



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

FACULTAD DE MEDICINA

La caquexia asociada al cáncer: generalidades de un síndrome complejo multifactorial e intervención nutricional.

Curso 2020-2021

AUTOR: Enrique Álvarez Castellano

TUTOR: Raquel Muñoz Martínez

INDICE

1.	Resumen.....	2
2.	Justificación y objetivos.....	4
3.	Metodología.....	5
	3.1 Tipo de estudio.....	5
	3.2 Bases de datos.....	5
	3.3 Criterios de inclusión/exclusión.....	6
4.	Desarrollo.....	7
	4.1 Generalidades.....	7
	4.1.1 Definiciones generales.....	7
	4.1.2 Tipos de cáncer.....	8
	4.1.3 Prevalencia del cáncer.....	8
	4.1.4 Asociación entre cáncer y caquexia.....	10
	4.1.5 Etapas de la caquexia.....	10
	4.2 Diagnóstico y prevención.....	11
	4.2.1 Determinación de la composición corporal.....	14
	4.2.2 Desarrollo y validación de una herramienta para el diagnóstico clínico de las diferentes etapas de la caquexia.....	15
	4.2.3 Obesidad sarcopénica.....	18
	4.3 Metabolismo de la célula tumoral.....	18
	4.3.1 Principales adaptaciones metabólicas asociadas con el cáncer.....	18
	4.3.2 Inflamación sistémica promovida por el cáncer.....	21
	4.4 Balance energético.....	25
	4.5 Efectos en el organismo.....	27
	4.5.1 La caquexia como síndrome multiorgánico.....	27
	4.5.2 Alteraciones a nivel muscular.....	28
	4.5.3 Alteraciones en el tejido adiposo.....	30
	4.6 Tratamiento de la caquexia asociada al cáncer.....	31
5	Conclusiones.....	35
6	Bibliografía.....	36

1. Resumen

El cáncer es una enfermedad de incidencia creciente que provoca una serie de alteraciones metabólicas en el organismo con el objetivo de obtener recursos energéticos que le permitan crecer y expandirse. El proceso oncológico se encuentra altamente relacionado con la caquexia, un síndrome multiorgánico cuya aparición y desarrollo deriva de la propia acción tumoral, agravando la sintomatología y disminuyendo la calidad y esperanza de vida del paciente. El paciente con caquexia asociada al cáncer sufre de alteraciones metabólicas (activación de vías catabólicas) en las principales rutas de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, combinado con un estado inflamatorio generalizado, un balance energético negativo y una reducción en la ingesta de alimentos, lo que le genera una discapacidad funcional progresiva. Por estos motivos, se requiere un tratamiento adaptado a las características individuales del paciente, de enfoque multimodal, que combine la nutrición, el ejercicio físico y el tratamiento farmacológico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, caquexia, metabolismo, balance energético, tratamiento multimodal.

Cancer is a disease of increasing incidence that causes a series of metabolic alterations in the body in order to obtain energy resources that allow it to grow and expand. The oncologic process is highly related to cachexia, a multiorgan syndrome whose appearance and development derives from the tumor action, aggravating the symptoms and reducing the patient's quality of life and life expectancy. The patient with cancer associated cachexia suffers from metabolic alterations (activation of catabolic pathways) in the main protein, lipid and carbohydrate pathways, combined with a generalized inflammatory state, a negative energy balance and a reduction in food intake, leading to progressive functional disability. For this reasons, a treatment adapted to the individual characteristics of the patient is required, with a multimodal approach, combining nutrition, physical exercise and pharmacological treatment.

KEY WORDS: Cancer, cachexia, metabolism, energy balance, multimodal treatment.

Listado de abreviaturas (por orden alfabético):

AA: Aminoácidos.

Alb: Albúmina.

ATP: Adenosin trifosfato.

BIA: Bioimpedancia.

CT: Tomografía axial computarizada.

DXA: Densitometría dual de rayos X.

ECOG: Grupo cooperativo oncológico oriental.

FAACT: Asesoramiento funcional para la terapia de la caquexia y anorexia.

GPS: Glasgow Pronostic Score.

HCO: Hidratos de carbono.

HGB: Hemoglobina.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico.

IFN- γ : Interferón gamma.

IL-6: Interleuquina 6.

IL-10: Interleuquina 10.

IMC: Índice de masa corporal.

LMF: Factor de movilización de lípidos.

LPL: Lipoproteína lipasa.

LPS: Lipopolisacárido.

MENAC: Multimodal (Ejercicio, Nutrición y Tratamiento Médico anti-inflamatorio para Caquexia)

mGPS: Modified Glasgow Pronostic Score.

Nf-KB: Factor de transcripción nuclear kappa B.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PG-SGA: Asesoramiento general subjetivo generado por el paciente.

PIF: Factor inductor de proteólisis.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

UICC: Unión para el control Internacional del cáncer.

URP: Vía de ubiquitina dependiente de proteosoma.

2. Justificación y objetivos

Según datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una enfermedad creciente en cuanto a número de casos anuales, que implica unas tasas elevadas de morbilidad y mortalidad entre quienes lo padecen con casi 10 millones de muertes en el último año y que afecta principalmente a los países que cuentan con menos recursos para su tratamiento. Además, en muchos pacientes la presencia de cáncer va asociada con el desarrollo de caquexia, un síndrome multiorgánico que agrava la sintomatología del proceso oncológico.

El paciente con caquexia asociada al cáncer sufre una gran variedad de alteraciones metabólicas derivadas de la presencia del tumor y del estado inflamatorio generalizado, lo que requiere una detección precoz de la caquexia y un tratamiento adaptado a las características del paciente durante las primeras fases de la enfermedad que evite que el paciente desarrolle una pérdida de peso severa y complicaciones que disminuyan su esperanza de vida.

A día de hoy, a pesar de los avances en investigación científica sobre el cáncer, en lo referente a la caquexia asociada al cáncer no existe un consenso total, ni unos criterios unificados para su correcto diagnóstico y seguimiento. Por este motivo, tratar de conocer y entender algunos de los procesos metabólicos que se producen durante el cáncer y cómo estos afectan al desarrollo de la caquexia, nos permitirá evitar la aparición de la misma o atenuar su sintomatología desde el inicio de la enfermedad, así como elaborar un tratamiento eficaz y adaptado que consiga mejorar la calidad de vida del paciente.

Los apartados tratados a lo largo de este trabajo, referidos al cáncer, caquexia, metabolismo e intervención nutricional, se relacionan con los conocimientos que he adquirido a lo largo de la carrera de Nutrición Humana y Dietética, necesarios para mi futuro como profesional de la salud. Así mismo, la realización de este trabajo me ha permitido adquirir nuevas habilidades referidas al manejo y a la síntesis de grandes cantidades de información, además de aportarme nuevos conocimientos sobre la nutrición centrada en el ámbito clínico.

Por todo esto, los objetivos planteados en el trabajo son los siguientes:

- Conocer las definiciones de cáncer y caquexia, la relación existente entre ambas y las diferentes fases por las que pasa el paciente oncológico que padece el síndrome multiorgánico de caquexia.
- Determinar cuáles son los criterios e instrumentos diagnósticos de la caquexia asociada al cáncer más utilizados y actualizados, que basándose en su sintomatología principal sean capaces de clasificar al paciente en función de la gravedad de la patología.

- Conocer algunas de las modificaciones metabólicas que se producen durante el cáncer y como pueden relacionarse con la aparición y desarrollo de la caquexia.
- Comprender los mecanismos que desencadenan la respuesta inflamatoria generalizada y como esta puede participar en el metabolismo y afectar al paciente con caquexia asociada al cáncer.
- Identificar los principales órganos implicados durante el cáncer y la caquexia y como las relaciones entre ellos pueden influir en el metabolismo y balance energético.
- Conocer cuáles son las pautas de tratamiento de la caquexia asociada al cáncer en la actualidad e identificar ensayos clínicos que respalden el uso de algún tipo de tratamiento que implique la intervención nutricional.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Para la elaboración del presente trabajo de revisión bibliográfica titulado “La caquexia asociada al cáncer: generalidades de un síndrome complejo multifactorial e intervención nutricional” se ha llevado a cabo una búsqueda ordenada de artículos con carácter científico. Se han utilizado artículos de revisión, metaanálisis y artículos experimentales que debido a la naturaleza del trabajo pertenecen a la categoría de ensayos clínicos.

3.2 Bases de datos

Las fuentes o bases de datos de donde se han extraído los artículos utilizados se detallan a continuación:

- **Pubmed:** Es una base de datos digital que ha sido la principal fuente de información utilizada. Para obtener artículos apropiados para cada uno de los apartados que componen el trabajo se utilizaron palabras clave que permitían dirigir y especificar la búsqueda. Algunas de esas palabras clave son “cancer” “cancer associated cachexia” “cachexia in cancer patients” “diagnosis in cancer associated cachexia” “nutritional intervention in cancer associated cachexia” “cancer inflammation” “cancer metabolism” “sarcopenic obesity” “cancer treatment”
- **Google académico:** Buscador avanzado de google que ha sido utilizada para complementar a Pubmed, siguiendo los mismos criterios de búsqueda explicados anteriormente.
- **Biblioteca virtual de la UVA:** Se utilizó el catálogo Almena incluido en esta biblioteca para la búsqueda de artículos científicos, bases de datos como

Elsevier, Nature o Panamericana y revistas digitales. Permite acceder a artículos más específicos o que requieren de una suscripción para poder consultarlos.

- **Páginas web:** Utilizadas para obtener información acerca de las generalidades de la enfermedad y datos estadísticos de prevalencia a nivel mundial que en ellas se ofrecen.
 - Página de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
 - Página de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

3.3 Criterios de inclusión/exclusión.

Idioma: La gran mayoría de los artículos utilizados para la elaboración del trabajo son en inglés, a excepción de un par de artículos en castellano.

Fecha de publicación: La mayor parte de los artículos utilizados fueron publicados entre los años 2015 y 2020. No se ha descartado la utilización de artículos con fecha de publicación anterior si tenían especial relevancia para la elaboración del trabajo. Por otra parte, a raíz de los artículos buscados, se ha accedido a artículos primarios a través de citas bibliográficas, siendo estos últimos generalmente más antiguos en cuanto a fecha de publicación respecto al intervalo señalado.

4. Desarrollo

4.1 Generalidades

4.1.1 Definiciones generales

CÁNCER

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, “el cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen, y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo.”¹

Este término, también conocido como “tumores malignos” o “neoplasias malignas”, hace referencia a un conjunto de enfermedades relacionadas originadas por un proceso descontrolado de división y muerte celular.^{1,2}

La capacidad presente en este tipo de células para diseminarse por el organismo se conoce como metástasis, siendo esta la principal causa de muerte. El tumor tiene la posibilidad de invadir zonas adyacentes o extenderse a otros órganos del cuerpo por medio del sistema linfático o circulatorio.²

CAQUEXIA

El término caquexia proviene del griego, de la unión de los términos “kakos” (mal) y “hexis” (condición), que se traduce como un estado físico pobre.³

Se encuentra relacionada con la presencia de cáncer y Fearon en el año 2012⁴ la define como “síndrome metabólico de carácter multifactorial caracterizado por la pérdida involuntaria de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de masa grasa), que puede ser parcialmente pero no totalmente revertido con soporte nutricional convencional”

Esta afección es causada principalmente por una reducción en la ingesta de alimentos (pérdida de apetito), un aumento del gasto energético, un exceso de catabolismo e inflamación generalizada en el organismo.⁵ Los sujetos que la padecen, sufren una discapacidad funcional de manera progresiva, derivada de la presencia de tres factores principales que conforman este síndrome:³

- Alteraciones del metabolismo que desembocan en un balance energético negativo.
- Aumento en la actividad de las vías catabólicas: proteólisis y lipólisis.
- Alteraciones en la regulación neurohormonal.

La caquexia asociada al cáncer no aparece en las estadísticas nacionales de cáncer de cada uno de los países y raramente aparece como causa de la muerte. Realmente la caquexia sí que está altamente relacionada con enfermedades incurables, creciendo en importancia en las etapas finales de la vida. ⁶

4.1.2 Tipos de cáncer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) han elaborado una clasificación de los tumores malignos basándose en el lugar de origen, histotipo, grado de desarrollo y de diseminación por el organismo. ⁷

Siguiendo la clasificación referida al tejido u órgano de origen, se pueden distinguir dos grupos principales: ⁷

- **Cánceres hematológicos**
- **Neoplasias sólidas:** Dentro de este grupo podemos encontrar por ejemplo los carcinomas originados en las células epiteliales, los sarcomas formados a partir del músculo o tejido adiposo o los linfomas derivados del tejido linfoide.

