
E.M. Martínez de Merlo
A. Rodríguez Álvaro
J.A. Montoya Alonso

El síndrome de caquexia
tumoral.

3

Dpto. Patología Animal II.
Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

RESUMEN.

En este trabajo realizamos una revisión de los mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de la caquexia tumoral, así como de sus consecuencias clínicas y de las medidas terapéuticas que podemos establecer para su tratamiento.

PALABRAS CLAVE.

Caquexia tumoral; Metabolismo; Perro.

ABSTRACT.

This paper is a review of the pathogenesis of tumoral cachexia. Also, we present the main clinical signs of this syndrome and the therapeutic protocols to treat it.

KEY WORDS.

Tumoral cachexia; Metabolism; Dog.

INTRODUCCIÓN.

4

La caquexia tumoral (Fig. 1) constituye un síndrome paraneoplásico caracterizado por un estado severo de desnutrición con disminución de peso, a pesar de que pueda existir un consumo adecuado de nutrientes^(9, 10).

El síndrome de caquexia tumoral, que según algunos autores llega a afectar a un 50 % de los pacientes oncológicos, constituye un factor de gran importancia desde el punto de vista del pronóstico, ya que supone una disminución de la calidad de vida del animal y de su tiempo de supervivencia^(9, 10). Por otra parte, puede producir una baja respuesta al tratamiento, ya que conduce a importantes alteraciones en el metabolismo de los fármacos quimioterápicos⁽¹¹⁾. Por tanto, el conocimiento de los mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de la caquexia tumoral puede permitir establecer unas medidas terapéuticas que mejoren el estado de nutrición del paciente y con ello, facilitar el manejo del proceso tumoral.



Fig. 1. Caquexia tumoral en el curso de un hemangiosarcoma esplénico.

El desarrollo de la caquexia tumoral viene determinado por dos factores fundamentales⁽¹⁵⁾:

1. Alteraciones metabólicas complejas desencadenadas por el crecimiento tumoral.
2. Efectos primarios ejercidos por el tumor o, incluso, por su terapia.

El efecto final de ambos factores es un balance nitrogenado y energético negativo que desencadena, a su vez, nuevas alteraciones metabólicas cons-

tituyendo, de esta forma, un círculo vicioso⁽¹⁵⁾. En general, el paciente con caquexia tumoral se caracteriza por poseer un índice metabólico basal incrementado con un déficit calórico⁽⁷⁾.

En este trabajo vamos a realizar una revisión de los mecanismos que intervienen en la patogenia de la caquexia tumoral (Fig. 2), así como de sus consecuencias clínicas y de las pautas terapéuticas que se pueden establecer para evitar su desarrollo.

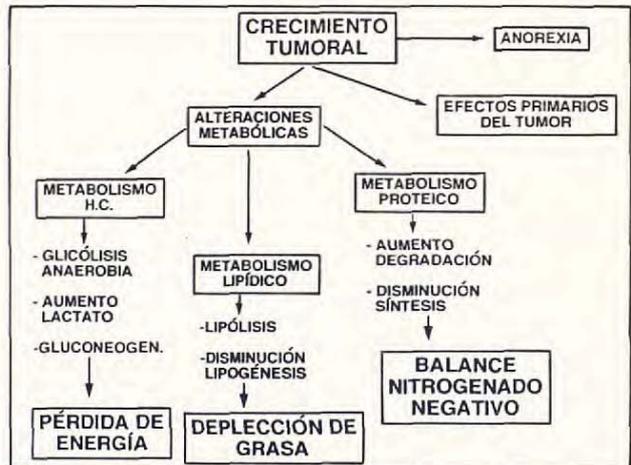


Fig. 2. Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la caquexia tumoral.

ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA CAQUEXIA TUMORAL.

El tumor y el hospedador poseen diferentes requerimientos nutritivos. El tumor se comporta como un parásito obligado que compite con el hospedador en la obtención de nutrientes⁽¹⁵⁾. Estas necesidades conducen a una alteración metabólica general que afecta a los hidratos de carbono, a las proteínas y a los lípidos.

A) Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono conducen a una ganancia de energía por el tumor a costa de una pérdida de energía por parte del hospedador⁽⁹⁾.

