FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE PACIENTES CON PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

CLINICAL EVALUATION FOR PATIENTS WITH INVOLUNTARY WEIGHT LOSS

Autor: D. Aitor Odriozola-Herrán

Director/es: Dr. José L. Hernández, Dr. Daniel N. Nan

Santander, Junio 2018

Precisiones en torno al uso del lenguaje en este trabajo:

A lo largo de esta exposición, y con el fin de facilitar la lectura del texto, se hará uso del masculino genérico para referirse a las personas de ambos sexos, no significando en ningún momento esta adopción, un uso sexista del lenguaje ni de las connotaciones que él implica.

PREFACIO

Durante su ejercicio profesional, muchos médicos se han enfrentado en algún momento a la situación objeto de este trabajo: el paciente con pérdida de peso involuntaria sin síntomas específicos que sugieran un origen o causa determinada de su padecimiento.

En parte de esas situaciones, la ausencia de un protocolo de abordaje definido tiene como consecuencia la aparición de algunos hechos no deseables tanto para el paciente (empleo de medidas diagnósticas agresivas), como para la sociedad (disbalance coste-efectividad).

Por este motivo, parecería razonable realizar una revisión de la bibliografía disponible sobre la pérdida involuntaria de peso, para poder sentar unas bases definidas que permitan un abordaje racional de estos pacientes.

Este trabajo de fin de grado, sin embargo, no constituye una revisión sistemática de todas las causas posibles de pérdida involuntaria de peso, sino que representa una aportación más al conocimiento de esta entidad.

Así, el objetivo de nuestro estudio ha sido describir la tendencia actual de la evolución etiológica de dicho proceso y relacionarla con estudios previos de otros autores, en particular con un trabajo realizado en el año 2003 en nuestro centro hospitalario de referencia.

Además, en función de los hallazgos obtenidos, se han planteado las opciones más eficientes en la aproximación diagnóstica de este proceso, proponiéndose así medidas de abordaje racionales en función del tipo de paciente con pérdida ponderal involuntaria, en especial aquellos con una neoplasia subyacente.

ÍNDICE

RESUMEN pág 1

ABSTRACT pág 2

INTRODUCCIÓN pág 3

Determinantes del peso corporal pág 3

El peso como indicador del estado nutricional pág 4

Definiciones pág 5

Regulación del peso corporal pág 7

Clasificación sindrómica de la pérdida de peso pág 11

OBJETIVOS pág 12

MATERIALES Y METODOLOGÍA pág 12

Pacientes pág 12

Diseño del estudio pág 13

Recogida de datos pág 13

Asignación del diagnóstico pág 14

Análisis estadístico pág 14

RESULTADOS pág 14

Etiología de la pérdida involuntaria de peso pág 15

Características clínicas y procesos diagnósticos clave pág 17

Evaluación clínica del cáncer en pacientes con pérdida involuntaria de peso sin síntomas específicos pág 19

DISCUSIÓN pág 25

BIBLIOGRAFÍA pág 31

RESUMEN

PROPÓSITO:

Actualmente no hay establecido ningún protocolo diagnóstico específico para abordar el estudio de los pacientes que presentan pérdida involuntaria de peso en ausencia de otros síntomas (pérdida de peso involuntaria aislada). Por este motivo, hemos buscado evaluar la eficiencia de varios estudios diagnósticos iniciales en estos pacientes.

MÉTODOS:

Hemos analizado 101 pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada estudiados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, de los cuáles 99 han sido seguidos al menos durante 1 año o hasta que se ha logrado alcanzar un diagnóstico. Los datos recogidos han sido los referidos a los procedimientos diagnósticos y la etiología de la pérdida ponderal.

RESULTADOS:

De los 99 pacientes, 47 tenían una neoplasia subyacente, siendo el tipo más frecuente el cáncer del tracto gastrointestinal (n=17). La primera aproximación al diagnóstico se realizó a partir de una analítica sanguínea de rutina (hemograma, velocidad de sedimentación globular y perfil bioquímico), que orientó cada caso a procedimientos diagnósticos más dirigidos, tales como la ecografía abdominal, la tomografía computarizada (TC), o la endoscopia digestiva. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes con cáncer mostró un resultado normal en las pruebas iniciales de laboratorio. Sólo dos de los pacientes con neoplasia no fueron diagnosticados durante la evaluación inicial.

CONCLUSIÓN:

Estos resultados sugieren que un protocolo diagnóstico que incluya una determinación de laboratorio de rutina (hemograma, velocidad de sedimentación globular y albúmina sérica, aminotransferasas, γ-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y niveles de lactato deshidrogenasa) y una prueba de imagen como la TC, parecen ser los más apropiados para detectar la mayoría de los casos de cáncer en pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada en nuestro medio.

Palabras clave: pérdida involuntaria de peso, cáncer, enfermedad psiquiátrica, enfermedad orgánica no tumoral, neoplasia.

ABSTRACT

PURPOSE:

Currently, there is no established diagnostic approach to rule out cancer in patients who present with involuntary weight loss in the absence of other symptoms (isolated involuntary weight loss). For this reason, we have sought to evaluate the efficiency of several initial diagnostic studies in these patients.

METHODS:

We analyzed 101 patients with isolated involuntary weight loss attended at Hospital Universitario Marqués de Valdecilla in Santander, 99 of whom were followed for at least 1 year or until a diagnosis has been reached. The collected data have been those related to the diagnostic approach and the etiology of involuntary weight loss**.**

RESULTS:

Of the 99 patients, 47 had an underlying neoplasm, mainly of the digestive system (n = 17). The first diagnostic clue usually came from routine blood test (blood count, erythrocyte sedimentation rate and biochemical profile), which led to a more targeted diagnostic procedures, such as abdominal ultrasound, computerized tomography (CT) or digestive endoscopy. In our study, none of the patients with cancer showed a normal result in the initial laboratory tests. Only in two of the patients diagnosed with cancer, the neoplasm was not detected during the initial evaluation.