Teniendo en cuenta las características citológicas del tumor relacionadas con observaciones de carácter morfológico se utiliza una escala numérica del 1 al 3 para expresar el grado de diferenciación celular, donde 1 indica un nivel alto de diferenciación y 3 un nivel indiferenciado. También se determinan características genéticas tumorales.

Por último, la diseminación del tumor a través del organismo es cuantificada mediante la escala TNM, elaborada en 1958 ⁸, que califica tres características tumorales indicadas en sus iniciales.

- **T:** Tamaño o extensión del tumor primario.
- **N:** Grado de diseminación de los ganglios linfáticos.
- **M:** Presencia de metástasis.

4.1.3 Prevalencia del cáncer

El cáncer es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en el mundo, con casi 10 millones de muertes a lo largo del año 2020. ² El ritmo de incidencia es creciente y estudios prevén que en el año 2040 el número de nuevos casos anuales aumente hasta los 25 millones con un mayor impacto en los países que cuentan con unos ingresos medios y bajos. ⁷

La atención del cáncer no se realiza de la misma manera en todos los países y solo los hospitales especializados y que cuentan con más recursos pueden implementar una gestión clínica de vanguardia.⁷

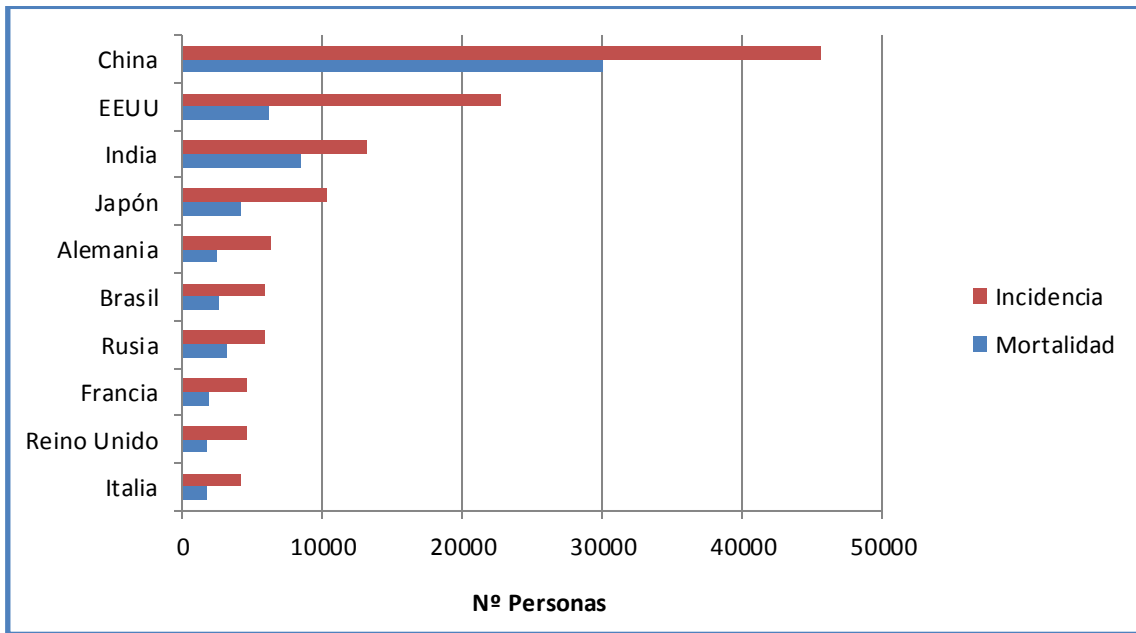


FIGURA 1: Número estimado de incidencias y muertes de cáncer para ambos sexos y todas las edades en el año 2020.⁹

Respecto a los distintos tipos de cáncer, los más comunes en término de nuevos casos en el año 2020 fueron el de mama, el pulmonar, el colorrectal y el de próstata. En relación al número de fallecimientos, el cáncer pulmonar, colorrectal, hepático y gástrico fueron en este orden los que más los provocaron.^{2,9}

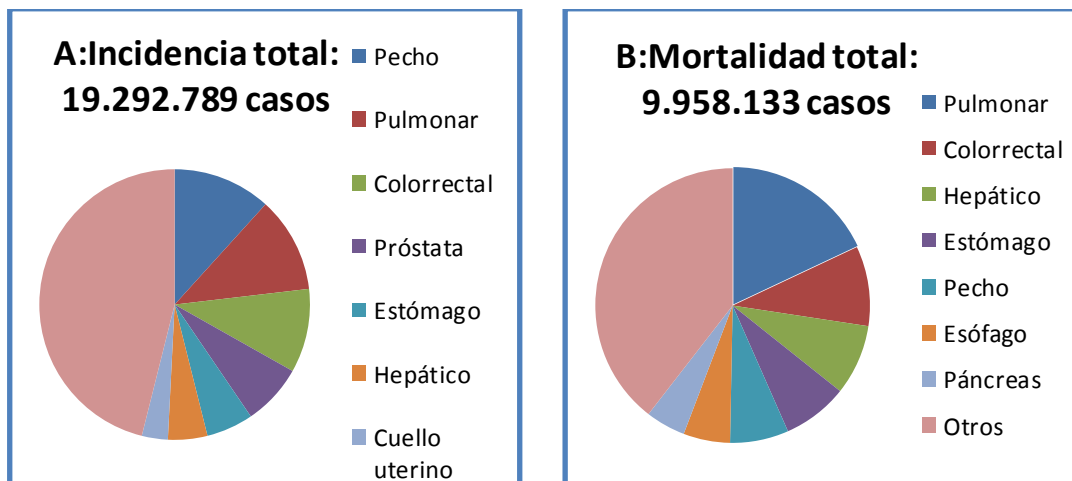


FIGURA 2: (A) Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020 en todo el mundo, para ambos sexos y para todas las edades.⁹ (B) Número estimado de muertes por cáncer en 2020 en todo el mundo, para ambos sexos y para todas las edades.⁹

4.1.4 Relación entre cáncer y caquexia

En el año 2016 ³ se estimaba que la caquexia estaba presente en más de la mitad de pacientes con cáncer y recientemente se ha detallado que este síndrome afecta al 74% de los mismos. La caquexia se asocia más frecuentemente al cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, gástrico, hepático, de próstata, de colon y pulmonar. ^{3,10} La caquexia es responsable de aproximadamente el 20% de las muertes en los pacientes con cáncer. ⁴ Aunque los cánceres mencionados, se relacionan frecuentemente con la caquexia, existen variaciones individuales en función del diagnóstico de cada paciente, del estado de desarrollo en el que se encuentra el tumor y de sus características específicas. ⁶ Existen además, otra serie de circunstancias o elementos que aumentan la probabilidad de desarrollar el síndrome en pacientes oncológicos como el sexo masculino, la edad avanzada, factores genéticos de riesgo y la presencia de comorbilidades. ⁶

El propio cáncer genera alteraciones metabólicas en el organismo como el desequilibrio energético, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica o las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (HCO) entre otras. Todas ellas a su vez actúan como factores predisponentes para el desarrollo de la caquexia. ⁵

Por otra parte, los tratamientos contra el cáncer, tales como la quimioterapia, la radioterapia y ciertas drogas de carácter paliativo, pueden contribuir a estas alteraciones metabólicas y se ha comprobado que pueden acentuar la actividad de las rutas catabólicas en el músculo esquelético, lo que es típico de la caquexia. ^{5,6}

Estos efectos negativos de la quimioterapia comenzaron a determinarse en el año 2008 a raíz de un estudio pionero liderado por Denis Guttridge ¹¹ en el que se evaluó el efecto del cisplatino (anticancerígeno) en ratones implantados de forma subcutánea con un adenocarcinoma de colon, y que desarrollaron caquexia, observándose un efecto directo entre la administración de este agente y la pérdida de peso y atrofia muscular. La activación del factor de transcripción nuclear kappa B (Nf- κ B) por cisplatino, llevo a hipotetizar que Nf- κ B podía generar atrofia muscular.

Sin embargo, estudios recientes muestran que los niveles de Nf- κ B son elevados en el músculo de pacientes con cáncer, lo que sugiere que la pérdida muscular puede ser provocada por el propio tumor y por la quimioterapia. ¹²

4.1.5 Etapas de la caquexia

Determinar las distintas etapas que componen la caquexia es importante desde el punto de vista clínico con el fin de orientar la toma de decisiones referidas al tratamiento. La mayoría de expertos coinciden en la existencia de 3 fases consecutivas

por las que pasan la mayoría de los pacientes: etapa de pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria.⁴ La intensidad de cada una de esas fases dependerá en gran medida del tipo de tumor, la localización, y el grado de desarrollo del mismo.

1. **Pre-caquexia:** El paciente se encuentra en esta fase si presenta una pérdida de peso $\leq 5\%$, anorexia y alteraciones metabólicas como la intolerancia a la glucosa.¹³

Hoy en día no se conocen biomarcadores que permitan diagnosticar la caquexia en esta primera fase, quedando como objetivo primordial encontrar métodos de identificación precoces y precisos para evitar que los pacientes pierdan más del 5% del peso corporal, lo que aumenta notablemente el riesgo de mortalidad.^{3,4}

2. **Caquexia:** El paciente se encuentra en esta fase si presenta una pérdida de peso $> 5\%$ durante 6 meses, un IMC < 20 junto a una pérdida de peso $> 2\%$ o sarcopenia añadida a una pérdida de peso $> 2\%$.¹³

En esta etapa también se suele producir una disminución en la ingesta de alimentos.³

3. **Caquexia refractaria:** En esta fase la caquexia es refractaria porque acompaña al cáncer en su estado más avanzado (pre-terminal) o porque deriva de un cáncer de rápido desarrollo que no responde a los tratamientos.¹³ El paciente que se encuentra en esta etapa se caracteriza por tener un elevado estado catabólico, una esperanza de vida < 3 meses y un bajo desempeño del rendimiento en la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁴

En esta etapa, se busca mantener la mejor calidad de vida para el paciente desde el punto de vista nutricional, psicológico y en el manejo de la sintomatología de acuerdo a las pautas de cuidados al final de la vida.^{13,15}

4.2 Diagnóstico y prevención

A lo largo del tiempo se han enunciado varias definiciones referidas a la caquexia con el objetivo de facilitar la práctica clínica y ofrecer unos criterios diagnósticos más precisos. Algunos de los criterios diagnósticos fueron recogidos por Ni y colaboradores⁴ y se muestran en la tabla 1:

Evans et al (2008)	<p>Los criterios diagnósticos son la pérdida de peso de al menos 5% en 12 meses o menos en presencia de una enfermedad subyacente, más 3 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de fuerza muscular • Fatiga • Anorexia • Bajo índice de masa libre de grasa • Bioquímica anormal <p>Otros criterios son el aumento de los marcadores inflamatorios (CRP > 5mg/l, IL-6 > 4pg/ml), la anemia (HGB< 12g/dl) y los niveles bajos de albúmina sérica (Alb< 3,2g/dl).</p> <p><i>Es una definición genérica para cualquier patología crónica asociada a caquexia.</i></p>
Bozetti et al (2009) (SCRINIO)	<p>Los criterios diagnósticos son una pérdida de peso ≥ 10% y presencia de al menos 1 de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Fatiga • Saciedad temprana <p><i>Es una definición propuesta para facilitar la práctica clínica.</i></p>
Fearon et al (2011) (EPCRC)	<p>Los criterios diagnósticos son una pérdida de peso > 5% durante 6 meses (en ausencia de ayuno) o una pérdida de peso > 2% asociada a un IMC <20 o a sarcopenia.</p> <p><i>Es una definición específica para la caquexia asociada al cáncer y recalca la importancia de la pérdida de músculo esquelético.</i></p>

TABLA 1: Criterios diagnósticos para el reconocimiento de la caquexia a lo largo del tiempo. EPCRC (Colaboración Europea de Investigación de Cuidados Paliativos). SCRINIO (Investigación sobre el Cribado del riesgo nutricional). CRP (Proteína C Reactiva). IL-6 (Interleucina-6). HGB (Hemoglobina). Alb (Albúmina). IMC (Índice de masa corporal) ⁴

Los criterios diagnósticos propuestos por Fearon et al ¹³ son los más utilizados a día de hoy para determinar este síndrome. Debido a las limitaciones en el manejo clínico rutinario de los mecanismos pro-caquécicos y la baja especificidad de los ensayos realizados para el diagnóstico de caquexia en los pacientes estudiados, Fearon y colaboradores se propusieron establecer unos criterios diagnósticos consensuados para cada una de las etapas de la caquexia, actualizando las definiciones y clasificaciones propuestas con anterioridad. Para lo cual llevaron a cabo un estudio que contó con profesionales en la investigación clínica del campo de la medicina oncológica, medicina paliativa y nutricional, así como con organizaciones de relevancia como el Instituto Nacional de Investigación del Cáncer y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo. El trabajo colaborativo consistió en la revisión de la literatura actual y en la lluvia de ideas por parte de grupos de expertos acerca del manejo clínico de la caquexia asociada al cáncer y de los aspectos más relevantes referidos a la definición y clasificación de la enfermedad, y en varias rondas de

preguntas anónimas, sobre múltiples cuestiones, cuyos resultados eran debatidos llegando a un consenso final.

