chiarlone A, Martín MI, Abalo R. Altered feeding behaviour induced by long-term cisplatin in rats. *Auton Neurosci [Internet].* 2006; 126-127:81-92. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.02.011
 26. Churm D, Andrew IM, Holden K, Hildreth AJ, Hawkins C. A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by staff in a district general hospital. *Support Care Cancer.* 2009; 17(5):503-7. DOI: 10.1007/s00520-008-0486-1
 27. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006; 33(1):106-20. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.001
 28. Hattori T, Yakabi K, Takeda H. Cisplatin-Induced Anorexia and Ghrelin. *Vitam Horm.* 2013; 92:301-17. DOI: 10.1016/B978-0-12-410473-0.00012-X
 29. Min D, Kim B, Ko SG, Kim W. Effect and Mechanism of Herbal Medicines on Cisplatin-Induced Anorexia. *Pharmaceuticals* 2022, Vol 15, Page 208. 2022; 15(2):208. DOI: 10.3390/ph15020208
 30. Inoue T, Takagi H, Owada Y, Watanabe Y, Yamaura T, Fukuhara M, *et al.* The efficacy of the Kampo medicine rikkunshito for chemotherapy-induced anorexia (RICH trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017; 18(1):1-8. DOI: 10.1186/s13063-017-2227-6
 31. Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11(5):383-91. DOI: 10.1007/s11894-009-0058-7
 32. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behavioural Pharmacology.* 2012; 23(5-6):478-95. DOI: 10.1097/FBP.0b013e328357440d
 33. Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, *et al.* Rikkunshito, an Herbal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT₂ Receptor Antagonism. *Gastroenterology.* 2008; 134(7):2004-13. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.078
 34. Halford JCG, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) Drugs: Effects on Appetite Expression and Use for the Treatment of Obesity. *Curr Drug Targets.* 2012; 6(2):201-13. DOI: 10.2174/1389450053174550
 35. Saegusa Y, Hattori T, Nahata M, Yamada C, Takeda H. A New Strategy Using Rikkunshito to Treat Anorexia and Gastrointestinal Dysfunction. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015. DOI: 10.1155/2015/364260
 36. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe-Esquivel M. La ghrelina y su importancia con el eje gastrohipotalámico. 2006; 142(1).
 37. Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluet-Pajot MT, Forgione A, Vix M, *et al.* The Role of the Small Bowel in the Regulation of Circulating Ghrelin Levels and Food Intake in the Obese Zucker Rat. *Endocrinology.* 2005; 146(4):1745-51. DOI: 10.1210/en.2004-1181
 38. Ohnishi S, Takeda H. Herbal medicines for the treatment of cancer chemotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol.* 2015; 6(FEB). DOI: 10.3389/fphar.2015.00014
 39. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, *et al.* Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17(4):316-23. DOI: 10.1007/s10147-011-0289-0
 40. Ohno T, Yanai M, Ando H, Toyomasu Y, Ogawa A, Morita H, *et al.* Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011; 4(1):291-6. DOI: 10.2147/CEG.S26297
 41. Yakabi K, Sadakane C, Noguchi M, Ohno S, Ro S, Chinen K, *et al.* Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia. *Endocrinology.* 2010; 151(8):3773-82. DOI: 10.1210/en.2010-0061
 42. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2007; 12(1):23-35. DOI: 10.1038/sj.mp.4001909
 43. Woo SM, Choi YK, Kim AJ, Yun YJ, Shin YC, Cho SG, *et al.* Sip-jeon-dea-bo-tang, a traditional herbal medicine, ameliorates cisplatin-induced anorexia via the activation of JAK1/STAT3-mediated leptin and IL-6 production in the fat tissue of mice. *Mol Med Rep.* 2016; 13(4):2967-72. DOI: 10.3892/mmr.2016.4889
 44. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2(6):318-27. DOI: 10.1038/ncpendmet0196