CONCLUSION:

These results suggest that a clinical approach including routine laboratory tests (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, serum albumin, aminotransferases, γ-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels) and an imaging test such as CT scan, seems to be appropriate for detecting the majority of cases of cancer among patients with isolated involuntary weight loss in our setting.

Key words: involuntary weight loss, cancer, psychiatric illness, non-tumor organic disease, neoplasia.

INTRODUCCIÓN

La pérdida de peso involuntaria es una manifestación común de muchas enfermedades (1-3). Sin embargo, a veces se presenta con síntomas específicos del padecimiento de algún órgano o sistema que orientan en el proceso diagnóstico (4,5). El diagnóstico diferencial de la "pérdida de peso aislada" (es decir, sin datos que orienten a un diagnóstico concreto ni en la anamnesis ni en la exploración física inicial) constituye actualmente un reto para los clínicos en su práctica médica habitual.

DETERMINANTES DEL PESO CORPORAL

Para ayudar a comprender las causas de pérdida de la peso involuntaria expuestas a lo largo de este trabajo, conviene delimitar el marco teórico para conocer cuáles son los determinantes del peso de un individuo y, a continuación, llevar a cabo una distinción de una serie de términos que se engloban dentro de la fisiopatología de la pérdida de peso.

Así, el peso de una persona viene determinado fundamentalmente por su contenido en agua, que constituye más de la mitad (50%-65%) del peso corporal. Este componente tiene una peculiaridad, y es que se aloja principalmente en los tejidos metabólicamente activos del organismo, lo que lleva a pensar que su cantidad depende directamente de la proporción de los elementos que componen el cuerpo humano. A su vez, la composición corporal varía con la edad y con el sexo, por lo que estos factores influyen directamente en la cantidad de agua presente en un individuo: a mayor edad y/o sexo femenino, menor cantidad de agua.

Por otro lado, además del componente hídrico, otros dos componentes fundamentales del cuerpo humano son:

- **Tejido magro o masa libre de grasa (MLG)** (80%)**:** incluye a todos los componentes funcionales del organismo, por lo que es el mayor determinante del metabolismo del individuo. Debido a esto, es a su vez el que determina en gran parte los requerimientos nutricionales de cada persona. Es muy heterogéneo y está constituido por el músculo, el hueso, el agua extracelular, el tejido nervioso y toda célula restante de estirpe no grasa. La masa muscular, que constituye aproximadamente el 40% del peso corporal de cada persona, es el componente más importante del tejido magro (50%) y refleja el estado nutricional proteico. Por su parte, la masa ósea constituye aproximadamente el 14% del peso corporal y el 18% de la MLG.

- **Tejido adiposo** (20%)**:** está compuesto por adipocitos y se considera, a efectos prácticos, metabólicamente inactivo, pero actúa como reserva energética y tiene un papel fundamental en el metabolismo hormonal. Se diferencia en tejido adiposo subcutáneo (mayoritario) o visceral, en función de su localización.

La siguiente figura (Figura 1) representa los conceptos anteriores:

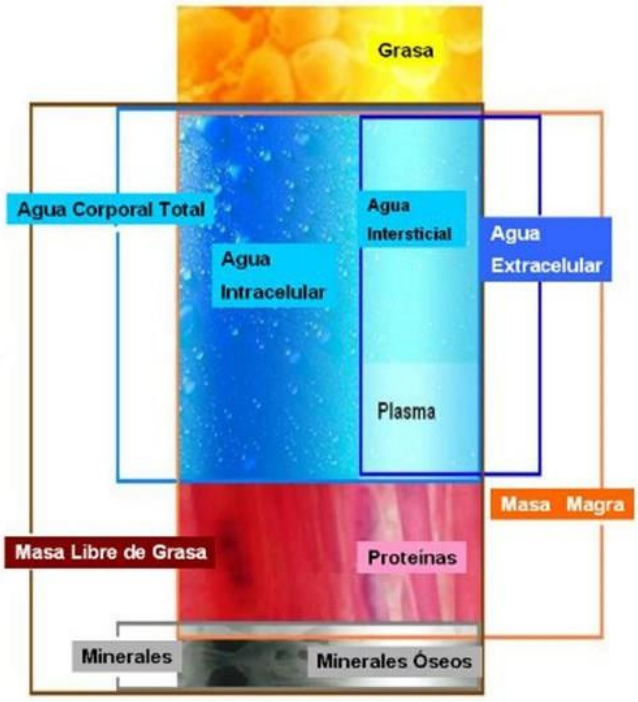

Figura 1. *Distribución de los determinantes del peso corporal*

Cabe mencionar que estos componentes no son estáticos, sino que varían a lo largo de la vida del individuo. Así, de modo general es sabido que la masa libre de grasa es mayor en hombres y aumenta progresivamente con la edad hasta los 20-30 años, disminuyendo posteriormente en el adulto. En cuanto al porcentaje de grasa, en principio es mayor en mujeres (20-25% de grasa corporal frente al 15% de los hombres) y aumenta con la edad.

EL PESO COMO INDICADOR DEL ESTADO NUTRICIONAL

El peso también constituye un indicador del estado nutricional del individuo. Así, el peso bajo será interpretado como un parámetro de deficiencia nutricional (desnutrición) y, tanto el peso bajo como el exceso de peso se interpretará como un parámetro de malnutrición. Es decir, la desnutrición haría referencia a un término cuantitativo por deficiencia mientras que la malnutrición se referirá a un término cualitativo en relación con la calidad de los nutrientes.