Uno de los problemas más importantes en el manejo clínico de la enfermedad es la dificultad de diagnosticar precozmente la caquexia, lo que reside en la variedad de manifestaciones clínicas que se dan en cada individuo y en la dificultad para establecer criterios unificados.⁶

En la actualidad se utilizan distintas combinaciones de criterios diagnósticos que unen la pérdida de peso, criterio incluido en todas las definiciones, con la anorexia, la reducción en la ingesta de alimentos, la pérdida de músculo esquelético, la fatiga o marcadores bioquímicos.⁶ Algunos de los más utilizados se exponen a continuación:

PÉRDIDA DE PESO

Elemento principal en las definiciones propuestas en la tabla 1 para el diagnóstico de la caquexia. La pérdida de peso puede producirse antes o después de que el paciente conozca que padece cáncer. La intensidad de esta pérdida de peso puede variar entre pacientes, así como la manera de manifestarse.⁶

Lo ideal, en pacientes con caquexia, es conseguir un aumento de peso a expensas de masa muscular. Esto no siempre se consigue ya que puede acumularse agua en el organismo en forma de edemas, o producirse un aumento de los niveles de grasa derivado del uso de fármacos como medida de tratamiento.³

PÉRDIDA DE MÚSCULO ESQUELÉTICO

La disminución de músculo esquelético a niveles $<7,26 \text{ Kg/m}^2$ en hombres y $<5,45 \text{ Kg/m}^2$ en mujeres indica la presencia de sarcopenia, uno de los factores predictivos de caquexia basándonos en la definición de Fearon.^{4,13}

REDUCCIÓN EN LA INGESTA DE ALIMENTOS

Es importante evaluar los motivos que llevan al paciente a reducir la ingesta de alimentos, pudiendo ser algunos de ellos alteraciones motoras a nivel gástrico o alteraciones sensoriales. También es importante monitorizar la ingesta de los distintos tipos de nutrientes, con mención especial a las proteínas que consume el paciente.¹³

Existen múltiples cuestionarios capaces de evaluar la cantidad y el tipo de dieta consumidas por los pacientes, que pueden ayudar a identificar etapas tempranas de desnutrición, lo que permitirá un inicio más rápido del tratamiento frente a la caquexia con sus consecuentes beneficios en la reducción de costes médicos. En este sentido, el cuestionario PG-SGA (Asesoramiento Global Subjetivo generado por el Paciente), evalúa aspectos como el peso del paciente, el estado muscular, los niveles de grasa, la

temperatura corporal y la presencia o ausencia de edemas con el fin de detectar una posible desnutrición en pacientes con cáncer. ^{4,16}

4.2.1 Determinación de la composición corporal

La determinación de la composición corporal de un paciente oncológico tiene un valor diagnóstico muy superior al de determinar únicamente su peso corporal, siendo necesaria una diferenciación entre la pérdida de peso a expensas de masa grasa o a expensas de músculo, con diferentes resultados clínicos. Este enfoque más detallado puede aumentar la veracidad del pronóstico sobre el paciente. ¹⁷

Existen métodos y herramientas que nos permiten determinar la composición corporal de un individuo ofreciendo datos como el % de masa grasa, % de masa muscular o el % de agua total. Entre estos métodos se encuentran, la tomografía axial computarizada (CT), la resonancia magnética nuclear y la densitometría dual de rayos X (DXA), que son métodos indirectos en los que su uso no implica una manipulación del tejido estudiado, o los doblemente indirectos, como la antropometría y la bioimpedancia (BIA). ¹⁸ Estas técnicas pueden ayudar en la detección de la acumulación de agua en forma de edemas o ascitis que se da en personas con cáncer, lo que da lugar a un aumento de peso corporal. ³

Por otra parte, debido a que una de las manifestaciones más importantes de la caquexia asociada al cáncer es la pérdida de masa muscular, es preciso contar con técnicas que permitan además cuantificar la musculatura y detectar pérdidas precoces de la misma.

Las principales técnicas de determinación de la composición corporal son las siguientes:

- **Dinamometría:** Es una herramienta utilizada para la medición de la fuerza muscular, siendo esta una manifestación aproximada de la masa muscular e indicador de la caquexia. ¹⁶
- **Densitometría de rayos X (DXA):** Es una técnica de baja radiación capaz de determinar la composición corporal a partir de la medición del músculo apendicular. Su uso tiene ciertas limitaciones debido a la escasa capacidad de diferenciación entre los distintos tipos de tejido adiposo (subcutáneo, intramuscular, visceral) y de masa muscular (músculo, tejido de los órganos, tejido tumoral). ⁴
- **Bioimpedancia (BIA):** Permite estimar el porcentaje de masa corporal total, masa grasa (MG), masa libre de grasa (MLG) y fluidos corporales mediante electricidad. Esta técnica es menos específica que la DXA para el cáncer y la caquexia. ⁴

- **Tomografía axial computarizada (CT):** Determina la composición corporal de manera precisa a partir de la evaluación del músculo esquelético axial procedente de las vértebras lumbares, ya que la grasa y el músculo de esta zona se correlacionan proporcionalmente con las cantidades existentes en todo el cuerpo. ^{4,6}

4.2.2 Desarrollo y validación de una herramienta para el diagnóstico clínico de las diferentes etapas de la caquexia.

Detectar la caquexia de manera precoz (pre-caquexia) es realmente importante para aumentar las posibilidades de supervivencia del paciente, ya que como se ha mencionado anteriormente, si la pérdida de peso supera el 5%, el riesgo de mortalidad aumenta. Todo ello unido a que cuanto más avanzada se encuentre la enfermedad (caquexia refractaria), el tratamiento tiene menor efectividad, por lo que se deben de conseguir unos criterios de detección y clasificación unificados que permitan al equipo oncológico detectar los cambios de peso y de composición corporal lo más pronto posible. ³

Para poder cuantificar la caquexia de forma sistemática en todas sus etapas, incluida la etapa de pre-caquexia, se estableció un sistema de puntuación denominado puntuación para la estadificación de la caquexia (Caquexia staging score, CSS) ¹⁹ El objetivo principal de este estudio fue elaborar un sistema de puntuación que permitiera clasificar a los pacientes de caquexia entre las diferentes etapas clínicas que conforman la enfermedad (pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria), siendo este sistema capaz de discriminar los resultados entre la gran variedad de mecanismos y fenotipos que se dan en cada uno de los individuos afectados. La metodología seguida en el estudio fue la mostrada en la tabla 2.

METODOLOGÍA
Pacientes
Participaron 297 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer en estadios III y IV, tras la firma de un consentimiento informado.
Recolección de datos
<ul style="list-style-type: none"> • Los informes médicos y el propio paciente sirvieron como fuentes de información para recopilar datos acerca de las características individuales (edad, sexo, altura, peso) y de la pérdida de peso en los últimos 6 meses. • La sintomatología de cada uno de los pacientes se obtuvo de la cumplimentación del cuestionario MDASI ²⁰ • Otros síntomas típicos de la caquexia, como la saciedad temprana (<i>pérdida de apetito</i>) y los cambios sensoriales se evaluaron con escalas numéricas de 0 a 10, en orden creciente de severidad. • Para cuantificar la calidad de vida de los participantes, se utilizó la escala FAACT ²¹ Una mayor puntuación en esta escala se relaciona con mejor calidad de vida. • Mediante la cumplimentación del cuestionario SARC-F ²² y el análisis de una CT en caso de que el paciente se la haya realizado en el último mes, se evaluó la función muscular de cada

- uno de los participantes para determinar la presencia o ausencia de sarcopenia.
- El cuestionario ECOG ²³ (Eastern Cooperative Oncology Group) se utilizó para determinar la función y capacidad física de los pacientes.
- Todos los participantes fueron sometidos a análisis sanguíneos para determinar *alteraciones bioquímicas*.
- Se registraron las fechas de inclusión en el estudio de cada participante para evaluar los datos de supervivencia hasta el momento de su muerte o abandono.

Clasificación de las etapas de la caquexia asociada al cáncer y métodos de puntuación.

Cada uno de los participantes es asignado a cada una de las 4 etapas de caquexia: ausencia de caquexia, pre-caquexia, caquexia y caquexia refractaria en función de la puntuación obtenida en el estudio CSS, que utiliza 5 componentes y emplea la fórmula [Pérdida de peso (0-3) + SARC-F (0-3) + ECOG (0-2) + Pérdida de apetito (0-2) + Bioquímica anormal (0-2)] para el cómputo global que comprende un rango de 0 a 12 puntos.

Los puntos totales se distribuyen en 5 componentes que evalúan las manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos más característicos de la caquexia:

- 1- Pérdida de peso en 6 meses:
 - Estable o ganancia de peso → 0
 - Pérdida < o = 5% → 1
 - Pérdida >5% y < o = 15% → 2
 - Pérdida >15% → 3
2. Puntuación de SARC-F:
 - 0 → 0
 - 1-3 → 1
 - 4-6 → 2
 - 7-10 → 3
3. Valoración de estado funcional (ECOG):
 - 0 → 0
 - 1-2 → 1
 - 3-4 → 2
4. Pérdida de apetito:
 - 0-3 → 0
 - 4-6 → 1
 - 7-10 → 2
5. Bioquímica anormal, mediante las mediciones de Hb, Alb y WBC:
 - Valores normales → 0
 - 1 valor anormal → 1
 - 2 o más valores anormales → 2

TABLA 2: Metodología seguida en el estudio de elaboración del Caquexia Staging Score (CSS). ¹⁹ MDASI (M.D.Anderson symptom inventory), FAACT (Functional Assesment of Anorexia Cachexia Teraphy), CT (Tomografía computarizada), Hb (Hemoglobina), Alb (Albúmina), WBC (recuento de glóbulos blancos).

De un total de 297 pacientes que iniciaron el estudio, los resultados fueron representativos de 259 de ellos debido a que varios participantes no se sometieron a los análisis sanguíneos o no cumplimentaron alguno de los cuestionarios propuestos. El total de los sujetos que finalizó el estudio fue asignado a una de las 4 etapas de caquexia mostradas en la figura 3:



Figura 3: Etapas de la cachexia propuestas por el estudio CSS.¹⁹

Una vez finalizado el estudio y tras la evaluación de las puntuaciones obtenidas, 69 pacientes se incluyeron en el estado no caquético, 68 en pre-caquexia, 103 en caquexia y 19 en caquexia refractaria.

Comparando los grupos, y teniendo en cuenta los cinco componentes evaluados, los pacientes con caquexia refractaria presentaban mayor pérdida de peso, peor sintomatología funcional, puntuaciones elevadas en los cuestionarios SARC-F y ECOG, peor apetito y alteraciones bioquímicas que los pertenecientes a las etapas de ausencia de caquexia, pre-caquexia y caquexia. Las diferencias entre los cinco componentes estudiados para los cuatro grupos fueron estadísticamente significativas. Se determinó que la prevalencia de sarcopenia fue mayor en los grupos de caquexia y caquexia refractaria y la supervivencia y calidad de vida eran menores a medida que aumentaba la puntuación total.