 45. Smiechowska J, Utech A, Taffet G, Hayes T, Marcelli M, Garcia JM. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med.* 2010; 58(3):554-9. DOI: 10.231/JIM.0b013e3181cf91ca
 46. Perše M. Cisplatin mouse models: Treatment, toxicity and translatability. *Biomedicines.* 2021 Oct 1; 9(10):1406. DOI: 10.231/JIM.0b013e3181cf91ca
 47. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: Pathophysiology, current and emerging treatments. *Front Pharmacol.* 2016; 7(NOV):223117. DOI: 10.3389/fphar.2016.00414
 48. Vera G, Castillo M, Cabezas PA, Chiarlone A, Martín MI, Gori A, *et al.* Enteric neuropathy evoked by repeated cisplatin in the rat. *Neurogastroenterology and motility.* 2011; 23(4):370. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01674.x
 49. Nardini P, Pini A, Bessard A, Duchalais E, Niccolai E, Neunlist M, *et al.* GLP-2 Prevents Neuronal and Glial Changes in the Distal Colon of Mice Chronically Treated with Cisplatin. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22):1-17. DOI: 10.3390/ijms21228875
 50. Ebadi M, Mazurak VC. Evidence and mechanisms of fat depletion

- in cancer. *Nutrients*. 2014; 6(11):5280-97. DOI: 10.3390/nu6115280
51. Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M, Lieffers JR, *et al.* Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr*. 2010; 29(4):482-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.11.006
 52. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021; 45(6):799-812. DOI: 10.4093/dmj.2021.0077
 53. Desmedt C, Fornili M, Clatot F, Demicheli R, de Bortoli D, Di Leo A, *et al.* Differential benefit of adjuvant docetaxel-based chemotherapy in patients with early breast cancer according to baseline body mass index. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(25):2883-91. DOI: 10.1200/JCO.19.01771
 54. Naumann P, Eberlein J, Farnia B, Liermann J, Hackert T, Debus J, *et al.* Cachectic Body Composition and Inflammatory Markers Portend a Poor Prognosis in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation. *Cancers* 2019, Vol 11, Page 1655. 2019; 11(11):1655. DOI: 10.3390/cancers11111655
 55. Kays JK, Shahda S, Stanley M, Bell TM, O'Neill BH, Kohli MD, *et al.* Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(4):673-84. DOI: 10.1002/jcsm.12307
 56. Milliron BJ, Packer L, Dychtwald D, Klobodu C, Pontiggia L, Ogbogu O, *et al.* When Eating Becomes Torturous: Understanding Nutrition-Related Cancer Treatment Side Effects among Individuals with Cancer and Their Caregivers. *Nutrients*. 2022; 14(2):356. DOI: 10.3390/nu14020356
 57. Lee JW, Lee HS, Na JO, Lee SM. Effect of adipose tissue volume on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Imaging*. 2018; 1;50:308-13. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.05.006
 58. Garcia JM, Scherer T, Chen JA, Guillory B, Nassif A, Papusha V, *et al.* Inhibition of cisplatin-induced lipid catabolism and weight loss by ghrelin in male mice. *Endocrinology*. 2013; 154(9):3118-29. DOI: 10.1210/en.2013-1179
 59. Lin YC, Chen L wen, Chen YC, Chan ST, Liao JW, Yeh SL. Quercetin attenuates cisplatin-induced fat loss. *Eur J Nutr*. 2021; 60(4):1781-93. DOI: 10.1007/s00394-020-02371-5
 60. Biondo LA, Batatinha HA, Souza CO, Teixeira AAS, Silveira LS, Alonso-Vale MI, *et al.* Metformin mitigates fibrosis and glucose intolerance induced by doxorubicin in subcutaneous adipose tissue. *Front Pharmacol*. 2018; 9(MAY):355047. DOI: 10.3389/fphar.2018.00452
 61. Klose R, Krzywinska E, Castells M, Gotthardt D, Putz EM, Kantari-Mimoun C, *et al.* Targeting VEGF-A in myeloid cells enhances natural killer cell responses to chemotherapy and ameliorates cachexia. *Nature Communications* 2016 7:1. 2016; 7(1):1-14. DOI: 10.1038/ncomms12528