Sin embargo, el empleo del peso como indicador del estado nutricional *per se* tiene sus limitaciones, de modo que se han desarrollado multitud de índices útiles en la práctica habitual que relacionan el peso con otras variables para obtener un parámetro más fidedigno de la representación del estado nutricional. Destaca en este apartado el **Índice**

de Quetelet o **Índice de Masa Corporal (IMC)**, que viene definido por la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{peso\ (kg)}{altura\ (m)^2}$$

Con esta fórmula tan sencilla, se obtiene un parámetro útil para clasificar a los individuos en función del valor de su IMC, como se indica en la siguiente figura (Figura 2):

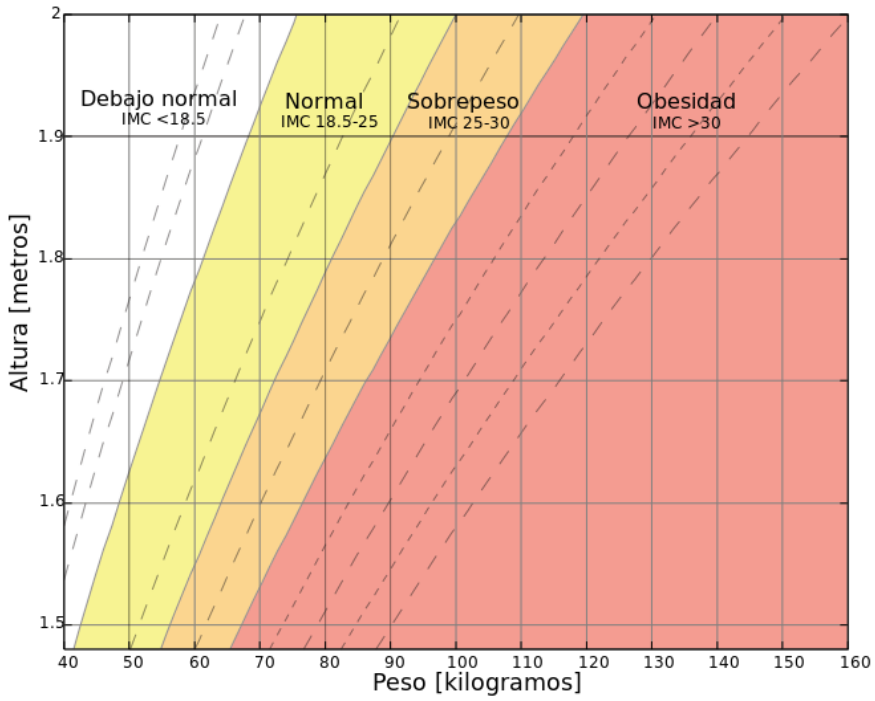

Figura 2. *Clasificación individual en función del IMC*

Pese a que el IMC muestra también algunas limitaciones tales como la falta de representación de las variaciones de las características físicas entre individuos o la indiferenciación entre la masa magra y la masa grasa, constituye una buena herramienta para ser aplicada en estudios epidemiológicos.

DEFINICIONES

En este contexto, y volviendo a la necesidad de definir claramente determinados términos que confluyen en torno a la pérdida de peso, cabe mencionar en un principio que tales conceptos pueden referirse tanto a los cambios en el peso como a los cambios en la ingesta. Teniendo esto en cuenta, se exponen las siguientes definiciones:

- Cambios en el peso

- Delgadez: condición que hace referencia a un peso corporal por debajo de lo considerado normal. En términos de IMC vendría definido por un valor <18,5 kg/m^2.

- Sobrepeso: condición que hace referencia a un peso corporal por encima de lo considerado normal. En términos de IMC vendría definido por un valor >20 kg/m^2 y <30 kg/m^2.

- Obesidad: condición que hace referencia a un peso corporal muy por encima de lo considerado normal. En términos de IMC vendría definido por un valor >30 kg/m^2.

- Desnutrición: estado patológico derivado de una falta de ingestión o absorción de nutrientes. Habitualmente se acompaña de disminución del peso, pero esta condición no es imprescindible para su definición ni está presente en todos los casos.

- Caquexia: complejo síndrome metabólico asociado a una enfermedad subyacente habitualmente grave y que se caracteriza por la pérdida de masa muscular con/sin pérdida asociada de masa grasa. La forma más frecuente de presentación en adultos es la pérdida de peso mientras que en niños es el fallo de medro. Se asocia a anorexia, inflamación, resistencia a la insulina y catabolismo muscular. La caquexia no es sinónimo de inanición, sarcopenia, depresión mayor, malabsorción ni hipertiroidismo. Se asocia a una morbimortalidad incrementada.

- Adelgazamiento: término referido exclusivamente al hecho de perder peso. Puede ser tanto voluntario como involuntario.

- Cambios en la ingesta:

    - Hambre: respuesta fisiológica que indica la necesidad de consumo de alimentos.

    - Apetito: deseo psicológico de consumir alimentos. Se diferencia del hambre en que esta última es una necesidad fisiológica de comer.

    - Hiperorexia: síndrome psíquico que se manifiesta por un exceso anormal de apetito.

    - Hiporexia: disminución anormal del apetito.

    - Anorexia: ausencia de apetito.

    - Pica: trastorno de la ingestión y de la conducta alimentaria en el que existe un deseo irresistible de comer o lamer sustancias no nutritivas y poco usuales como tierra, tiza, pegamento, etc.

REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

La regulación del peso corporal es un proceso muy complejo influido por multitud de factores. Parece que de forma fisiológica el cuerpo humano tiende a mantenerse en unos valores de peso similares a lo largo del tiempo: es la teoría del *set-point,* similar a lo que ocurre con la regulación de la temperatura corporal a nivel hipotalámico. Es en situaciones en las que algún factor adquiere una mayor relevancia, cuando parece que esta tendencia a mantenerse siempre en el mismo peso se pierde.

Dicho esto, se analizan a continuación los distintos mecanismos de pérdida de peso en el contexto de los diferentes factores que regulan el peso corporal. Así, vamos a obviar las variaciones de peso rápidas (en cuestión de horas o días) secundarias a las variaciones en la retención de líquidos y repleción de los depósitos de glucógeno.

De este modo, el mayor determinante del peso corporal de un individuo y sus fluctuaciones a lo largo del tiempo derivan de la regulación del balance energético, que es el equilibrio existente entre el ingreso de calorías y el gasto calórico (Figura 3).

