

Una Necesidad Clínica Insatisfecha En La Práctica Oncológica

Conclusiones principales

- Existen varias herramientas digitales fáciles de usar que pueden facilitar el diagnóstico rápido de pacientes con cáncer y caquexia (por ejemplo, Malnutrition Screening Tool, Nutritional Risk Screening 2002 y Malnutrition Universal Screening Tool).
- El tratamiento multidisciplinar debe personalizarse para incluir asesoramiento nutricional, estimulación del apetito, ejercicios adaptados y control de los síntomas, según sea necesario.
- En la UE y en los EE. UU. no hay ningún fármaco biológico ni principio activo autorizado para el tratamiento de la caquexia; actualmente se están llevando a cabo o se han programado ensayos de fase II/III con olanzapina, S-pindolol y diversos fármacos dirigidos contra citocinas inflamatorias (por ejemplo, GDF-15).

Resumen

[La caquexia](#) es un síndrome multifactorial que se observa con frecuencia en pacientes con cáncer avanzado, con una incidencia de entre el 30 % y el 80 %, aproximadamente. Es especialmente frecuente en pacientes con cáncer de pulmón o del tracto gastrointestinal superior en estadio avanzado. La presencia de caquexia se asocia con una disminución de la calidad de vida y de la respuesta a los tratamientos contra el cáncer, un aumento de la tasa de complicaciones y, en general, un aumento significativo de la tasa de mortalidad. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias eficaces para la prevención o la detección y el tratamiento inmediato de la caquexia es un objetivo clínico importante que debe integrarse cuidadosamente en la atención habitual de pacientes con cáncer.

La caquexia cancerosa se define esencialmente como una disfunción multiorgánica relacionada con el cáncer que conlleva malnutrición asociada a la inflamación. Se produce como consecuencia de una activación crónicamente inadecuada de la respuesta inmunitaria ante la presencia de células tumorales malignas. Si el organismo es incapaz de eliminar las células tumorales malignas, el cáncer progresa a pesar de la infiltración de linfocitos, macrófagos y otras células inmunitarias, y pese a que el sistema se encuentre saturado de mediadores proinflamatorios secretados. El estroma resultante, compuesto por una mezcla de células tumorales e inmunitarias, libera mediadores inflamatorios (como citocinas) al sistema circulatorio del paciente. La inflamación sistémica persistente, caracterizada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias, desencadena señales neuroinmunológicas que provocan cambios en el metabolismo y alteraciones en el funcionamiento de múltiples tejidos y órganos.

En el sistema nervioso central, estas señales inducen cuadros como anorexia y fatiga, y a nivel periférico inclinan el equilibrio metabólico del anabolismo hacia un catabolismo sistémico, lo que provoca una pérdida acelerada de masa muscular, una disminución de la capacidad física y el deterioro funcional en múltiples órganos. Es importante destacar que las características específicas del paciente, como los factores gastrointestinales, psicológicos, sociales y emocionales, también pueden contribuir al desarrollo de la caquexia cancerosa.

Signos, síntomas y diagnóstico de la caquexia cancerosa

Los [signos típicos de la caquexia](#) incluyen pérdida de apetito, pérdida de peso, pérdida de masa y fuerza muscular, así como un aumento de la temperatura corporal basal y de la frecuencia

cardíaca. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la fatiga, la debilidad, el letargo, la anorexia y la saciedad precoz. Sin embargo, en muchos pacientes con cáncer persiste el subdiagnóstico de la caquexia, que a menudo se pasa por alto o se diagnostica de forma errónea. Datos recientes basados en historias clínicas electrónicas de pacientes de hospitales europeos han demostrado que, aunque la caquexia estaba presente en el 29 % de los pacientes con cáncer gastrointestinal o de pulmón, se documentó un diagnóstico de caquexia en menos del 4 % de estos pacientes. Cabe señalar que la mitad de estos diagnósticos parecían estar clasificados de manera errónea. Esto pone de relieve la necesidad de identificar y reconocer correctamente la caquexia, y las medidas que suelen emplear los profesionales sanitarios siguen siendo muy insuficientes, por lo que se requiere un mayor esfuerzo y, tal vez, formación.

Para [mejorar la sensibilización](#), es necesario evaluar de forma rutinaria a todos los pacientes con cáncer para detectar el riesgo de malnutrición, y repetir estas evaluaciones periódicamente. Esto resulta especialmente necesario cuando el cáncer del paciente progresa o cuando su estado empeora. Existen varias herramientas disponibles que son fáciles de usar y pueden ayudar a diagnosticar e identificar rápidamente a los pacientes con caquexia. Entre estas herramientas se encuentran cuestionarios como el Malnutrition Screening Tool (MST), el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) y el Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), que resultan más prácticos cuando están disponibles en formato digital. Cabe destacar que estos cuestionarios los pueden usar profesionales que no sean expertos en nutrición e incluso los propios pacientes. Si los resultados de estos cuestionarios son anormales, se debe realizar inmediatamente una evaluación nutricional exhaustiva, preferentemente a cargo de un nutricionista con experiencia.