En cuanto a las conclusiones del estudio destacan que la utilización de los cinco componentes permite el desarrollo de unos criterios diagnósticos completos, así como una correcta discriminación para separar a los pacientes en las diferentes etapas de la caquexia y gran facilidad de uso. Por lo tanto se concluye que es necesario complementar la pérdida de peso con otras manifestaciones clínicas.

Los investigadores ven como limitaciones del estudio el pequeño tamaño de la muestra con el que trabajaron en el centro oncológico (Cancer Center of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology) y la falta de conocimiento acerca de la etapa de la caquexia en la que se encontraban los pacientes en cada momento, por lo que serán necesarios estudios realizados en varios centros y con mayor tamaño muestral para verificar la utilidad del sistema CSS.

4.2.3 Obesidad sarcopénica.

Como hemos visto, la sarcopenia está relacionada con la disminución de músculo esquelético, lo que a su vez es uno de los síntomas que indican la presencia de caquexia. Esta disminución de masa muscular es difícil de detectar en pacientes obesos o de elevada edad ya que este tipo de personas se caracterizan por tener unos niveles crecientes de tejido adiposo y decreciente de masa muscular, lo que ocasiona un IMC estable y sin variaciones. Este fenómeno se conoce como obesidad sarcopénica y aumenta la mortalidad y morbilidad de los pacientes, prolonga la estancia hospitalaria, genera una mayor necesidad de rehabilitación y aumenta las complicaciones post-operatorias.^{24,25}

Este fenómeno es bastante frecuente por varias razones:

- En el mundo hay aproximadamente 1,9 billones de personas con sobrepeso y obesidad²⁶ y 600 millones de personas con obesidad y este dato aumenta con el paso del tiempo, lo que disminuye la probabilidad de que un paciente ingresado tenga un peso normal o bajo. Por otra parte, la propia obesidad es un factor de riesgo de cáncer, siendo un 9% de los mismos atribuible al exceso de peso.²⁶
- Los pacientes con elevado peso pueden llegar a perder gran cantidad de masa muscular sin llegar a niveles bajos de IMC⁶, lo que camufla la caquexia si no usamos herramientas como la DXA o la CT, mencionadas anteriormente.
- La obesidad sarcopénica es un círculo vicioso, ya que la sarcopenia suele reducir la actividad física en quien la padece, lo que disminuye el gasto energético y aumenta la obesidad. Esta última por su parte se relaciona con niveles elevados de grasa visceral que generan inflamación, derivando en sarcopenia.²⁵

4.3 Metabolismo de la célula tumoral

4.3.1 Principales adaptaciones metabólicas asociadas con el cáncer

Nuestro organismo sufre una gran variedad de alteraciones metabólicas derivadas de la presencia del tumor, las cuales se producen con el fin de mantener la homeostasis general y evitar los desequilibrios generados por las propias células neoplásicas. Parte de estas alteraciones surgen de la necesidad que tiene la masa tumoral de consumir grandes cantidades de glucosa como fuente energética, afectando esto al metabolismo de hidratos de carbono (HCO), lípidos y proteínas, y desembocando en ocasiones en un desequilibrio energético.

Además, en pacientes con cáncer, se pueden observar alteraciones a nivel neurológico, que conllevan una pérdida de apetito derivada en pérdida de peso, provocada en parte por la acción de las citoquinas pro-inflamatorias que inhiben las vías orexigénicas, encargadas de estimular el propio apetito. Otras alteraciones son endocrinas, como la resistencia a la insulina, o de carácter inflamatorio, que se expondrán posteriormente.
27,28

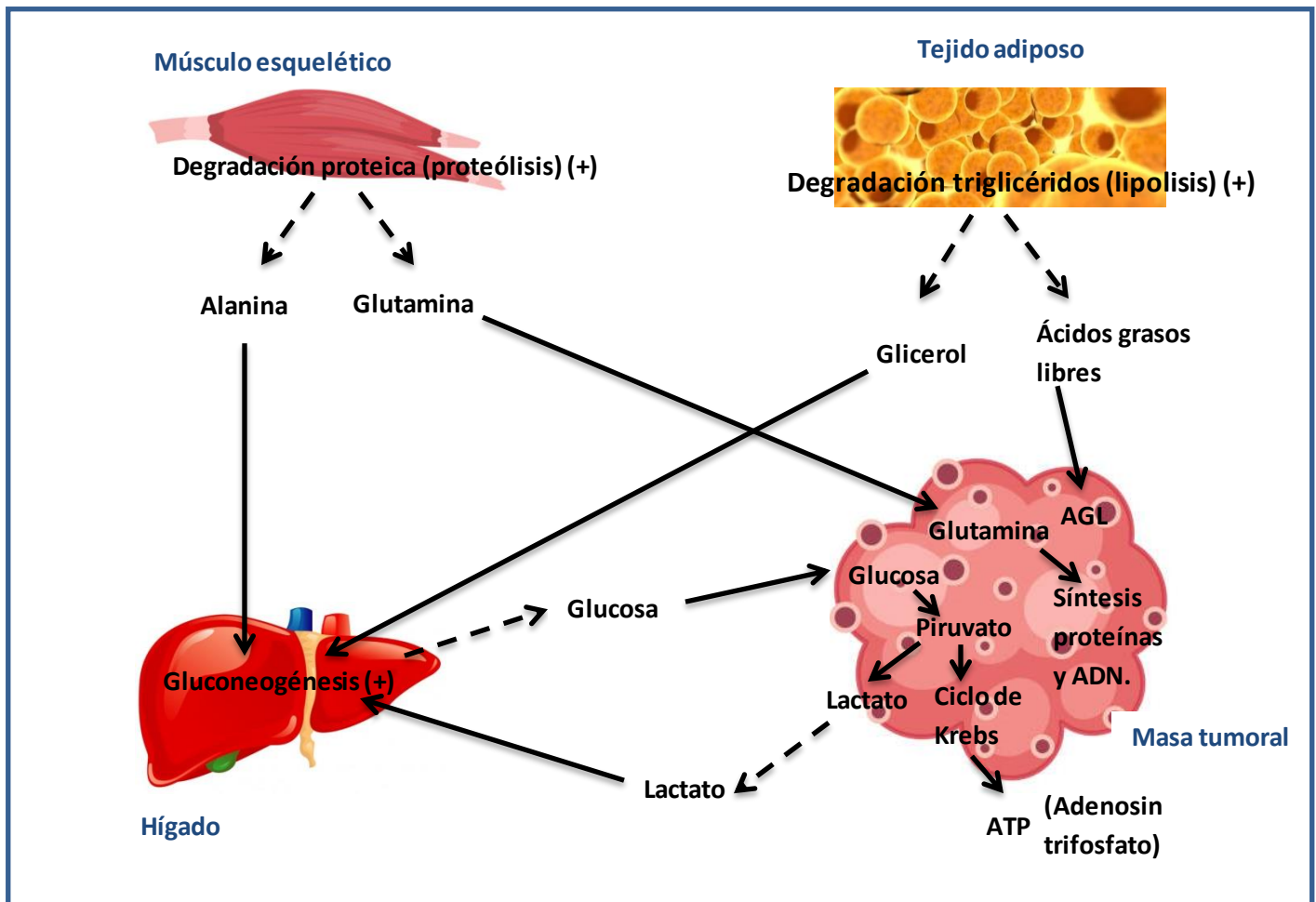


Figura 4: Adaptaciones metabólicas producidas en el organismo debido a la presencia de la masa tumoral. ²⁸

En la figura 4 se puede observar como la masa tumoral genera alteraciones metabólicas en los principales tejidos del organismo, con el fin de obtener la mayor cantidad posible de energía que le permita continuar su crecimiento y expansión. A continuación se detallan cada uno de estos procesos:

1: ESTIMULACIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El crecimiento tumoral es responsable del incremento en la degradación de proteínas en el músculo esquelético, lo que supone la liberación de aminoácidos (aa) a la circulación sanguínea, aminoácidos como la alanina y la glutamina.

Uno de los factores responsables de esta estimulación de la degradación proteica en el músculo es el factor inductor de proteólisis (PIF), liberado por el tumor en pacientes con cáncer, generando proteólisis e inhibición de la síntesis de proteínas. El tumor también genera otras moléculas de carácter pro-inflamatorio denominadas citoquinas, que favorecen la degradación proteica.

La alanina viaja hasta el hígado e interviene en la formación de glucosa (gluconeogénesis) y en la síntesis de proteínas de fase aguda, utilizadas como biomarcadores en la detección de la caquexia asociada al cáncer. La glutamina, por su parte, es utilizada por el tumor en pequeñas cantidades como fuente de nitrógeno para la síntesis proteica y de ácidos nucleicos.²⁸

2: DEGRADACIÓN LIPOLÍTICA DE TRIACILGLICÉRIDOS EN EL TEJIDO ADIPOSO

A consecuencia del desarrollo tumoral se estimula el proceso de degradación de los triglicéridos del tejido adiposo para liberar glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol sale a la sangre y viaja hasta el hígado para participar junto a los aminoácidos en la formación de glucosa. Los ácidos grasos libres son utilizados en bajos niveles por parte de la masa tumoral para la formación de lípidos de membrana y para su degradación aerobia para obtener energía.²⁸

El aumento de la actividad lipolítica se cree que puede estar ocasionada en parte por el factor de movilización de lípidos (LMF), sobre-expresado en muchos tumores malignos y producido en el tejido adiposo en animales y humanos con cáncer.²⁹

3: PRODUCCIÓN DE GLUCOSA POR EL HÍGADO Y UTILIZACIÓN DE GLUCOSA POR EL TUMOR.

El tumor necesita crecer, y para ello utiliza la glucosa proveniente del hígado, generada en el proceso de gluconeogénesis.

La glucosa es utilizada en la masa tumoral para la liberación final de ATP, aunque se produce una adaptación en el metabolismo de las células cancerosas en comparación con las células normales, limitando la generación energética a la glucólisis, incluso en presencia de oxígeno (aeróbico), evitando el proceso de fosforilación oxidativa en las

mitocondrias que les permitiría obtener más cantidad de ATP a partir de la misma cantidad de glucosa. Este mecanismo adaptativo se conoce como Efecto Warburg ³⁰

En el proceso de glucólisis se genera piruvato, que a través de la fermentación láctica catalizada por la lactato deshidrogenasa se convierte en lactato. El lactato producido por el tumor sale a la sangre y es captado por el hígado que lo reutiliza en la formación de más glucosa, provocando un ciclo recíproco conocido como Ciclo de Cori, que genera una ineficiencia energética, ya que el ATP producido en la degradación de glucosa es menor que el necesario para sus síntesis en el hígado. ²⁸

En sujetos con cáncer, la gran cantidad de glucosa requerida por parte de las células neoplásicas, provoca un estado hipoglucémico secundario que hace partícipe a la acción de las hormonas antagonistas de la insulina, el glucagón, el cortisol y los glucocorticoides. El paciente desarrolla una resistencia a la insulina, una insuficiencia en la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas, que puede ocasionarse por la acción de los antagonistas de la insulina, la constante exposición a citoquinas pro-inflamatorias y el estado inflamatorio generalizado que se da en la enfermedad. ²⁷

4.3.2 Inflamación sistémica promovida por el cáncer.

Uno de los mecanismos típicamente asociado al cáncer es la respuesta inflamatoria generalizada, que se considera un factor predisponente para el desarrollo de caquexia y confiere un mayor grado de agresividad al cáncer ³¹ En el proceso inflamatorio asociado con el cáncer están implicadas: Las **células tumorales**, que como se ha comentado anteriormente liberan citoquinas y otras moléculas de carácter pro-inflamatorio, que alteran el metabolismo del paciente y ayudan al tumor en su proceso de crecimiento y en su provisión de energía. El factor inductor de proteínas (PIF) y el factor de movilización de lípidos (LMF), secretadas por el tumor, ayudan al desarrollo del proceso inflamatorio. Por otra parte, están implicadas las **células inmunes**, que en el estado de salud, liberan citoquinas con la finalidad de defender el organismo ante posibles infecciones, pero en presencia de cáncer, es el tumor el que las activa, lo que promueve un estado inflamatorio. La cooperación de células tumorales y células inmunes conduce a la progresión del tumor ¹⁰