Aunque las células tumorales poseen todas las enzimas necesarias para llevar a cabo el metabolismo de la glucosa a través de la vía aerobia del ciclo de Krebs⁽¹⁰⁾, emplean una forma embrionaria de la enzima piruvato-quinasa que actúa, básicamente, en la glicólisis anaerobia⁽¹⁵⁾. La glicólisis anaerobia conduce a un metabolismo incompleto de la glucosa, por lo que la célula tumoral requiere un mayor aporte de este nutriente para cubrir sus necesidades, privando del mismo a las células normales⁽⁹⁾. Además, el metabolismo anaerobio de la glucosa produce lactato, que debe transformarse de nuevo en glucosa, con el consiguiente consumo de energía⁽⁹⁾. Como resultado final el metabolismo de los hidratos de carbono del hospedador se desvía desde patrones glicolíticos productores de energía a patrones gluconeogénicos que requieren energía.

El déficit de glucosa que experimenta el hospedador conduce a una pérdida rápida de las reservas hepáticas de glucógeno, por lo que el organismo debe emplear, inicialmente, sus reservas proteicas y, posteriormente, sus reservas grasas como precursores para la gluconeogénesis provocando un estado de inanición⁽¹⁵⁾.

La intolerancia a la glucosa es un signo precoz presente en pacientes tumorales que se manifiesta, incluso, antes de que aparezca caquexia^(8, 11). El patrón de intolerancia a la glucosa es semejante al que se describe en la diabetes mellitus⁽³⁾. Esta respuesta baja a la glucosa se produce por dos razones: en primer lugar, existe una disminución de la sensibilidad de las células beta-pancreáticas a la glucosa⁽¹⁵⁾ y, en segundo lugar, porque se produce un estado de resistencia relativa a la insulina⁽¹¹⁾. Ambos factores (la disminución de la producción y de la sensibilidad de la insulina) favorecen el patrón gluconeogénico⁽⁸⁾. La resistencia a la insulina puede tener su origen en defectos a nivel de receptor o en alteraciones del procesado de la señal que se generan como consecuencia de la unión de la insulina al receptor^(10, 11), tal y como se describe en el linfosarcoma canino. Estudios en perros con linfosarcoma demuestran que estos animales presentan un estado de hiperinsulinemia e hiperlactatemia que se mantienen, incluso, después de la remisión del tumor con un protocolo quimioterápico eficaz⁽¹³⁾.

Como consecuencia de estas alteraciones del me-

tabolismo hidrocarbonado, se deduce que la administración intravenosa de fluidos con lactato provoca efectos negativos sobre la calidad de vida, respuesta al tratamiento y tiempo de supervivencia de animales deshidratados y caquéticos con cáncer⁽¹⁴⁾, ya que empeora el estado de hiperlactatemia e hiperinsulinemia. Asimismo, la administración de dietas ricas en carbohidratos simples como principal fuente calórica puede favorecer el estado de caquexia, ya que el paciente tiende a desviar toda la glucosa consumida hacia lactato⁽¹¹⁾.

B) Alteraciones en el metabolismo de las proteínas.

En el paciente oncológico las necesidades proteicas del tumor y del hospedador producen un incremento de la degradación de proteínas, que supera su síntesis, lo que conduce a un balance negativo de nitrógeno^(9, 10, 15). Este aumento del catabolismo proteico es consecuencia de las necesidades de aminoácidos del tumor, tanto para la obtención de energía mediante gluconeogénesis, como para su propia síntesis proteica^(9, 10, 15). En perros con linfosarcoma se ha demostrado que se produce una disminución significativa de los niveles de los aminoácidos que actúan como sustrato en la gluconeogénesis (glutamina, glicina, valina, cistina, arginina), mientras que aumentan los que no pueden emplearse en esta ruta (isoleucina, fenilalanina)^(3, 12), al igual que ocurre en pacientes humanos y en animales de laboratorio^(4, 6). También se han observado modificaciones de los aminoácidos plasmáticos en función del tipo de tumor, lo que sugiere que el tumor emplea aminoácidos específicos para su síntesis proteica⁽²⁾.

El hospedador intenta compensar el déficit proteico, aumentando la síntesis proteica en el hepatocito, de forma proporcional al tamaño tumoral, pero aun así se mantiene un balance nitrogenado negativo⁽¹⁵⁾.

C) Alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

El estado de caquexia tumoral provoca una deplección de los depósitos corporales de grasa con incremento de la lipólisis y disminución de la lipogénesis^(9, 13). Ambos factores condicionan un incremento de los niveles de ácidos grasos libres, triglicéridos y lipoproteínas plasmáticas, en espe-

6

cial de las lipoproteínas de muy baja densidad. La cuantificación y cualificación del aumento de las lipoproteínas puede emplearse desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico⁽¹⁵⁾. Los lípidos son empleados, fundamentalmente, en la producción de energía por parte de las células normales, ya que las células tumorales tienen dificultades para metabolizarlos^(9, 11, 15).

Todas las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos provocan que los pacientes con caquexia tumoral presenten un índice metabólico basal y un gasto de energía en reposo superiores al de los animales normales⁽¹¹⁾.

La evaluación del gasto de energía es, por lo tanto, un factor importante a la hora de monitorizar al paciente tumoral, tanto desde el punto de vista clínico como en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento. En general, el paciente tumoral puede incluirse en una de estas tres categorías⁽¹¹⁾:

— Estadio preclínico: en el que aparecen las primeras alteraciones metabólicas, aunque sin repercusión clínica en el paciente.

— Estadio hipermetabólico: en el que se manifiestan todas las consecuencias de las alteraciones metabólicas consecuentes a la caquexia tumoral.

— Estadio hipometabólico terminal: en el que el paciente ha agotado sus reservas y es incapaz de mantener un metabolismo adecuado a sus necesidades.

EFFECTOS PRIMARIOS EJERCIDOS POR EL TUMOR.

El propio tumor puede favorecer el estado de caquexia tumoral, independientemente de las alteraciones metabólicas que provoca. En este aspecto, pueden distinguirse efectos tumorales directos y efectos tumorales indirectos.

El ejemplo más obvio del efecto tumoral directo lo constituyen los tumores gastrointestinales que impiden la absorción y asimilación adecuada de los alimentos consumidos⁽¹⁰⁾. También pueden incluirse en este grupo los tumores hipotalámicos que afectan directamente al centro de apetito⁽¹⁰⁾.

Indirectamente, el crecimiento tumoral favorece el estado de caquexia mediante la liberación de diferentes factores solubles. Las principales sustan-

cias, liberadas por células monocitarias en respuesta a endotoxinas y neoplasias, pertenecen al grupo de las citoquinas e incluyen al interferón y al factor de necrosis tumoral (FNT). Se ha demostrado que el FNT promueve la movilización lipídica, disminuyendo su capacidad de almacenamiento^(5, 10). Además, favorecen la proteólisis⁽⁵⁾. Otros factores solubles, liberados por el tumor, de carácter hormonal, como sustancias ACTH-like y TSH-like, contribuyen a la resistencia a la insulina, ya que interrumpen las señales normales insulina-receptor, a pesar de existir un número normal de receptores⁽¹⁵⁾.

ANOREXIA EN LA CAQUEXIA TUMORAL.

Aunque puede aparecer un estado de caquexia en pacientes tumorales con un consumo adecuado de nutrientes, el estado de inanición se acentúa en estados de anorexia.

La anorexia en el paciente tumoral está producida por diversos factores, entre los que destacan: alteraciones del gusto, incremento de agentes anoréxicos como el lactato, cetonas o productos tumorales⁽⁷⁾, efectos directos de tumores hipotalámicos sobre el centro del apetito y emisión de señales tempranas de saciedad, tanto a nivel de receptores periféricos como de centros cerebrales⁽¹⁶⁾. Asimismo, la propia terapia antitumoral puede provocar anorexia⁽¹⁵⁾ y contribuir al desarrollo de la caquexia tumoral.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA CAQUEXIA TUMORAL.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de caquexia tumoral son consecuencia, fundamentalmente, de la pérdida de las reservas proteicas y lipídicas del organismo provocadas por las graves alteraciones metabólicas inducidas por el desarrollo del tumor^(9, 10). Estos síntomas incluyen:

— Disminución de peso, aun en los casos en que existe un consumo adecuado de nutrientes.

— Atrofia de los músculos esqueléticos.

— Hipoalbuminemia.

— Incremento de las infecciones como consecuencia del deterioro de la función inmune, tanto celular como humoral.

- Alteración de la función gastrointestinal.
- Disminución de la capacidad de cicatrización.