Importancia de la evaluación nutricional y la detección de la sarcopenia

La [evaluación nutricional](#) debe tener como objetivo detectar síntomas relacionados con el estado nutricional; cuantificar la ingesta de alimentos; medir el peso corporal, la masa muscular y la fuerza; y determinar el índice de rendimiento y el estado funcional del paciente. Además, deben evaluarse los marcadores de laboratorio de inflamación sistémica. Es recomendable evaluar también el malestar psicológico y social derivado de los síntomas.

La evaluación nutricional debe incluir la comprobación de los criterios diagnósticos de problemas nutricionales graves. Esto incluye la determinación de la obesidad en función de un IMC superior a 30 kg/m². En concreto, debe incluir evaluaciones de malnutrición, definida según los criterios de la Iniciativa de Liderazgo Global en Malnutrición (GLIM) como una pérdida de peso involuntaria superior al 5 % del peso corporal en un plazo de seis meses, un IMC bajo (<20 kg/m² en menores de 70 años, <22 kg/m² en mayores de 70 años) o sarcopenia (pérdida involuntaria de fuerza y masa muscular esquelética).

En la evaluación nutricional se debe tener en cuenta que existen dos tipos diferentes de malnutrición. El primer tipo es la malnutrición sin inflamación, que equivale a la desnutrición por inanición, ya sea como consecuencia de una ingesta alimentaria insuficiente o de una malabsorción. El segundo tipo es la malnutrición con inflamación sistémica persistente, también denominada malnutrición asociada a la enfermedad. La caquexia se produce como consecuencia de la inflamación sistémica asociada al cáncer. Actualmente, la caquexia se clasifica con el código R64 de la CIE-10.

La presencia de sarcopenia se observa con frecuencia en casos de malnutrición, pero es importante señalar que la sarcopenia puede presentarse de forma aislada (por ejemplo, en personas de edad avanzada) o en pacientes con obesidad. El [diagnóstico](#) de la sarcopenia se basa en la reducción de la fuerza y la masa muscular (en función de la edad y el sexo del paciente), y la clasificación de la sarcopenia tiene en cuenta la disminución del rendimiento físico. Las mediciones antropométricas, las tomografías computarizadas y las resonancias magnéticas son algunas de las técnicas que pueden utilizarse para determinar si un paciente padece sarcopenia o no. Dado que existen varios mecanismos posiblemente interrelacionados que pueden provocar la pérdida de peso y la sarcopenia, es importante conocer los factores pertinentes en el caso de cada paciente para definir el tratamiento. La comprensión de la interacción entre los distintos factores que contribuyen a la

caquexia cancerosa mejorará considerablemente la detección precoz y el diagnóstico preciso, lo que, a su vez, permitirá ofrecer soluciones terapéuticas óptimas a los pacientes.

Tratamiento de pacientes con caquexia cancerosa

Una vez diagnosticada la caquexia, se debe iniciar un tratamiento con un abordaje multimodal. Al tratarse de un síndrome multifactorial, el tratamiento de la caquexia cancerosa requiere la participación de un equipo multidisciplinar de expertos para lograr la salud y el bienestar de forma integral. El tratamiento debe personalizarse e incluir asesoramiento nutricional, estimulación del apetito, ejercicios adaptados y control de los síntomas, según sea necesario. Se debe recomendar a los pacientes una ingesta calórica suficiente, equivalente a entre 1,2 y 1,3 veces el gasto energético en reposo estimado, o aproximadamente entre 20 y 30 kcal/kg/día. Si no se tolera de manera adecuada, se puede recomendar el uso de suplementos orales.

Se puede considerar el uso de sondas de alimentación enteral o la nutrición parenteral, pero estos métodos no deben utilizarse de forma rutinaria. Para modular la inflamación y favorecer el anabolismo, se debe recomendar una ingesta elevada de proteínas ($\geq 1,2$ – $1,5$ g/kg/día), que puede combinarse con la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3. Se debe recomendar una terapia de ejercicio personalizada y supervisada por profesionales, que combine el entrenamiento de resistencia con el ejercicio aeróbico, con el fin de preservar la masa muscular magra y mantener la independencia funcional.

Hasta la fecha, no se ha aprobado ningún [fármaco biológico ni principio activo](#) para el tratamiento de pacientes con caquexia cancerosa en Estados Unidos ni en Europa. No obstante, cabe señalar que la anamorelina, un agonista selectivo del receptor de la grelina por vía oral, está aprobada en Japón para pacientes con caquexia cancerosa, aunque en otras partes del mundo aún se encuentra en fase de investigación para el tratamiento de esta afección. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de fase II se está evaluando la anamorelina frente al placebo en la prevención de la anorexia y la pérdida de peso inducidas por el cáncer en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que reciben tratamiento oncológico de primera línea (NCT04844970).