 62. Moreno-Vedia J, Girona J, Ibarretxe D, Masana L, Rodríguez-Calvo R. Unveiling the Role of the Fatty Acid Binding Protein 4 in the Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Biomedicines* 2022, Vol 10, Page 197. 2022; 10(1):197. DOI: 10.3390/biomedicines10010197
 63. Icard P, Schussler O, Loi M, Bobbio A, Lupo AM, Wislez M, *et al.* Pre-Disease and Pre-Surgery BMI, Weight Loss and Sarcopenia Impact Survival of Resected Lung Cancer Independently of Tumor Stage. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(2). DOI: 10.3390/cancers12020266
 64. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, *et al.* Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(3). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3520
 65. Sutandyo N, Hanafi AR, Jayusman AM, Kurniawati SA, Hanif MA. Overweight and Obesity are Associated with Poorer Survival Among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Platinum-Based Chemotherapy. *Int J Gen Med*. 2023; 16:85-93. DOI: 10.2147/IJGM.S382577
 66. Acharyya S, Butchbach MER, Sahenk Z, Wang H, Saji M, Carathers M, *et al.* Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell*. 2005; 8(5):421-32. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.10.004
 67. Berardi E. Muscular Dystrophies and Cancer Cachexia: Similarities in Chronic Skeletal Muscle Degeneration. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 2017, Vol 2, Page 39. 2017; 2(4):39. DOI: 10.3390/jfmk2040039
 68. Garcia JM, Cata JP, Dougherty PM, Smith RG. Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. *Endocrinology*. 2008; 149(2):455-60. DOI: 10.1210/en.2007-0828
 69. Dickey DT, Muldoon LL, Doolittle ND, Peterson DR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 62(2):235-41. DOI: 10.1007/s00280-007-0597-2
 70. Sakai H, Sagara A, Arakawa K, Sugiyama R, Hirosaki A, Takase K, *et al.* Mechanisms of cisplatin-induced muscle atrophy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Jul 15;278(2):190-9. DOI: 10.1016/j.taap.2014.05.001
 71. Bresciani E, Rizzi L, Molteni L, Ravelli M, Liantonio A, Ben Haj Salah K, *et al.* JMV2894, a novel growth hormone secretagogue, accelerates body mass recovery in an experimental model of cachexia. *Endocrine*. 2017; 58(1):106-14. DOI: 10.1007/s12020-016-1184-2
 72. Conte E, Camerino GM, Mele A, De Bellis M, Pierno S, Rana F, *et al.* Growth hormone secretagogues prevent dysregulation of skeletal muscle calcium homeostasis in a rat model of cisplatin-induced cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8(3):386-404. DOI: 10.1002/jcsm.12185
 73. Conte E, Bresciani E, Rizzi L, Cappellari O, De Luca A, Torsello A, *et al.* Cisplatin-Induced Skeletal Muscle Dysfunction: Mechanisms and Counteracting Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 1242. 2020; 21(4):1242. DOI: 10.3390/ijms21041242
 74. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
75. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, *et al.* Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2013; 67(8):807-17. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.08.005
 76. Khalil R. Ubiquitin-Proteasome Pathway and Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1088:235-48. DOI: 10.1007/978-981-13-1435-3_10
 77. Zhang Y, Gan B, Liu D, Paik JH. FoxO family members in cancer. *Cancer Biol Ther.* 2011; 12(4):253-9. DOI: 10.4161/cbt.12.4.15954
 78. Penna F, Costamagna D, Fanzani A, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Muscle Wasting and Impaired Myogenesis in Tumor Bearing Mice Are Prevented by ERK Inhibition. *PLoS One.* 2010; 5(10):e13604. DOI: 10.1371/journal.pone.0013604
 79. Cai D, Frantz JD, Tawa NE, Melendez PA, Oh BC, Lidov HGW, *et al.* IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119(2):285-98. DOI: 10.1016/j.cell.2004.09.027
 80. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med.* 2008 Oct 24; 86(10):1113-26. DOI: 10.1007/s00109-008-0373-8