Por una parte, los responsables del ingreso de calorías son indudablemente los alimentos que, en función de su composición variable de sus macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas) aportarán un determinado número de calorías.

En el otro sentido, el gasto calórico engloba diferentes procesos. Entre el 60-75% del gasto calórico diario se debe al metabolismo basal, el 10% a la acción específica de los alimentos (su digestión), mientras que el resto viene determinado por la actividad física diaria y por el ejercicio físico.

Figura 3. *Factores determinantes del equilibrio del balance energético*

En cuanto a la dimensión hambre-apetito, se produce fundamentalmente una regulación a nivel neuroendocrino, sobre la que influyen además muchos otros factores de tipo psicosocial, cultural o metabólicos.

Teniendo esto en cuenta, se deduce por tanto que la pérdida de peso puede derivar tanto de una disminución de la ingesta calórica como de un aumento del gasto calórico.

Como el objeto de este trabajo hace referencia a la pérdida de peso involuntaria, se describirán exclusivamente las causas y mecanismos patológicos de la misma, no así la pérdida de peso voluntaria por disminución de la ingesta o incremento de la actividad y del ejercicio físico.

En este sentido, la disminución de la ingesta calórica secundaria a la disminución del apetito puede ser el mecanismo fundamental de producción de pérdida de peso en pacientes psiquiátricos, sobre todo los que se engloban dentro de la esfera ansiedad-depresión. Pese a ello, probablemente éste no sea el único mecanismo implicado, pero sí el predominante, ya que como se ha expuesto al principio de este capítulo, la pérdida de peso es un mecanismo complejo regulado por multitud de factores.

En el sentido contrario, estaría la pérdida de peso secundaria al aumento del gasto calórico. En esta situación el mecanismo predominante en la producción de la disminución del peso es el aumento del metabolismo basal que se produce en numerosas enfermedades, muchas de ellas expuestas en este trabajo. Una pequeña parte que también contribuiría a la pérdida de peso en este supuesto correspondería al incremento de la actividad física de forma involuntaria en pacientes psiquiátricos con episodios de agitación e inquietud constantes, siendo este hecho probablemente anecdótico en el mecanismo fisiopatológico de la disminución del peso.

Hay que añadir a lo anterior que, tanto en las enfermedades orgánicas no tumorales como en los casos de cáncer, el mecanismo fundamental viene determinado por un aumento del gasto calórico secundario a una situación de hipermetabolismo basal, sin olvidar que probablemente otros factores jueguen un papel adicional. Es por este motivo, por el que se expone a continuación la fisiopatología subyacente a este hipermetabolismo basal.

Así, el aumento del metabolismo basal en pacientes con pérdida de peso derivada de un proceso subyacente comprende varios mecanismos fisiopatológicos:

- **Citoquinas e inflamación**: se ha observado un incremento en el metabolismo basal en pacientes con cáncer de pulmón (16,17), neoplasias hematológicas y sarcomas (18,19). Siguiendo la línea de esta asociación, está la idea de que en pacientes en los que se produce una restricción calórica simple de forma voluntaria, el metabolismo basal disminuye, no aumenta (20-22). Un gran número de observaciones llevó a pensar que algunas citoquinas son capaces de aumentar el metabolismo basal (23,24) e inducir anorexia (25,26), fundamentalmente la IL-1β, IL-6 y TNF-α (27). La mayoría de los estudios detectaron elevación de las concentraciones séricas de IL-6 y TNF-α en pacientes con cáncer y pérdida de peso (28-32). Además, el TNF-α también se ha relacionado con la pérdida de peso en pacientes con EPOC.

Esta asociación de las citoquinas con el hipermetabolismo que lleva a la disminución del peso en pacientes con cáncer se ha puesto de manifiesto en varios trabajos:

- Un estudio de 87 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas evidenció que 26 habían perdido más del 10% de su peso previo a la enfermedad (31). Los pacientes con pérdida de peso manifestaron una significativamente mayor respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por el aumento de las concentraciones plasmáticas del receptor soluble del TNF 55, IL-6, proteína C-reactiva, así como algunas moléculas de adhesión.

- En un estudio de 164 pacientes con cáncer de próstata, se observaron concentraciones séricas elevadas de IL-6 en pacientes con cáncer de próstata activo o enfermedad en remisión (33). En la población estudiada, los niveles elevados de IL-6 se asociaron con menor albúmina sérica, proteínas totales, hemoglobina sérica e IMC. Entre los pacientes con enfermedad recurrente, un nivel sérico elevado de IL-6 se correlacionó con una supervivencia significativamente más corta.

- Se hicieron observaciones similares en pacientes caquécticos con cáncer de páncreas (32). Los pacientes hipermetabólicos con evidencia de una respuesta de fase aguda, tenían concentraciones más altas de TNF-α e IL-6 en las células mononucleares sanguíneas que los pacientes sin una respuesta inflamatoria aguda.

- TWEAK (inductor débil de apoptosis relacionado con TNF) es una citocina que está relacionada con la superfamilia TNF / TNFR. En trabajos preclínicos, su receptor, Fn14 (también llamado TWEAKR), cuando se expresa en tumores malignos, parece estar asociado con el desarrollo de caquexia. Además, los anticuerpos dirigidos contra Fn14 parecen mejorar la supervivencia en modelos animales, evitando la pérdida de grasa y de músculo sin evidencia de un efecto antineoplásico (34).

Además, existen pruebas adicionales del papel del TNF, IL-6 e IL-1β en estudios experimentales:

- La administración de cualquiera de estas citoquinas a animales de laboratorio induce caquexia (35-37).

- La caquexia en animales portadores de tumores puede atenuarse parcialmente mediante la administración de anticuerpos anti-citocina (38-42). Del mismo modo, los ratones transgénicos para IL-6 desarrollan atrofia muscular, que puede revertirse con anticuerpos anti-receptor IL-6 (41-43).