Se han estudiado la eficacia y la seguridad de otros diversos fármacos, y en la actualidad se están investigando numerosas modalidades terapéuticas nuevas y emergentes para pacientes con caquexia cancerosa. El uso de corticosteroides (dexametasona) o progestágenos (acetato de megestrol) ha demostrado mejorar el apetito, aumentar la ingesta de alimentos y provocar un aumento de peso en pacientes con cáncer y caquexia. Sin embargo, el uso prolongado de corticosteroides provoca una pérdida de eficacia, y tanto la dexametasona como el acetato de megestrol se asocian a efectos adversos no deseados, como la tromboembolia o la osteoporosis.

En trabajos anteriores se han investigado la eficacia y la seguridad de fármacos antipsicóticos en pacientes con cáncer y caquexia. Por ejemplo, el fármaco antipsicótico atípico olanzapina demostró una mejora en el apetito, el peso corporal y la calidad de vida de pacientes con cáncer avanzado y caquexia. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase III, controlado con placebo, en el que se comparan dos dosis de olanzapina (2,5 mg/día o 5 mg/día) con un placebo en pacientes con síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer avanzado (NCT06517199).

El S-pindolol, un agonista/antagonista de los receptores β , se investigó en el ensayo clínico de fase II ACT-ONE, un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. En este ensayo, se aleatorizó a pacientes con cáncer colorrectal (CCR) o cáncer de pulmón no microcítico avanzados y caquexia, con una esperanza de vida >3 meses para recibir S-pindolol en dosis altas (10 mg dos veces al día), S-pindolol en dosis bajas (2,5 mg dos veces al día) o placebo. En comparación con el placebo, el tratamiento con dosis altas de S-pindolol dio lugar a una reversión significativa de la pérdida de peso, a una mejora de la masa corporal magra y a un aumento de la fuerza de prensión manual. A la luz de estos resultados, en el ensayo IMPACT de fase II/III previsto se investigará la utilidad del S-pindolol en pacientes con CCR y caquexia.

También se están llevando a cabo ensayos clínicos con diversos fármacos dirigidos contra las citocinas para pacientes con cáncer y caquexia. La interleucina (IL)-6 es una citocina proinflamatoria y se sabe que es un mediador clave en el desarrollo de la caquexia en pacientes con cáncer avanzado. Por lo tanto, la intervención sobre la vía de señalización IL-6/JAK/STAT3 con ruxolitinib es otra estrategia terapéutica de interés que se está estudiando actualmente en un ensayo de fase I para el tratamiento de pacientes con caquexia y cáncer de pulmón en estadio IV (NCT04906746). El bermekimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1α, otra citocina proinflamatoria implicada en el desarrollo de la caquexia en pacientes con cáncer. Se ha estudiado en un ensayo clínico aleatorizado de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR avanzado refractario y caquexia (NCT02138422). El tratamiento con bermekimab dio lugar a mejoras significativas en la masa corporal magra y la anorexia en comparación con el placebo.

El factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF-15) es otra citocina inflamatoria que se ha vinculado con la pérdida de peso y la reducción de la masa corporal magra. La activación de la vía de señalización del GDF-15 se ha relacionado con el desarrollo de la caquexia cancerosa. El ponesegromab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido específicamente contra el GDF-15. En un ensayo aleatorizado de fase II realizado en pacientes con caquexia, niveles elevados de GDF-15 y cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o CCR, el tratamiento con ponesegromab dio lugar a mejoras significativas en el aumento de peso, a una reducción de los síntomas de caquexia y a mejoras en el nivel general de actividad física, en comparación con el placebo. A la luz de los resultados alentadores observados, en el ensayo aleatorizado de fase III RIVER-mPDAC, actualmente en curso, se está evaluando el ponesegromab frente al placebo en pacientes con caquexia y adenocarcinoma ductal de páncreas metastásico tras completar la quimioterapia de primera línea (NCT06989437). De hecho, se están llevando a cabo varios estudios para investigar diferentes fármacos dirigidos contra la vía de señalización del GDF-15 para pacientes con caquexia cancerosa. Entre estos fármacos se encuentran el rilogrotug, el visugromab, NGM-120 y JMT-203 (NCT05865535, NCT07112196, NCT07033026, NCT06868849).

Conclusiones generales

El tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer avanzado sigue representando un desafío y una necesidad clínica insatisfecha. El diagnóstico precoz y el tratamiento de la caquexia cancerosa son fundamentales para lograr resultados terapéuticos óptimos y mejorar la supervivencia global y la calidad de vida de nuestros pacientes. Con una mejor comprensión e investigaciones continuas, este campo seguirá avanzando, y estaremos en mejores condiciones de reconocer los signos y síntomas de forma precoz y de aplicar el tratamiento de manera inmediata, utilizando un enfoque terapéutico multidimensional e individualizado. Con múltiples fármacos prometedores en el horizonte, el tratamiento y, posiblemente, la prevención de la caquexia cancerosa podrían estar pronto a nuestro alcance.