El estado de nutrición de los pacientes con cáncer condiciona el metabolismo de los fármacos antineoplásicos y, como ya hemos mencionado, constituye un factor a tener en cuenta a la hora de evaluar la eficacia de un tratamiento quimioterápico. Se ha comprobado que, clínicamente, los pacientes bien nutridos toleran mejor la quimioterapia⁽¹⁾. Por el contrario, en los estados de desnutrición se produce un incremento de la toxicidad de los fármacos citotóxicos. Este aumento de toxicidad se asocia a una disminución del tiempo de aclaramiento plasmático de estos fármacos, como consecuencia de una falta de actividad basal de las enzimas que intervienen en la detoxificación⁽¹¹⁾. Por ello, cualquier medida terapéutica encaminada a mejorar el estado de nutrición del paciente oncológico puede incrementar la eficacia del tratamiento antitumoral.

Es necesario evaluar el estado de nutrición del paciente tumoral antes de establecer un protocolo terapéutico. En primer lugar, se establecerá si existen síntomas clínicos de caquexia tumoral mediante una buena anamnesis y exploración física. Asimismo, un proteinograma nos ayudará a establecer si existen manifestaciones del déficit proteico (hipogammaglobulinemia, hipoalbuminemia). Otras pruebas más complejas que nos pueden ayudar a determinar el estado metabólico del paciente son la prueba de tolerancia a la glucosa y la valoración de los niveles de insulina y lactato circulantes, así como la determinación de un perfil lipídico completo (lípidos totales, colesterol total, triglicéridos totales y lipidograma). De esta forma podremos detectar precozmente la caquexia tumoral, antes incluso de que se manifieste clínicamente, y establecer las medidas necesarias para evitar que este síndrome progrese hasta un estado hipermetabólico o hipometabólico terminal.

TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA TUMORAL.

La forma ideal de tratar la caquexia tumoral es eliminar el proceso neoplásico, siempre que esto sea posible⁽¹⁰⁾. No obstante, podemos establecer medidas adicionales que mejoren el estado de des-

nutrición que caracteriza a este síndrome.

El objetivo de este tratamiento es favorecer la ganancia de peso del animal e incrementar la capacidad de respuesta a cualquier medida terapéutica (cirugía, radioterapia y quimioterapia). Además, se pretende mejorar la capacidad de respuesta inmunitaria, incluyendo los niveles de inmunoglobulinas y complemento y la capacidad fagocitaria de los leucocitos⁽¹⁰⁾.

El tratamiento sintomático de la caquexia tumoral está constituido, fundamentalmente, por medidas dietéticas que contrarrestan las alteraciones metabólicas presentes en el paciente tumoral y en la administración de fármacos que mejoren estas funciones metabólicas.

A. Manejo dietético.

El paciente con caquexia tumoral requiere una dieta que proporcione entre un 30-50 % de las calorías no proteicas en forma de grasa en vez de hidratos de carbono, para disminuir la intolerancia a la glucosa, la pérdida lipídica y el crecimiento tumoral, así como para favorecer el equilibrio nitrogenado y proteico^(9, 10, 15).

Es importante tener en cuenta el estado hipermetabólico y las grandes necesidades nutritivas del paciente oncológico⁽¹¹⁾, lo que condiciona que estos animales tengan unos requerimientos energéticos entre 1,5 y 3 veces superiores a los de un animal normal⁽¹⁵⁾. Por ello, las necesidades basales de energía (RBE) de un animal con caquexia tumoral deben calcularse de la siguiente forma:

$$\text{RBE (kcal/kg)} = 30 \text{ (kcal/kg)} \times \text{peso (kg)} + (\text{kcal/kg})$$

en la que 70 representa la cantidad de kcal suplementarias que requiere el paciente.

Siempre que sea posible, el paciente debe recibir esta dieta de alta calidad oralmente⁽⁹⁾. En el caso de que el animal no acepte la alimentación oral, sería necesario administrar el alimento a través de sondaje nasogástrico, tubo de gastrostomía o de yeyunostomía. Por último, en pacientes que sean incapaces de asimilar nutrientes a través del tracto gastrointestinal debe llevarse a cabo una alimentación parenteral intravenosa⁽¹⁰⁾.