Sin embargo, parece que el papel etiológico del TNF en el síndrome caquexia/anorexia del cáncer no tiene traducción terapéutica ya que fármacos anti-TNF no han mostrado mejoría en un ensayo aleatorizado del *North Central Cancer Treatment Group.*

- **Lipolisis y factor de movilización lipídico (LMF):** el LMF puede contribuir a la disminución del tejido graso en pacientes con un tumor secretor de esta proteína (44). Se trata de un proteoglucano de 43 kD similar a una proteína ya conocida: la Zn-alfa-2-glicoproteína, pero de función desconocida. En una serie de 16

pacientes con cáncer, solo aquellos con pérdida de peso tenían concentraciones detectables de LMF en su orina (45), un hallazgo que sugiere que este factor puede jugar un papel en el síndrome de caquexia del cáncer humano. Se cree que actúa a través de la sensibilización del tejido lipídico a los estímulos lipolíticos mediante la producción de AMPc en los adipocitos. Aunque se piense que otros mecanismos puedan estar implicados, en esta situación parece que la responsable de la pérdida de tejido graso es la apoptosis de adipocitos.

- **Vía ubiquitina-proteasoma:** parece ser la ruta común que media la degradación proteica en este tipo de pacientes ya que se ha observado que su inhibición en modelos animales atenuó la pérdida de peso y alteró el metabolismo de los carbohidratos y la atrofia muscular (46,47).

- **Vía JAK/STAT:** familia de quinasas que median la señalización de citoquinas mediante la transcripción de STAT. Los beneficios potenciales de dirigirse a esta vía se proporcionaron en un estudio aleatorizado de fase 2 que comparaba la capecitabina con ruxolitinib vs placebo (48) en pacientes con cáncer de páncreas avanzado refractario a gemcitabina. Se observó que la adición de ruxolitinib no mejoraba la supervivencia general, sin embargo, de los pacientes que se trataron con ruxolitinib aproximadamente el 20% ganaron >5% de su peso corporal frente al 2% del placebo.

- **La genómica y su papel emergente en este ámbito:** Dos genes específicos, CaMKIIbeta y TIE1, que parecen activarse también con el ejercicio, se asocian directamente con la pérdida de peso. Este descubrimiento se efectuó a partir del estudio de pacientes con neoplasias abdominales y pérdida de peso a los que se les realizó un perfil de RNA de 83 genes (49).

A modo de conclusión, si bien estos datos son preclínicos, estudios como estos abren el camino para comprender los mecanismos implicados en la pérdida de peso en los pacientes con procesos subyacentes patológicos, especialmente cáncer, y también para identificar nuevas dianas terapéuticas potenciales.

Dicho todo esto, y para concluir este primer capítulo introductorio, conviene realizar una esquematización sindrómica de la etiología de la pérdida de peso involuntaria (Figura 4).

Figura 4. *Etiología de la pérdida de peso involuntaria*

Siguiendo esta idea, clásicamente se ha considerado que la mayoría de las causas de pérdida de peso involuntaria pertenecen a una de las siguientes cuatro posibles categorías: neoplasias malignas, enfermedades crónicas inflamatorias/infecciosas, enfermedades metabólicas (p.ej., hipotiroidismo o diabetes), y enfermedades psiquiátricas (6).

En nuestro trabajo, hemos simplificado esta visión clásica, encuadrando la pérdida de peso dentro de tres grandes grupos: enfermedades psiquiátricas, enfermedades orgánicas no tumorales y neoplasias (cáncer).

Además, no hay establecida actualmente ninguna aproximación diagnóstica estandarizada para el estudio de los pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada (7). Por este motivo, hemos estudiado una muestra de estos pacientes con el fin de obtener una mejor comprensión de las causas subyacentes y de la eficiencia de los estudios diagnósticos en estos pacientes.

OBJETIVOS

1. **Determinar cuál es la etiología de la pérdida de peso involuntaria en nuestro medio.**

2. **Determinar las características clínicas y los procedimientos diagnósticos clave en los pacientes con pérdida involuntaria de peso en los que se llega a un diagnóstico final.**

3. **Establecer una evaluación clínica del cáncer en pacientes con pérdida de peso involuntaria sin síntomas específicos.**

METODOLOGÍA

PACIENTES

Hemos incluido a todos los pacientes con pérdida involuntaria de peso ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Marqués de Valdecilla desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016. El Hospital Marqués de Valdecilla es un hospital universitario de tercer nivel del norte de España, que atiende a una población aproximada de 350,000 habitantes.

La pérdida involuntaria de peso fue definida como aquella de más de 5 kg (y más del 5% del peso corporal) en los 6 meses previos. Se consideró que ésta era "aislada" cuando no se acompañaba de ningún signo o síntoma relacionado con el padecimiento de algún órgano o sistema, y cuando las pruebas diagnósticas iniciales no habían obtenido un diagnóstico. Estas pruebas diagnósticas incluyeron un hemograma (sin velocidad de sedimentación globular), un perfil bioquímico sérico con niveles de glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio; y una radiografía simple de tórax y abdomen. Si no se encontraba ninguna causa para la pérdida de peso involuntaria después de dos semanas de estudio hospitalario**,** o después de dos consultas ambulatorias del paciente, se consideraba inicialmente como de "causa no identificada". Si la causa continuaba sin esclarecerse después de 6 meses de seguimiento, se consideraba que el paciente tenía una "pérdida involuntaria de peso de origen desconocido". Si en las sucesivas consultas de seguimiento la pérdida de peso se había resuelto espontáneamente, se consideraba como un "síndrome general autolimitado".

La pérdida de peso fue verificada mediante el uso de la balanza. Aquellos pacientes que no tenían una verificación numérica de la pérdida ponderal fueron incluidos en el estudio si cumplían al menos dos de los siguientes tres criterios: evidencia de cambio en la talla de la ropa, corroboración de la pérdida de peso por un familiar o amigo del

paciente, y siempre que el paciente pudiese estimar numéricamente la pérdida de peso (8).