La inflamación es un factor clave en el desarrollo de la caquexia. Durante el cáncer, la inflamación generalizada, provocada entre otros factores por citoquinas como la Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 10 (IL-10) o el Interferón gamma (IFN- γ), contribuye en la pérdida de peso del paciente e inhibe los mecanismos compensatorios del organismo ante dicha pérdida de peso ³², los cuales evitan la degradación precoz del tejido muscular esquelético y del tejido adiposo, fundamental

en su interacción con el sistema inmunológico y como aislante térmico, ocasionándose en consecuencia una pérdida acelerada de los mismos.¹⁰

El estado inflamatorio se encuentra presente en la mayoría de los casos de cáncer. Marcadores clínicos de respuesta inflamatoria presentes en la sangre, como la proteína C reactiva (PCR), plaquetas, neutrófilos o la albúmina, tienen un valor pronóstico fundamental en pacientes oncológicos. La finalidad de utilizar estos biomarcadores en la detección del proceso inflamatorio, es el conocimiento de la prevalencia del mismo con el fin de elaborar estrategias clínicas que posibiliten su mitigación.³³

Se desarrollaron varios sistemas de cuantificación de dichos biomarcadores, el Glasgow Pronostic Score (GPS) y el Modified Glasgow Pronostic Score (mGPS), los cuales se basan en la cuantificación de la respuesta inflamatoria por parte del tejido linfoide y hepático a partir de la medición de la proteína C reactiva (PCR), usada como biomarcador positivo indicativo de inflamación, y la albúmina, usada como biomarcador negativo de inflamación y medidor de masa magra corporal, mediante observaciones de laboratorio. En ambos sistemas, la combinación de valores elevados de proteína C reactiva con hipoalbuminemia se relaciona con el estado inflamatorio y una disminución de las posibilidades de supervivencia del paciente.^{33,34}

El GPS, creado inicialmente³³, tenía el siguiente sistema de puntuación:

- PCR \leq 10mg/L y albúmina \geq 35 g/L \rightarrow 0
- PCR $>$ 10mg/L \rightarrow 1
- Albúmina $<$ 35g/L \rightarrow 1

Tiempo después³⁴, el sistema fue modificado y se elaboró el mGPS, debido a que los investigadores se dieron cuenta de que raramente se producía una hipoalbuminemia de manera aislada, y en caso de producirse, no se asociaba con peor pronóstico de supervivencia si era independiente de niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). Se reestructuro el sistema de puntuación, con el objetivo de facilitar su comprensión y uso de manera rutinaria.

- PCR \leq 10mg/L y albúmina \geq 35 g/L \rightarrow 0
- PCR $>$ 10mg/L \rightarrow 1
- PCR $>$ 10mg/L y albúmina $<$ 35 g/L \rightarrow 2

Valores más elevados en el mGPS se encuentran relacionados con el estado inflamatorio y una menor supervivencia del paciente. Por otra parte, los valores de la relación GPS/mGPS, extraídos en este estudio de $>$ 2000 pacientes, si son elevados, se relacionan con un aumento de peso, pérdida muscular, aumento de comorbilidades, incremento de citoquinas pro-inflamatorias y angiogénicas y complicaciones derivadas del tratamiento.

Dolan y colaboradores realizan una revisión sistemática y un metaanálisis para determinar el valor pronóstico de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cánceres avanzados no operables ³⁵ y con cánceres operables. ³⁶ En estos estudios se evaluó el estado inflamatorio en más de 40000 pacientes con cáncer que se encontraban en diferentes etapas de la enfermedad. En 2020 ³¹, el mismo grupo de investigadores llevan a cabo una revisión sistemática sobre la prevalencia del proceso inflamatorio sistémico, en pacientes con cáncer operable e inoperable, empleando GPS/mGPS como sistema de cuantificación. Se basaron principalmente en la información obtenida en los estudios realizados con anterioridad. ^{35,36} La metodología llevada a cabo para la revisión sistemática fue la presentada en la tabla 3:

METODOLOGÍA
Recolección de la información
<ul style="list-style-type: none"> • Gran parte de la información se obtuvo de las dos revisiones sistemáticas realizadas con anterioridad por Dolan y colaboradores ^{35,36} • Se llevó a cabo la búsqueda de información contenida en artículos en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (MEDLINE), en la base de datos médica Excerpta (EMBASE) y en la base de datos de revisiones sistemáticas Crochane (CDSR). • Los estudios de animales y aquellos no disponibles en inglés fueron excluidos. • Se incluyeron en el estudio los artículos más recientes en cuanto a elaboración y publicación. • La información utilizada para el análisis final provenía de estudios con un número elevado de observaciones que indicaban el grado de supervivencia de los pacientes analizados.
Distribución de la información extraída
<p>Se utilizaron un total de 140 artículos para elaborar la revisión de la literatura. Se separaron a los pacientes en cada uno de los diferentes tipos de cáncer con interés para el estudio y posteriormente se subdividió cada tipo de cáncer en las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudios que tratan pacientes con cáncer operable. - Estudios que tratan pacientes con cáncer inoperable. - Estudios que tratan pacientes con cáncer operable e inoperable. <p>Para cada tipo de cáncer, se indicó el número de pacientes que presentaban valores elevados de proteína C reactiva o valores bajos de albúmina.</p>

Tabla 3: Metodología seguida en la revisión de la literatura llevada a cabo por Dolan y colaboradores. ³¹

TIPO DE CANCER (Cáncer operable)	Nº DE PACIENTES	GPS/mGPS 0	GPS/mGPS 1	GPS/mGPS 2	% DE PACIENTES CON INFLAMACIÓN
Pecho	0*	0	0	0	0%
Vejiga	2133	1410	596	127	34%
Ginecológico	724	758	144	42	26%
Próstata	0*	0	0	0	0%
Gastroesofágico	7693	6100	1044	549	21%
Hematológico	0*	0	0	0	0%
Renal	2417	1700	451	266	30%
Colorectal	8832	5476	2088	1268	38%
Cabeza y cuello	178	131	25	22	26%
Hepato-bilio- pancreáticos	3587	2715	656	216	28%
Pulmonar	2579	1906	498	175	27,9%
Múltiple	0*	0	0	0	0%
RANGO %	(21%-38%)				

TIPO DE CANCER (Cáncer inoperable)	Nº DE PACIENTES	GPS/mGPS 0	GPS/mGPS 1	GPS/mGPS 2	% DE PACIENTES CON INFLAMACIÓN
Pecho	181	100	61	20	45%
Vejiga	67	33	17	17	51%
Ginecológico	870	461	250	159	36%
Próstata	223	158	43	22	29%
Gastroesofágico	1897	858	602	437	54%
Hematológico	430	90	165	175	79%
Renal	142	41	78	23	45%
Colorectal	1166	544	415	207	53%
Cabeza y cuello	531	280	177	74	47%
Hepato-Bilio- Pancreáticos	920	415	281	424	36%
Pulmonar	1456	596	639	221	59%
Múltiple	4867	1311	1179	2377	73%
RANGO %	(29%-79%)				

Tablas 4 y 5: Distribución de los distintos tipos de cáncer estudiados, número de pacientes por cada tipo de cáncer (operable/inoperable), número de pacientes para cada categoría de GPS/mGPS y % de pacientes con inflamación para cada uno de los mismos. *No se identificaron artículos para pacientes con ese tipo de cáncer operable. ³¹ CON MODIFICACIONES PROPIAS

El estudio concluye que el estado inflamatorio se encuentra presente tanto en pacientes con cáncer operable (etapas tempranas de la enfermedad) como en pacientes con cáncer inoperable (cáncer avanzado). Ninguno de los tipos de cáncer en estado operable observados cuenta con un porcentaje superior al 50% de pacientes con estado inflamatorio, tal como se muestra en la tabla 4, suceso que si ocurre en los

tipos de cáncer en estado inoperable, tal como se muestra en la tabla 5, lo que indica que la inflamación puede aparecer en etapas tempranas de la enfermedad e incrementarse a medida que el proceso oncológico se desarrolla, siendo un marcador importante en las fases avanzadas de la enfermedad. ³¹

4.4 Balance energético negativo en pacientes con cáncer

Los seres humanos gastamos una gran cantidad de energía a lo largo del día de tres maneras distintas: la energía gastada en reposo (metabolismo basal), siendo esta la fuente que más contribuye al gasto, la energía gastada al realizar actividad física y la energía liberada debido al efecto termogénico de los alimentos que ingerimos. Para mantener estable el peso corporal, la cantidad de energía gastada y la perdida en forma de calor debe de ser igual a la cantidad de energía consumida, condición que se encuentra alterada en pacientes con cáncer, en los cuales se establece un balance energético negativo, donde el gasto energético supera a la ingesta energética (Figura 5). ⁶

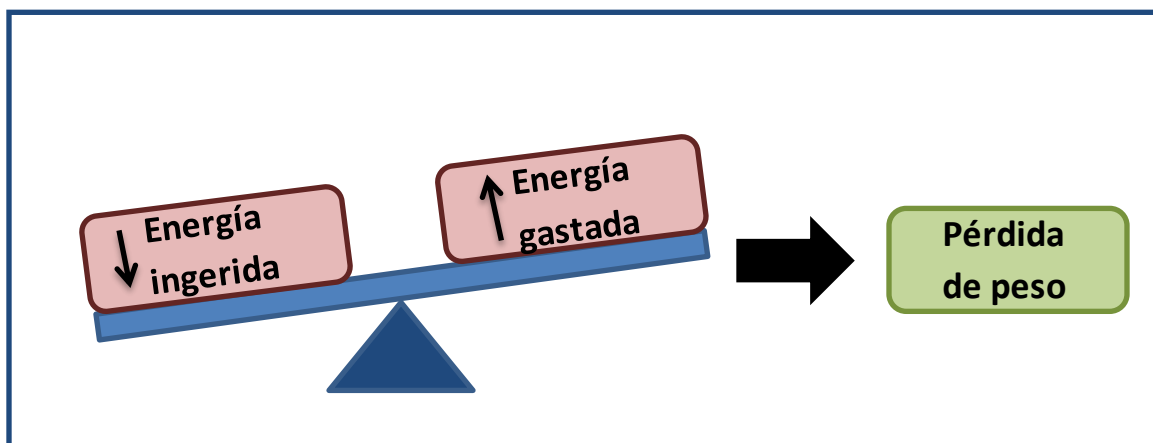


Figura 5: Balance energético negativo presente en pacientes con cáncer. ⁶

El balance energético negativo observado en pacientes oncológicos, es fruto de la combinación de la inflamación sistémica promovida por el cáncer (apartado 4.3.2), que contribuye a la generación del balance energético negativo a causa de un aumento en el gasto energético en reposo, del metabolismo tumoral, de la reducción en la ingesta de alimentos y del propio tratamiento anticanceroso entre otros factores. ³⁷

METABOLISMO TUMORAL

La presencia del tumor en el organismo provoca una serie de alteraciones metabólicas representadas en la figura 4. Entre ellas, destacan la estimulación de la degradación de proteínas (proteólisis) en el músculo y la estimulación de la degradación de

triacilglicéridos (lipólisis) en el tejido adiposo como algunas de las reacciones que mayor ineficiencia energética generan. La estimulación de la proteólisis en el tejido muscular esquelético, libera aminoácidos a la sangre que van a ser captados por el tumor para mantener la síntesis proteica tumoral, y también se produce su captación hepática para la producción de glucosa a través de la ruta anabólica de la gluconeogénesis. En cuanto a la estimulación de la lipólisis en el tejido adiposo, los ácidos grasos libres que se generan y que no viajan hacia el tumor, vuelven a convertirse en triglicéridos por medio de la lipogénesis, generando un ciclo ineficiente desde el punto de vista energético, y que en adición, favorece la pérdida de tejido adiposo.³⁷

El Ciclo de Cori generado entre el hígado y el tumor favorece el gasto energético mediante la utilización de ATP para la síntesis de glucosa hepática, incluso en concentraciones elevadas de la misma en sangre, debido a las exigencias de las células neoplásicas (Efecto Warburg)³⁷

REDUCCIÓN EN LA INGESTA DE ALIMENTOS

La reducción en la ingesta de alimentos se debe principalmente a la pérdida de apetito y a las posibles modificaciones en el gusto y olfato que padece el paciente afectado de cáncer, una alteración en la regulación central del consumo energético asociada con la liberación de citoquinas pro-inflamatorias por parte del tumor, que actúan en el hipotálamo modificando la conducta alimentaria. Si esta reducción alimentaria se lleva a cabo en un sujeto sano, el organismo impone unas medidas compensatorias mediante la utilización del glucógeno, triacilglicéridos del tejido graso y proteínas, en ese orden, para obtener los recursos energéticos necesarios y evitar la pérdida de peso. En sujetos oncológicos, las rutas metabólicas de proteólisis y lipólisis estimuladas por la masa tumoral, hacen inevitable la pérdida de peso.^{10,37}

En adición a la pérdida de apetito, pacientes que sufren de algún tipo de cáncer, como los que afectan al tracto gastrointestinal, pueden tener problemas en la deglución, digestión o absorción de alimentos, así como sensación precoz de saciedad o náuseas, lo que afecta a la correcta captación energética. La malabsorción intestinal, modifica el metabolismo energético y deriva en pérdida de peso a pesar de ingerir la misma cantidad de alimentos.³⁷

TRATAMIENTO ANTI-CANCEROSO

El tratamiento frente al cáncer, de tipo quimioterápico o radioterápico, es otro de los factores que favorece el balance energético negativo. En un estudio realizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello³⁸, se observó que este tipo de tratamientos podía reducir la ingesta energética en >50%. Para la realización de este estudio, se utilizó un modelo de ecuaciones generalizadas estimadas (GEE), para estimar los

efectos de los tratamientos, de la inflamación y de la sintomatología secundaria al tratamiento, como dolor y dificultad en la deglución que sufrieron los pacientes participantes en el estudio sobre la ingesta de alimentos y la posterior pérdida de peso. Se comprobó que todo ello conllevó una disminución de gran magnitud en la ingesta alimentaria, provocando un déficit calórico medio de 120.000 Kcal a lo largo del tiempo de estudio de dos meses y medio. La pérdida de peso derivada del balance energético negativo, provocó una pérdida media de 15 Kg en los sujetos estudiados.