Se ha demostrado experimentalmente que algunos tipos específicos de ácidos grasos y triglicé-

8

ridos (triglicéridos de cadena media, 3-hidroxi-butirato, ácidos grasos de pescado) son capaces de disminuir el estado de caquexia tumoral y, en determinadas circunstancias, pueden ejercer efectos antitumorales⁽¹¹⁾. Estas consideraciones determinan que el suplemento dietético con este tipo de grasas pueda ser eficaz en el tratamiento del cáncer.

B. Tratamiento médico.

Cualquier fármaco capaz de mejorar el índice metabólico del paciente tumoral puede servir de apoyo al tratamiento dietético de la caquexia tumoral, aunque su eficacia no se ha demostrado clínicamente. De esta forma:

— El suplemento de insulina (0,5 U/kg por vía

subcutánea) puede disminuir la pérdida de lípidos, ya que la resistencia a esta hormona disminuye la síntesis de triglicéridos y estimula la lipólisis⁽¹¹⁾.

— El sulfato de hidrazida mejora la tolerancia a la glucosa⁽¹⁵⁾.

— Fármacos como el acetato de megestrol^(11, 15) a dosis de 5 mg/kg por vía oral cada 8 h, y el diazepam⁽¹¹⁾ a dosis de 1 mg/kg por vía oral cada 8 h actúan como estimulantes del apetito.

El reconocimiento de la existencia de un síndrome de caquexia tumoral modifica el manejo del paciente tumoral. Por lo tanto, el conocimiento de sus mecanismos patogénicos y de sus consecuencias nos permitirá mejorar la atención del animal y establecer un pronóstico y un tratamiento desde una nueva perspectiva.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Andersen, K.E. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 14: 325-329, 1988.
2. Brennan, M.F., Burt, M.E. Nitrogen metabolism in cancer patients. *Cancer Treat. Rep.* 65: 675-681, 1981.
3. Heber, D., Byerley, L.O., Chlebowski, R.T. Metabolic abnormalities in the cancer patient. *Cancer* 55: 225-229, 1985.
4. Kawamura, J.K., Moldawer, L.L., Keenan, R.A. Altered aminoacid kinetics in rats with progressive tumor growth. *Cancer Res.* 42: 824-829, 1982.
5. Kern, K.A., Norton, J.A. Cancer cachexia. *J. Parenteral Enter. Nutr.* 12: 286-298, 1988.
6. Kurzer, M., Mequid, M.M. Cancer and protein metabolism. *Surg. Clin. North Am.* 66: 969-1001, 1986.
7. Morrison, W.B. Paraneoplastic syndromes of the dog. *JAVMA* 175: 559-561, 1979.
8. Norton, J.A., Maher, M., Wesley, R. Glucose intolerance in sarcoma patients. *Cancer* 54: 3022-3027, 1985.
9. Ogilvie, G.K. Paraneoplastic syndromes. *En: Withrow, S.J., MacEwen, E.G. (eds): Clinical Veterinary Oncology*, J.B. Lippincott, Philadelphia, 29-40, 1989.
10. Ogilvie, G.K., Vail, D.M. Nutrition and cancer. *En: Couto, G.C. (ed): Clinical Management of the Cancer Patients*, 969-985. *Vet. Clin. North Am.* 20: 1, 1990.
11. Ogilvie, G.K., Vail, D.M. Unique metabolic alterations associated with cancer cachexia in dogs. *En: Current Veterinary Therapy (XI)*, Saunders, Philadelphia. 433-437, 1992.
12. Ogilvie, G.K., Vail, D.M., Wheeler, S.L. Alterations in fat and protein metabolism in dogs with cancer. *Proc. Vet. Cancer Soc.* Estes park, CO. 31, 1988.
13. Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Wheeler, S.L. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J. Vet. Int. Med.* 3: 8-11, 1980.
14. Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Fettman, M.J. Exacerbation of hyperlactatemia by infusion of lactated Ringer's solution in dogs with lymphoma. *J. Vet. Int. Med.* 4: 228-232, 1990.
15. Vail, D.M., Ogilvie, G.K., Wheeler, S.L. Metabolic alterations in patients with cancer cachexia. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 12: 381-387, 1990.
16. Whiteley, H.E., Willard, T.R. Dogs, diet and cancer: exploring the connections. *Vet. Med.*, Sept: 892-902, 1987.