Algunos pacientes se excluían si tenían a) diagnósticos previos de una enfermedad que pudiese explicar la pérdida de peso involuntaria (p.ej., neoplasias malignas); b) algún dato clínico, de laboratorio o radiográfico anormal en la evaluación inicial que sugiriese un diagnóstico en particular; c) la pérdida de peso intencionada; o d) el uso de diuréticos en los 3 meses previos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con un diagnóstico de pérdida de peso involuntaria desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016. Los datos del seguimiento fueron recogidos también a partir de las historias clínicas. Fue posible la reevaluación a los 12 meses después del diagnóstico en la mayoría de los pacientes. El conjunto de pruebas de laboratorio y radiológicas en este proyecto, fueron llevadas a cabo por los médicos del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cuando se llegaba a un diagnóstico, las historias clínicas eran revisadas 6 meses después para asegurarnos de que el diagnóstico no había cambiado. Los pacientes con pérdida involuntaria de peso de origen desconocido fueron evaluados a los 3, 6 y 12 meses. En estas consultas de seguimiento, los estudios pertinentes fueron solicitados en función de los signos o síntomas clínicos que presentaba el paciente.

RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron las siguientes variables: la edad, sexo, grado de pérdida de peso (5-10 kg, >10 kg), hábito tabáquico, consumo de alcohol, uso de drogas, y el diagnóstico final de cada paciente. También se anotó el nivel inicial de hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos, plaquetas y la velocidad de sedimentación globular; los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, sodio, potasio, calcio, colesterol, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, γ-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa; electroforesis de proteínas séricas; análisis de orina; y niveles de hormonas tiroideas (hormona estimuladora del tiroides: TSH y tiroxina libre: T4L).

Los datos de otras pruebas relevantes para el diagnóstico de la pérdida de peso involuntaria también fueron recogidas si habían sido solicitadas en cada caso: marcadores tumorales (CEA, CA 19.9, CA 125, α-fetoproteína, CA 15.3, antígeno prostático específico: PSA), anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, los hallazgos de las pruebas de imagen y de los estudios histopatológicos.

ASIGNACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Se aceptaba que una enfermedad era la responsable de la pérdida ponderal involuntaria cuando ésta había sido reconocida como causa de pérdida de peso en la literatura médica y cuando su tratamiento producía una mejoría tanto del síndrome de pérdida de peso involuntaria como de la enfermedad causante. Las enfermedades se clasificaron de acuerdo con el código "*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification"* (9). La asignación diagnóstica fue llevada a cabo por dos de los autores de manera independiente. Los desacuerdos (menos del 5%) fueron resueltos por consenso.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron comparadas usando la prueba *t* de Student de dos colas o la U de Mann-Whitney, según procediese. Las variables discretas fueron comparadas con el test de chi cuadrado. Los puntos de corte para los parámetros del laboratorio fueron definidos de acuerdo con los límites normales de nuestro laboratorio. Para el análisis, se empleó el software SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo; y razones de verosimilitud positiva y negativa fueron calculados mediante el programa informático EPIDAT 3.1 (Servicio de Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública da Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia).

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 10,517 pacientes fueron atendidos por el servicio de Medicina Interna, de los cuales 242 presentaron pérdida de peso involuntaria. De esta muestra, 8 pacientes con diagnóstico previo de cáncer y 14 pacientes con pérdida de

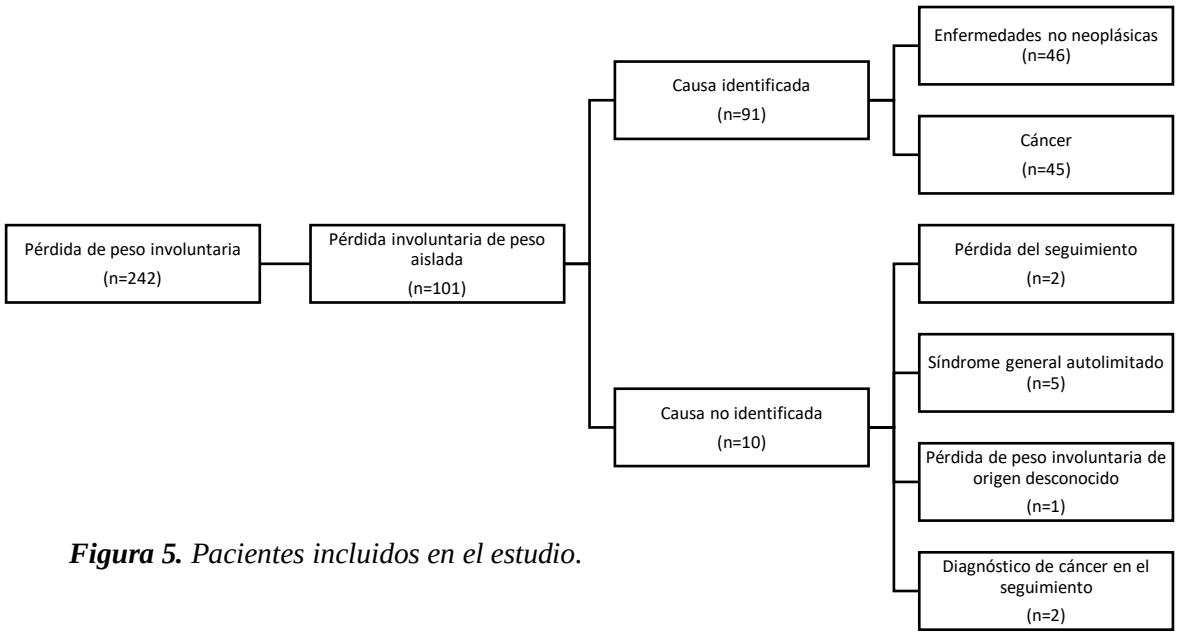

Figura 5. *Pacientes incluidos en el estudio.*

peso <5kg, fueron excluidos. Los criterios de pérdida de peso involuntaria fueron finalmente cumplidos por 101 (42%) de los 242 pacientes. En 10 (10%) de esos pacientes, inicialmente no se encontró ninguna causa. Al final del estudio, sólo 1 fue clasificado como pérdida de peso involuntaria de origen desconocido. Dos pacientes se perdieron en el seguimiento, dejando 99 pacientes con datos clínicos y de laboratorio adecuados para su seguimiento.