4.5 Efectos en el organismo

4.5.1 La caquexia como síndrome multiorgánico

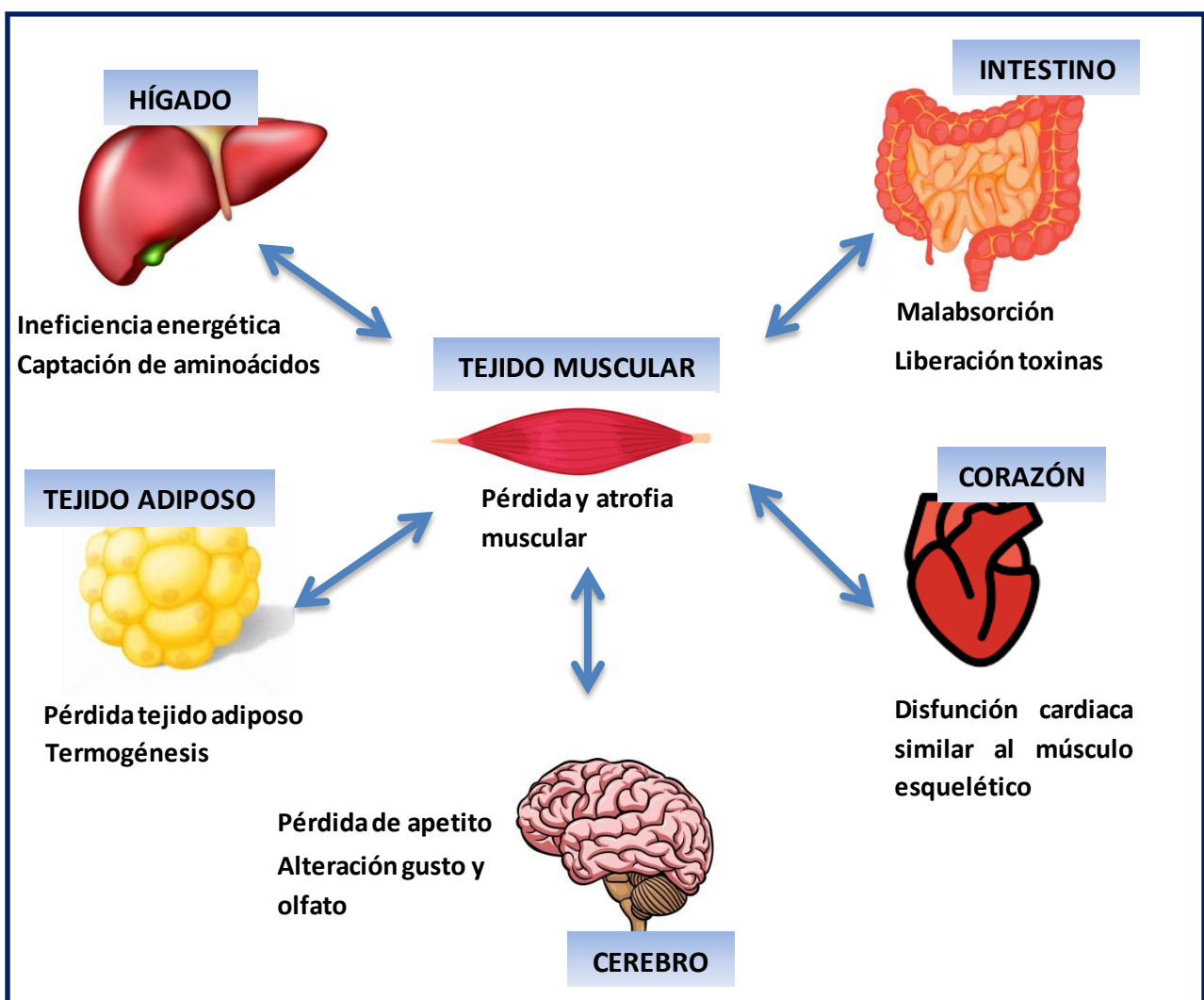


Figura 6: La caquexia como síndrome multiorgánico: interrelación del músculo esquelético con órganos y tejidos implicados en la caquexia. 28 CON MODIFICACIONES PROPIAS

El tejido muscular representa aproximadamente el 40% del peso corporal, por lo que la pérdida y la atrofia muscular influyen significativamente en la pérdida de peso que sufre el paciente con caquexia asociada al cáncer. Sin embargo, el síndrome caquético, al hilo de su definición, tiene carácter multiorgánico, por lo que una gran variedad de órganos y tejidos, como el hígado, el tejido adiposo, el cerebro, el corazón y el intestino, se encuentran implicados en la enfermedad, siendo algunos de ellos influyentes en la pérdida de músculo esquelético.²⁸

El estado inflamatorio presente en los pacientes con cáncer y las citoquinas liberadas durante el proceso tumoral intervienen en gran medida en el papel que cumplen los órganos mencionados en el síndrome de caquexia y en la degradación de tejido muscular. La relación existente entre el cerebro y el músculo esquelético reside en la capacidad que tiene el primero en el control de la ingesta energética, modificando en ocasiones la percepción que tiene el paciente sobre los alimentos debido a la acción inhibitoria de las citoquinas pro-inflamatorias sobre la vía orexigénica, encargada de estimular el apetito, repercutiendo negativamente en la cantidad de los alimentos ingeridos, que, enfocado a la ingesta proteica, afecta al tejido muscular.²⁸

A la estimulación del sistema inmune también puede contribuir el intestino. Durante el proceso tumoral se pueden producir alteraciones de la barrera intestinal, de forma que pueden entrar bacterias a través del epitelio intestinal. Las células del sistema inmune tienen la capacidad de expresar citoquinas pro-inflamatorias cuando son activadas por toxinas como el lipopolisacárido (LPS), expresado por las bacterias que han conseguido atravesar la barrera intestinal.²⁸

Durante el síndrome de caquexia asociada al cáncer se producen alteraciones en el tejido muscular y en el tejido adiposo referidas a procesos de degradación y pérdida de funcionalidad que se explican en los siguientes apartados.

4.5.2 Alteraciones a nivel muscular

En pacientes sanos, el músculo se mantiene de manera correcta gracias al equilibrio existente entre la degradación y la síntesis proteica, así como a la presencia de niveles estables de aminoácidos en circulación. Esto es algo que no ocurre en presencia del tumor. El principal motivo de la pérdida y atrofia muscular que caracteriza a la caquexia asociada al cáncer es la rotura de proteínas (proteólisis) estimulada por el estado inflamatorio promovido por el tumor y también contribuye una disminución en la síntesis proteica y una alteración en el proceso de regeneración muscular.^{28,39}

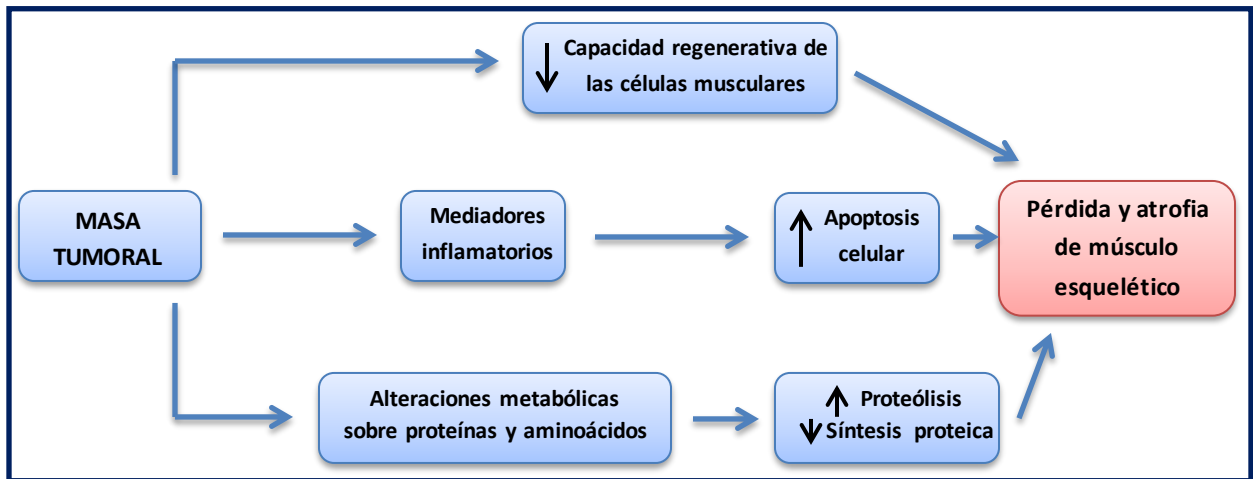


Figura 7: Alteraciones sobre la integridad muscular originadas por la presencia del tumor. ²⁸ CON MODIFICACIONES PROPIAS

La vía ubiquitina dependiente de proteosoma (URP), es la responsable de la mayor parte de la degradación proteica en el músculo esquelético. Esta vía, liderada por moléculas de ubiquitina, que se unen a las proteínas que van a sufrir degradación, se encuentra regulada principalmente por dos ligasas-ubiquitina E3, las enzimas Murf1 y Atrogina 1, que se encargan de regular la degradación de proteínas. En el músculo esquelético caquéxico, la vía ubiquitina dependiente de proteosoma se regula al alza como consecuencia del estado inflamatorio

- Las citoquinas pro-inflamatorias liberadas por el tumor y por las células inmunes durante el cáncer, como la Interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros, se unen a receptores en la membrana celular e inician una señalización intracelular, que conduce a la activación del complejo de transcripción FOXO, capaz de incrementar la transcripción de los genes que codifican para las ligasas-ubiquitina E3, Murf1 y Atrogina 1, lo que promueve la degradación de las proteínas musculares.
- El factor inductor de proteólisis (PIF), expresado por el propio tumor, es capaz de desencadenar la misma vía de degradación proteica que las citoquinas de carácter inflamatorio. ³⁹
- La miostatina, una proteína producida tanto en músculo esquelético como en tejido adiposo, favorece la degradación proteica a través de la activación del complejo de transcripción FOXO. ²⁸

APOPTOSIS

La apoptosis celular (muerte celular programada), que conduce a la degradación y atrofia de músculo esquelético, se incrementa en pacientes con cáncer a través de la

activación de las cascadas de señalización intracelular p38 y Janus kinase (JAK) por unión de citoquinas pro-inflamatorias, miostatina y el factor inductor de proteólisis (PIF) a receptores de membrana celular. A partir de la activación de estas cascadas, (p38 y JAK), aumenta la actividad de las enzimas caspasas, provocando la apoptosis de las células musculares.^{29,39}

REDUCCIÓN EN LA SÍNTESIS PROTEICA

La ruta anabólica de síntesis de proteínas, que en condiciones fisiológicas podría ayudar a reponer las pérdidas proteicas, se encuentra inhibida en pacientes con cáncer. La pérdida muscular disminuye los niveles del factor de crecimiento insulínico (IGF-1), una hormona que en condiciones normales promueve la síntesis proteica a través de la activación de su receptor sobre la membrana celular y de la ruta de señalización intracelular fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K/AKT).^{28,39}

DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD REGENERATIVA DE LAS CÉLULAS MUSCULARES

La regeneración de las células musculares se lleva a cabo en condiciones fisiológicas por las células satélite (células madre), es un proceso fundamental para el mantenimiento de la funcionalidad muscular. En pacientes con cáncer este proceso se encuentra alterado por la expresión constante de la proteína de caja emparejada (Pax 7), que es un factor de transcripción.