 81. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq Dynapenia. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2008; 63(8):829-34. DOI: 10.1093/gerona/63.8.829
 82. Kodera Y. More than 6 months of postoperative adjuvant chemotherapy results in loss of skeletal muscle: a challenge to the current standard of care. *Gastric Cancer.* 2015; 18(2):203-4. DOI: 10.1007/s10120-014-0381-z
 83. Gammaren D, Damrauer JS, Jackman RW, Kandarian SC. The I κ B kinases IKK α and IKK β are necessary and sufficient for skeletal muscle atrophy. *FASEB J.* 2009; 23(2):362-70. DOI: 10.1096/fj.08-114249
 84. Gilliam LAA, Moylan JS, Ferreira LF, Reid MB. TNF/TNFR1 signaling mediates doxorubicin-induced diaphragm weakness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011; 300(2). DOI: 10.1152/ajplung.00264.2010
 85. Gilliam LAA, Moylan JS, Callahan LA, Sumandea MP, Reid MB. Doxorubicin causes diaphragm weakness in murine models of cancer chemotherapy. *Muscle Nerve.* 2011; 43(1):94-102. DOI: 10.1002/mus.21809
 86. Chen JA, Splenser A, Guillory B, Luo J, Mendiratta M, Belinova B, *et al.* Ghrelin prevents tumour- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; 6(2):132-43. DOI: 10.1002/jcsm.12023
 87. Gilliam LAA, St. Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15(9):2543-63. DOI: 10.1089/ars.2011.3965
 88. Chen JL, Colgan TD, Walton KL, Gregorevic P, Harrison CA. The TGF- β Signalling Network in Muscle Development, Adaptation and Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 900:97-131. DOI: 10.1007/978-3-319-27511-6_5
 89. Barreto R, Waning DL, Gao H, Liu Y, Zimmers TA, Bonetto A. Chemotherapy-related cachexia is associated with mitochondrial depletion and the activation of ERK1/2 and p38 MAPKs. *Oncotarget.* 2016; 7(28):43442-60. DOI: 10.18632/oncotarget.9779
 90. Ederer AK, Didier KD, Reiter LK, Brown M, Hardy R, Caldwell J, *et al.* Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. *PLoS One.* 2016; 11(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0147691
 91. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* 2019; 8(1):8601-8101. doi: 10.21037/apm.2018.08.02
 92. Go S Il, Park MJ, Song HN, Kang MH, Park HJ, Jeon KN, *et al.* Sarcopenia and inflammation are independent predictors of survival in male patients newly diagnosed with small cell lung cancer. *Supportive Care in Cancer.* 2016; 24(5):2075-84. DOI: 10.1007/s00520-015-2997-x
 93. Del Fabbro E, Parsons H, Warneke CL, Pulivarthi K, Litton JK, Dev R, *et al.* The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer. *Oncologist.* 2012; 17(10):1240-5. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0169
 94. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, *et al.* Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012; 7(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0037563
 95. Baracos V, Kazemi-Bajestani SMR. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(10):2302-8. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.06.016
 96. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010; 21(8):1594-8. DOI: 10.1093/annonc/mdp605
 97. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, *et al.* Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(11):3264-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067
 98. Lin JF, Lin YC, Tsai TF, Chen HE, Chou KY, Hwang TIS. Cisplatin induces protective autophagy through activation of BECN1 in human bladder cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:1517-33. DOI: 10.2147/DDDT.S126464
 99. Inapurapu S, Kudle KR, Bodiga S, Bodiga VL. Cisplatin cytotoxicity is dependent on mitochondrial respiration in *Saccharomyces cerevisiae*. *Iran J Basic Med Sci.* 2017; 20(1):83-9. DOI: 10.22038/ijbms.2017.8099