La media (± DS) de la edad de los 99 pacientes con pérdida de peso involuntaria fue de 74 ± 13 años (rango, 23 a 95 años), y el 65% (n=64) eran varones. La media de tiempo en llegar al diagnóstico fue de 26 días mientras que la media del tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio de la evaluación médica fue de 3 ± 1 meses y la media estimada de pérdida de peso fue de 12 ± 7 kg.

ETIOLOGÍA DE LA PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

De los 93 pacientes en los que finalmente se estableció un diagnóstico (Tabla 1), 47 (51%) tenían una neoplasia maligna, 27 (29%) una enfermedad orgánica no tumoral, y 19 (20%) tenían una enfermedad psiquiátrica. Todos los casos se obtuvieron de pacientes hospitalizados. En menos del 50% de los pacientes con cáncer hospitalizados (22 de 47), se pensó inicialmente en que esa fuera la causa de su pérdida de peso.

En el apartado de enfermedades psiquiátricas, de los 19 casos presentes, 8 (42%) correspondían a trastornos relacionados con la ansiedad y la depresión mientras que junto con los 7 (37%) casos de alcoholismo crónico, constituían el 79% de las causas de pérdida de peso de origen psiquiátrico.

Dentro de las enfermedades orgánicas no tumorales, hemos encontrado causas digestivas, endocrinas, infecciosas, genitourinarias, cardiovasculares, neurológicas y respiratorias. De los 27 casos de este apartado, 13 (48%) de ellos correspondían a patología del aparato digestivo, siendo los procesos más frecuentes aquellos que implicaban malabsorción (8 casos). En contraposición, las enfermedades endocrinas constituyeron tan sólo el 7,5% (2 casos de 27) de las causas de este apartado, de las cuales el 100% se debió a un hipertiroidismo.

Por último, el apartado de neoplasias constituyó el grupo más numeroso y variado. De los 47 casos diagnosticados de cáncer en nuestro estudio, 17 tenían una neoplasia de origen digestivo (36%), 11 una neoplasia del tracto genitourinario (23%) y 10 casos fueron diagnosticados de cáncer pulmonar (21%).

Por último, el apartado de neoplasias constituyó el grupo más numeroso y variado. De los 47 casos diagnosticados de cáncer en nuestro estudio, 17 tenían una neoplasia de origen digestivo (36%), 11 tuvieron una neoplasia del tracto genitourinario (23%) y 10 casos fueron diagnosticados de neoplasia pulmonar (21%).

Tabla 1. *Causas de Pérdida de Peso Involuntaria en los 99 pacientes estudiados*

Enfermedad (ICD-9-CM)	Número
Desconocida	**6**
Pérdida de peso involuntaria de origen desconocido	1
Síndrome general autolimitado	5
Neoplasias	**47**
Neoplasias malignas esofágicas, gástricas y duodenales	6
Neoplasias malignas colorrectales	7
Neoplasias malignas hepáticas, pancreáticas y de la vía biliar	4
Neoplasias malignas con tumor primario desconocido	4
Neoplasias malignas del tracto genitourinario	11
Neoplasias malignas hematológicas	5
Neoplasias malignas pulmonares	10
Enfermedades psiquiátricas	**19**
Alcoholismo crónico	7
Ansiedad-depresión	8
Otras enfermedades psiquiátricas	4
Enfermedades del aparato digestivo	**13**
Isquemia intestinal crónica	3
Diverticulosis	1
Enfermedades malabsortivas	8
Pancreatitis	1
Enfermedades endocrinas	**2**
Hipertiroidismo	2
Enfermedades infecciosas	**5**
Infección respiratoria	2
Bacteriemia-Sepsis	1
Endocarditis subaguda	1
Enfermedad de Lyme	1
Enfermedades del tracto genitourinario	**1**
Insuficiencia renal crónica	1
Enfermedades cardiovasculares	**2**
Descompensación de insuficiencia cardiaca	1
Aneurisma de la arteria iliaca	1
Enfermedades neurológicas	**3**
Migraña	1
Demencia	2
Enfermedades respiratorias	**1**
EPOC	1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PROCESOS DIAGNÓSTICOS CLAVE

Se exponen a continuación (Tabla 2) algunos de los hallazgos clínicos en función del tipo de paciente y la causa subyacente de su pérdida involuntaria de peso. Conviene señalar que en lo que respecta a los factores de riesgo tabaco y alcohol, se han considerado tanto a los consumidores activos como los ex consumidores.

***Tabla 2**. Características clínicas de los pacientes con pérdida de peso en función de la etiología*

	Enfermedades psiquiátricas (n=19)	**Enfermedades orgánicas no tumorales** (n=27)	**Cáncer** (n=47)
Edad	70 ± 13*	75 ± 13	79 ± 9
Varón	9 (47%)	20 (74%)	34 (72%)
Tabaco	7 (37%)	5 (19%)*	27 (57%)
Alcohol	10 (52%)	1 (4%)*	17 (36%)
Peso	68 ± 15	67 ± 15	61 ± 16
Hemoglobina	11,6 ± 2,1	11,7 ± 2,2	11 ± 1.9
VSG	49 ± 35	49 ± 36	52.3 ± 40.3

***p<0,05 respecto a los pacientes con cáncer**

Así, podemos observar que los pacientes más añosos generalmente tienden a encontrarse en el grupo de cáncer, mientras que aquellos más jóvenes están dentro del grupo de enfermedades psiquiátricas. Por otro lado, dentro del grupo de enfermedades psiquiátricas es más común el sexo femenino (63%), mientras que en las enfermedades orgánicas no tumorales y en las neoplasias la mayor parte son varones (72-74%). Además, los pacientes con cáncer son propensos a registrar valores del peso más bajos en comparación con sus homólogos de otros grupos sindrómicos.