Una vez que las células madre se han activado y proliferado, Pax 7 bloquea la vía de diferenciación de las mismas mediante la inhibición en la expresión de dos factores de transcripción, proteína 1 de diferenciación miogénica (MyoD) y miogenina, fundamentales para que el proceso de diferenciación se lleve a cabo y se puedan formar las células musculares específicas.³⁹

4.5.3 Alteraciones en el tejido adiposo

Haciendo referencia a la definición de la caquexia asociada al cáncer expuesta en el apartado 4.1, es un síndrome multiorgánico que puede acarrear o no pérdida de masa grasa, que en caso de producirse, depende principalmente del metabolismo tumoral.

Si hablamos de tejido adiposo, podemos diferenciar entre dos subtipos con funciones independientes, el tejido adiposo blanco (WAT), encargado del almacenamiento de grasa en forma de triglicéridos y de la regulación entre la lipólisis y la lipogénesis, y el tejido adiposo marrón (BAT), con funciones en la oxidación de lípidos y en el proceso conocido como termogénesis. Los adipocitos del BAT tienen muchas mitocondrias y en la membrana mitocondrial interna se encuentra la proteína desacopladora 1 (UCP1), cuya actividad conduce a la disipación de energía en forma de calor.⁴⁰

La presencia de citoquinas como la Interleuquina-6 (IL-6) expresada durante el cáncer o a la expresión por parte del tumor de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), aumentan los niveles de UCP1 en las mitocondrias del tejido adiposo pardo y hace que algunas células adiposas blancas se tornen a células beige en un proceso denominado pardeamiento. Este proceso ocurre principalmente en la región abdominal e inguinal.³⁴ El proceso implica la expresión de la proteína de desacoplamiento UCP1, en menor proporción que en las células BAT, pero en cantidad suficiente para estimular la disipación de energía en forma de calor.^{10,28}

En adición al proceso de pardeamiento, durante la caquexia asociada al cáncer, otra serie de mecanismos son responsables de las alteraciones que sufre el tejido adiposo, derivando en la degradación y pérdidas del mismo:^{28,40}

1. Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo blanco (WAT) en respuesta a las exigencias del tumor, lo que supone la degradación de las reservas grasas del organismo y la liberación de ácidos grasos a la circulación. Citoquinas pro-inflamatorias como la Interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el factor de movilización de lípidos (LMF) expresados durante el cáncer, impulsan la actividad lipolítica.
2. Disminución de la ruta de lipogénesis, lo que impide la esterificación de los ácidos grasos a triglicéridos y disminuye los depósitos grasos.
3. Disminución en los niveles de lipoproteína lipasa (LPL), dificultando la entrada de ácidos grasos al tejido adiposo blanco (WAT) y la captación de lípidos.

4.6 Tratamiento de la caquexia asociada al cáncer.

Todos los efectos negativos que provoca la caquexia asociada al cáncer sobre los distintos órganos y tejidos del organismo, expuestos a lo largo de este trabajo, necesitan de un tratamiento adecuado y adaptado a cada una de las etapas del síndrome, lo que implica utilizar unos correctos criterios diagnósticos, explicados en el apartado 4.2, que permitan detectar la fase de caquexia en la que se encuentra el paciente y aplicar el tratamiento lo más pronto posible con el fin de evitar alteraciones metabólicas y una pérdida de peso severas.⁵

Una gran parte de los artículos revisados^{4, 5,10} justifican la necesidad de que el tratamiento sea de carácter multidisciplinar, evitando el uso de los productos farmacológicos o nutricionales de manera independiente. El tratamiento multidisciplinar combina la terapia farmacológica, la intervención nutricional y el ejercicio físico, añadiendo en ocasiones el apoyo psicológico, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente, reducir el proceso inflamatorio, mejorar los parámetros de composición corporal y aliviar la sintomatología presente.

Recientemente, un modelo de intervención terapéutica denominado MENAC (Multimodal-Ejercicio, Nutrición y Medicación Anti-inflamatoria para la Caquexia) ⁴¹, que propone un enfoque multidisciplinar, está siendo desarrollado mediante un ensayo prospectivo, multicéntrico (Europa, Canadá) y aleatorizado de fase 3 (Clinical Trials.gov Identifier: NCT02330926), con el objetivo de reducir la aparición de la caquexia o atenuarla en sus primeras fases en pacientes con cáncer de pulmón o páncreas en tratamiento con quimioterapia. Cumplir este objetivo supondría una mejoría en la calidad de vida del paciente, evitaría una pérdida muscular y una pérdida de peso severa y por otra parte aumenta la tolerancia al tratamiento anti-canceroso administrado durante el proceso oncológico. La metodología y las características principales del estudio se exponen en la Tabla 6. La selección del tratamiento farmacológico, de la pauta nutricional y del programa de ejercicios físicos está apoyado y justificado en resultados clínicos previos. ⁴¹

Pacientes
Provenientes de varios países, pacientes con cáncer de pulmón o cáncer de páncreas bajo tratamiento de quimioterapia.
Metodología
Los pacientes en el momento que inician el tratamiento de quimioterapia son divididos en 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental (intervención multimodal) → pacientes sometidos a tratamiento de quimioterapia estandarizado y a la intervención multimodal (fármacos, nutrición y ejercicio). - Grupo control → pacientes sometidos a tratamiento de quimioterapia estandarizado. <u>A las 6 semanas de inicio del tratamiento:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Se evalúan los efectos del tratamiento del grupo experimental con respecto al grupo control. - Los pacientes del grupo experimental continúan con la misma rutina durante otras 6 semanas. - A los pacientes del grupo control se les ofrece cambiar al tratamiento multimodal, para asegurarse de que ninguno está imitando al grupo de tratamiento desde el grupo control. Una vez pasadas las 12 semanas de estudio, se medirán las siguientes variables en los pacientes de ambos grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Composición corporal: medida a partir de la tomografía axial computarizada (CT), (apartado 4.2.1). • Actividad física: medida a partir de ActivPal, un instrumento de monitoreo de la cantidad de pasos diarios y el tiempo que pasa el paciente en posición vertical. • Percepción del paciente sobre fatiga, sintomatología y actividad física: medido a partir de cuestionarios sobre calidad de vida de la Organización Europea de investigación y tratamiento del cáncer, anotándose los posibles efectos secundarios de alguno de los tratamientos.
Intervención multimodal
Tratamiento farmacológico
Objetivo: atenuar el estado inflamatorio que se da en pacientes con cáncer.
Opta por administrar los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la enzima ciclooxigenasa 2 que cataliza la formación de prostglandinas a partir de ácido araquidónico y por lo tanto son capaces de inhibir la acción de las prostglandinas, las cuales

provocan dolor e inflamación.

Tratamiento seleccionado: ibuprofeno (AINE) 400 mg cada 8 horas.

Motivo de selección: pocos efectos secundarios que tiene sobre el organismo.

Intervención nutricional

Objetivo: Reponer las pérdidas energéticas y proteicas sufridas a causa del metabolismo tumoral y de la reducción en la ingesta de alimentos.

Se incluyen dos pautas nutricionales:

Tratamiento seleccionado:

- Administración de comidas y bebidas de alta densidad energética.
- Aumento en la frecuencia de las comidas
- Suplementos orales de ácidos grasos Omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) 2 g/día y ácido docosahexanoico (DHA) 1 g/día.

Motivo de selección: Capacidad de los ácidos grasos Omega-3 en mantenimiento de masa muscular y disminución del estado inflamatorio.

Ejercicio físico

Objetivo: Evitar las pérdidas de masa muscular y mejorar las capacidades físicas del paciente.

Programa de ejercicios seleccionado: ejercicios funcionales de resistencia 3 veces a la semana y ejercicios aeróbicos 2 veces a la semana.

Motivo de selección: facilidad para realizarlos en casa sin necesidad de contar con material específico o personal capacitado.

Tabla 6: Metodología y características básicas de la intervención multidisciplinar del estudio MENAC. ⁴¹

El ensayo clínico MENAC se encuentra en progreso y no se pueden establecer conclusiones y resultados definitivos, pero sus autores destacan, que la utilización del enfoque multimodal es beneficioso para revertir las complicaciones del síndrome de caquexia e incluso mejorar la tolerancia al tratamiento anti-canceroso. Mediante este programa de rehabilitación, se pretende estandarizar la atención nutricional frente al cáncer en todos los países y servir como base para futuras líneas de investigación que aborden la caquexia en otras enfermedades crónicas y metabólicas.

Así mismo, varios estudios ^{38,42} justifican la importancia del tratamiento multidisciplinar en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que presentan una mayor predisposición a sufrir pérdida de peso debido a la combinación de varios factores como las alteraciones producidas por el metabolismo tumoral, la reducción en la ingesta de alimentos debido a la zona afectada por el tumor y a la sintomatología derivada del tratamiento anti-canceroso, como puede ser la disfagia, odinofagia, mucositis o alteraciones del gusto y olfato.

Concretamente, el estudio realizado por Catherine Kubrak y colaboradores ³⁸, enunciado brevemente en el apartado 4.4 referido al balance energético, es un estudio de cohortes longitudinal llevado a cabo en 38 pacientes con cáncer de cabeza y cuello alimentados por vía oral y dependientes de tratamiento quimioterápico o radioterápico, con o sin cirugía. El estudio se inició antes del tratamiento, durante y al

finalizar el tratamiento. A través de este estudio se querían estimar los efectos de los diferentes tratamientos, de la inflamación y de la sintomatología secundaria al tratamiento sobre la reducción en la ingesta de alimentos y la posterior pérdida de peso.

El estudio concluye que el tratamiento de tipo radioterápico es el más agresivo respecto a la afectación en la ingesta de alimentos, y que unido al proceso inflamatorio, provocó pérdidas de peso de hasta 15 Kg en los pacientes e indujo un balance energético negativo a pesar de que se siguieran las recomendaciones de ingesta calórica de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN). Esto sugiere que la ganancia de peso podría conseguirse con una buena intervención nutricional que supere el gasto metabólico basal y el gasto a expensas del ejercicio físico.

Según Bozzeti y colaboradores ⁽⁴²⁾, la intervención nutricional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello debe de realizarse de manera precoz, siendo el profesional de la salud el encargado de detectar el estado de desnutrición antes de que el estado del paciente sea crítico. El tipo de intervención llevado a cabo variará en función de la capacidad que tenga el paciente para ingerir alimentos por vía oral y de la duración del tratamiento nutricional, planteándose varios escenarios posibles: ⁴²

- En caso de que el paciente presente la capacidad total de ingerir alimentos por vía oral, se recomienda seguir la dieta habitual complementada con suplementos nutricionales orales ricos en proteínas, alto contenido de energía y Omega-3, similares a los usados en el estudio MENAC. La composición más precisa de esta suplementación dependerá de las preferencias del paciente siempre que no suponga un riesgo para su salud y se administrarán en varias tomas a lo largo del día.
- En caso de que el paciente presente una disfagia severa, se recomienda administrar nutrición parenteral (NP) en casos de hospitalización durante periodos breves de tiempo o nutrición por sonda en caso de que el paciente se encuentre en su domicilio.
- En caso de que el paciente presente una disfagia parcial, se puede combinar la dieta habitual y la suplementación con la nutrición parenteral de manera intermitente.

Sin embargo, la nutrición artificial presenta riesgos para el paciente ⁶, pudiendo generar alteraciones metabólicas en los niveles de glucosa, alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea...) e incluso complicaciones mecánicas como el bloqueo de la sonda, por lo que lo más importante es que la intervención nutricional se adapte a las necesidades y requerimientos individuales de cada paciente.

5. Conclusiones

A partir de la información analizada y expuesta en el desarrollo de este trabajo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El cáncer es una enfermedad de incidencia creciente con una elevada tasa de mortalidad y morbilidad, que en el 74 % de los casos, se relaciona con el síndrome multiorgánico de caquexia, lo que disminuye la calidad de vida del paciente.
- La dificultad de diagnosticar el síndrome de caquexia asociada al cáncer reside en la falta de criterios diagnósticos unificados y en la gran variedad de sintomatología que acompaña al proceso, como la pérdida de peso, la pérdida de masa muscular y la reducción en la ingesta de alimentos.
- Es importante detectar la caquexia de manera precoz con el fin de evitar una pérdida de peso superior al 5%, lo que disminuye notablemente la esperanza de vida del paciente.
- El crecimiento y progresión del tumor en el organismo, modifica el metabolismo de los principales grupos de nutrientes, estimulando la degradación de proteínas y lípidos, a la vez que favorece la aparición y el desarrollo de caquexia.
- El estado inflamatorio generalizado que se da en la mayoría de pacientes con cáncer conlleva la liberación por parte de las células tumorales e inmunes de citoquinas inflamatorias y es un factor clave en el desarrollo de la caquexia.
- El metabolismo tumoral, el tratamiento anti-canceroso, la reducción en la ingesta de alimentos y el estado inflamatorio son factores que favorecen que se establezca un balance energético negativo en el paciente con cáncer y el desarrollo de caquexia, derivando en una discapacidad funcional progresiva que disminuye las posibilidades de supervivencia del mismo.
- El estado inflamatorio y la liberación de citoquinas son factores clave en la pérdida y atrofia muscular característica de la caquexia interviniendo en su desarrollo órganos como el cerebro, el intestino y el tejido adiposo. Por lo que la caquexia asociada al cáncer es un síndrome multiorgánico.
- Para que el tratamiento frente la caquexia asociada al cáncer sea eficaz, debe de tener un enfoque multimodal, combinando el ejercicio, la intervención nutricional y el tratamiento farmacológico.
- La intervención nutricional debe adaptarse a las características individuales de cada paciente, en función de la capacidad que tenga para ingerir alimentos por vía oral y de la duración del tratamiento oncológico y de la estancia hospitalaria.

6. Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] 2019 [Citado el 10 de Mayo de 2021]. Disponible en <https://seomla S.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet] Who.Int [Citado el 10 de Mayo de 2021]
Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Andrew R Bruggeman, Arif H.Kamal, Thomas W. LeBlanc, Joseph D.Ma, Vickie E.Baracos, Eric J.Roeland. Cancer Cachexia: Beyond Wiegth Loss. American Society of Clinical Oncology. [Internet]. 2016 [Citado el 10 de Mayo de 2021]; 12(11): 1163-1171.
4. Jun Ni, Li Zhang. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. Cancer Management and Research. [Internet]. 2020 [Citado el 10 de Mayo de 2021] ; 12 : 5597-5605
5. Josep M. Argiles, Silvia Busquets, Francisco Javier López-Soriano. Cancer Cachexia, a clinical challenge. Current Opinion in Oncology. [Internet]. 2019 [Citado el 11 de Mayo de 2021]; 31(4): 286-290.
6. Vickie E. Baracos, Lisa Martin, Murray Karc, Denis C. Guttridge, Kenneth C. H. Fearon. Cancer-associated cachexia. Nat Reviews. [Internet]. 2018 [Citado el 11 de Mayo de 2021] ; 17105 (4) : 1-18.
7. Antonino Carbone. Cancer Classification at the Crossroads. Centro di Ref Oncol di Aviano. [Internet]. 2020. [Citado el 17 de Mayo de 2021]; 12: 980.
8. James D. Bradley, Mark K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition. Union for International Cancer Control. [Internet]. 2016. [Citado el 25 de Mayo de 2021]; 1-272.
9. World Health Organization. Internacional Agency for Research on Cancer [Internet] Cancer Today. [Citado el 11 de Mayo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online>
10. Guilherme W.P da Fonseca, Jerneja Farkas, Eva Dora, Stephan von Haelhing, Mitja Lainsak. Cancer Cachexia and Related Metabolic Dysfunction. International Journal of Molecular Sciences. [Internet]. 2020 [Citado el 11 de Mayo de 2021] ; 21,2321 : 1-19
11. Jeffrey S. Damrauer, Michael E. Stadler, Swarnali Acharyya, Albert S. Baldwin, Marion E. Couch, Denis C. Guttridge. Chemoterapy-induced muscle wasting: association with NF-kB and cáncer cachexia. Basic Applied Myology. [Internet]. 2008. [Citado el 25 de Mayo de 2021] ; 18 (5) : 139-148.
12. Dario Coletti. Chemoterapy-induced muscle wasting: an update. Eur J Transl Myol. [Internet]. 2018 [Citado el 23 de Mayo de 2021]; 28(2): 153-157.
13. Kenneth Fearon, Florian Strasser, Stefan D Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L Fainsinger, Aminah Jatoi, Charles Loprinzi, Neil Macdonald,

- Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, Vickie E Baracos. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2011 [Citado el 12 de Mayo de 2021] ; 12 : 489-95
14. C. WHO performance status classification. [Internet]. 2007. [Citado el 25 de Mayo de 2021].
Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/chapter/appendix-c>
 15. D. Blum, G. B. Stene, T. S. Solheim, P. Fayers, M. J. Hjermstad, V. E. Baracos, K. Fearon, F. Strasser, S. Kaasa. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of classification model- A study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Annals of Oncology*. [Internet]. 2014 [Citado el 12 de Mayo de 2021] ; 25 : 1635-1642.
 16. Mohammadamin Sadeghi, Mahsa Keshavarz-Fathi, Vickie Baracos, Jann Arends, Maryam Mahmoudi, Nima Rezaei. Cancer cachexia: Diagnosis, assesment and treatment. *Critical Reviews in Oncology*. [Internet] 2018 [Citado el 18 de Mayo de 2021]; 127: 91-104.
 17. Connie Yip, Vicky Goh, Andrew Davies, James Gossage, Rosalind Mitchell-Hay, Orla Hynes, Nick Maisey, Paul Ross, Andrew Gaya, David B. Landau, Gary J. Cook, Nyree Griffin, Robert Mason. Assesment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol*. [Internet] 2014 [Citado el 24 de Junio de 2021]; 24 : 998-1005.
 18. Osvaldo Costa Moreira, Diego A. Alonso-Aubin, Claudia E. Patrocinio de Oliveira, Ramón Candia-Luján. José A. de Paz. Métodos de evaluación d la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Arch Med Deporte*. [Internet]. 2015. [Citado el 28 de Mayo de 2021]; 32 (6): 387-394.
 19. Ting Zhou, Bangyan Wang, Huiquan Liu, Kaixiang Yang, Sudip Thapa, Haowen Zhang, Lu Li, Shiyong Yu. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cáncer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. [Internet] 2018 [Citado el 18 de Mayo de 2021]; 9: 306-314.
 20. Xin Shelley Wang, Ying Wang, Hong Guo, Tito R. Mendoza, Xi-Shan Hao, Charles S. Cleeland. Chinese Version of the M.D. Anderson Sympton Inventory. Validation and Application of Sympton Measurement in Cancer Patients. [Internet] 2004. [Citado el 29 de Mayo de 2021]: 1890-1901.
 21. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functionalassessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* [Internet] 1993 [Citado el 29 de Mayo de 2021]; 11: 570–579.

22. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* [Internet] 2013 [Citado el 29 de Mayo de 2021]; 14: 531–532.
23. María Nabal, Antonio Pascual, Antonio LLombart. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. *Atenc Primaria.* [Internet] 2006 [Citado el 26 de Junio de 2021]; 38 (Supl 2): 8-21.
24. C.M.Prado, S.J:Cushen, C.E.Orsso, A.M.Ryan. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proceedings of the Nutrition Society.* [Internet] 2016 [Citado el 18 de Mayo de 2021]; 75: 188-198.
25. Kyung Mook Choi. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J intern Med.* [Internet] 2016[Citado el 18 de Mayo de 2021]; 31: 1054-106.
26. Justin C Brown, Elizabeth M. Cespedes Feliciano, Bette J. Caan. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* [Internet] 2018 [Citado el 18 de Mayo de 2021]; 9: 1200-1208
27. R. Dev, E. Bruera, S. Dalal. Insuline resistance and body composition in cancer patients. *Annals of Oncology.* [Internet] 2018 [Citado el 30 de Junio de 2021]; 29 (Supl 2) : ii18-ii26.
28. Josep M. Argiles, Silvia Busquets, Britta Stemmer, Francisco J. Lopez-Soriano. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews* [Internet] 2014 [Citado el 12 de Junio del 2021]: 14; 754-762.
29. Michael J Tisdale. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cáncer cachexia? [Internet] 2010 [Citado el 12 de Junio de 2021]; 6(4): 503-513.
30. Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg. Hallmarks of cancer: The next generation. *Leading Edge Review.* [Internet] Elsevier. 2011 March. [Citado el 3 de Julio de 2021] ; 646-674.
31. Ross D. Dolan, Donald C. Mcmillan. The prevalence of cáncer associated systemic inflammation: Implications of prognostic studies using the Glasgow Prognostic Score. *Critical Reviews in Oncology.* [Internet]. 2020 [Citado el 12 de Junio de 2021]; 150: 1-16.
32. Alessandro Laviano, Angela Koverech, Alessia Mari. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society.* [Internet] 2015 [Citado el 12 de Junio de 2021]; 74: 348-354.
33. Donald C. Mcmillan, Joseph E. M. Crozier, Khalid Canna, Wilson J. Angerson, Colin S. McArdle. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* [Internet] 2007 [Citado el 4 de Julio de 2021]; 22: 881-886.
34. Donald C. Mcmillan. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews.* Elsevier. [Internet] 2013 [Citadl el 4 de Julio de 2021]; 39 : 534-540.

35. Ross D Dolan, Stephen T McSorley, Paul G Horgan, Barry Laird, Donald C McMillan. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology* [Internet] 2017 [Citado el 12 de Junio de 2021]; 116: 134-146.
36. Ross D Dolan, Jason Lim, Stephen T McSorley, Paul G Horgan, Donald C McMillan. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Nature: Scientific Reports* [Internet] 2017 [Citado el 12 de Junio de 2021]; 7: 16717: 1-30.
37. Maria Romh, Anja Zeijerer, Juliano Machado, Stephan Herzig. Energy Metabolism in Cachexia. *Embo Reports* [Internet] 2019 [Citado el 6 de Julio de 2021]; 20: 1-13.
38. Catherine Kubrak, Karin Olson, Naresh Jha, Rufus Scrimger, Matthew Parliament, Linda McCargar, Sheryl Koski, Vickie E. Baracos. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: a prospective longitudinal view. *Head and Neck*. [Internet] 2013 [Citado el 17 de Junio de 2021] ; 1-9.
39. Sara peixoto da Silva, Joana M. O. Santos, Maria Paula Costa E Silva, Rui. M Gil da Costa, Rui Medeiros. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. [Internet] 2020 [Citado el 8 de Julio de 2021]; 11: 619-635.
40. Xiaoting Sun, Xiaogang Fen, Xiaojing Wu, Yongtian Lu, Kaihong Chen, Ying Ye. Fat wasting is damaging : Role of adipose tissue in Cancer Associated Cachexia. *Frontiers in Cell and developmental Biology*. [Internet] 2020 [Citado el 8 de Julio de 2021]; 8: 33 (1-9)
41. Tora S Solheim, Barry J A Laird, Trude R Balstad, Asta Bye, Guro Stene, Vickie Baracos, Florian Strasser, Gareth Griffiths, Matthew Maddocks, Marie Fallon, Stein Kaasa, Kenneth Fearon. Cancer cachexia : rationale for the MENAC (Multimodal- Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for cachexia) Trial. *BMJ Supportive and Palliative Care*. [Internet] 2018 [Citado el 8 de Julio de 2021]; 8: 258-265.
42. Federico Bozzeti, Paolo Cotogni. Nutritional issues in head and neck cancer patients. *Healthcare*. [Internet] 2020 [Citado el 8 de Julio de 2021]; 8: 102, 3-8.