En lo que respecta a factores de riesgo, claramente el grupo que cuenta con más pacientes es el de las neoplasias. De estos 47 pacientes, 27 (57%) muestran el tabaco como factor de riesgo, 17 (36%) el alcohol y sólo 1 (2%) ambos factores de manera conjunta. Hay que mencionar también que, dentro de las enfermedades psiquiátricas, un porcentaje importante (52%) eran consumidores de alcohol. En cuanto a los valores del peso, la hemoglobina y la VSG, no se muestran grandes diferencias entre grupos. Los pacientes con cáncer tienen valores discretamente más elevados de VSG y menores de hemoglobina, pero no son diferencias significativas.

A continuación (Figura 6), se muestran los procedimientos diagnósticos clave para llegar a un diagnóstico final en aquellos pacientes con pérdida de peso involuntaria secundaria a una enfermedad orgánica no tumoral.

Como se puede observar, en este grupo de pacientes la prueba diagnóstica más adecuada varía notablemente, habiendo varias posibilidades. De los 27 pacientes, en 7 (26%) de ellos se llegó al diagnóstico mediante el uso del TC, en 5 (19%) mediante el empleo de ecografía y en 4 (15%) mediante el empleo de la RMN.

Por otro lado, en 12 de los 27 pacientes de este grupo no se llegó al diagnóstico por medio del empleo de cualquiera de las tres técnicas anteriores, sino que se tuvo que recurrir a otras más específicas. En 4 (15%) de los 27 pacientes el diagnóstico se consiguió mediante gastroscopia, en 2 (7%) mediante colonoscopia, en 3 (11%) de ellos el diagnóstico fue clínico o de exclusión y en un caso (4%) el diagnóstico se consiguió tras la necropsia. Finalmente, en dos casos el diagnóstico se obtuvo a través de pruebas de microbiología: en uno de ellos se realizó mediante la obtención de hemocultivos y en el último, mediante la serología de *Borrelia burgdorferi* (Figura 6).

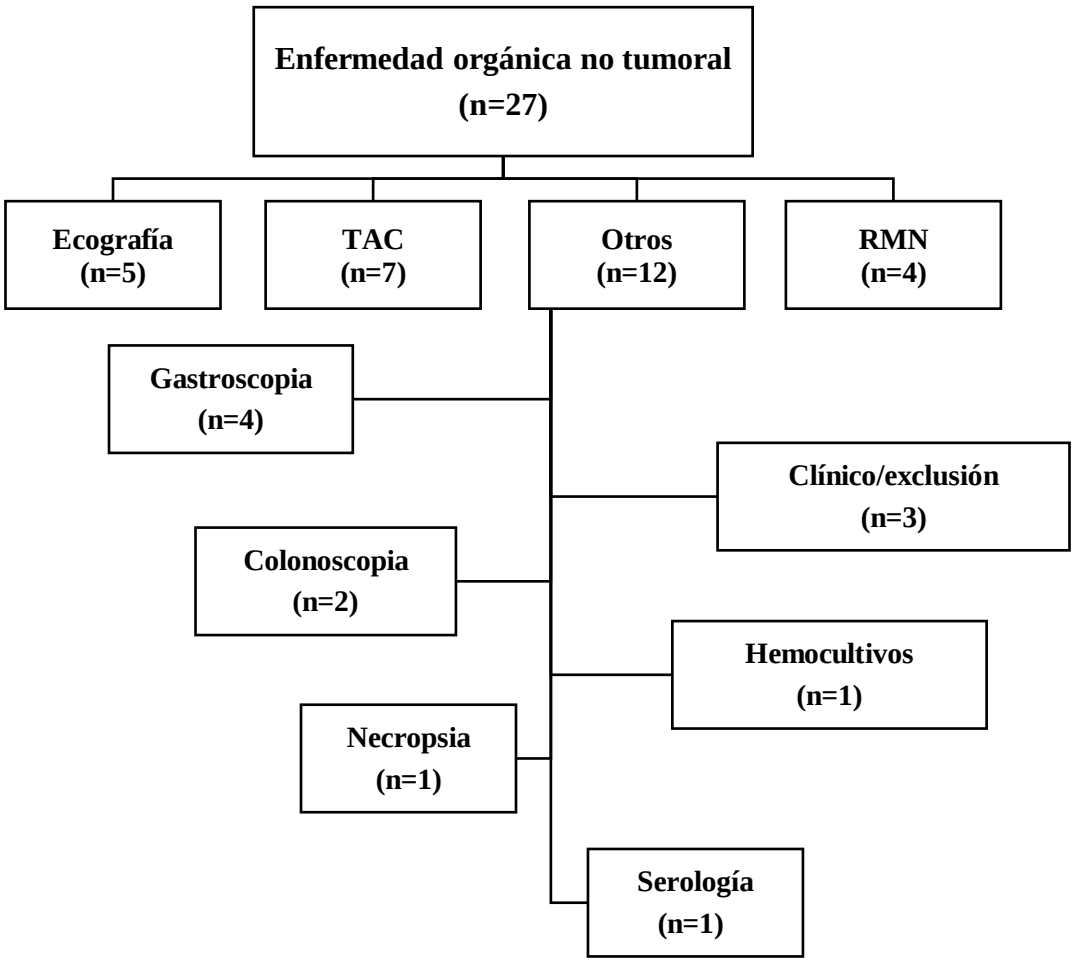

***Figura 6**. Procesos diagnósticos clave en pacientes con enfermedad orgánica no tumoral*

En lo que respecta al grupo de enfermedades psiquiátricas, ninguna prueba diagnóstica adicional se requirió para llegar al diagnóstico final ya que en el 100% de los casos el diagnóstico fue clínico mediante la anamnesis y exploración física. Si bien es cierto, que en los pacientes incluidos en este grupo por alcoholismo crónico la analítica sanguínea sí revelaba alteraciones típicas de estos pacientes.

El grupo de pacientes con cáncer se tratará de forma más exhaustiva en el siguiente apartado del presente capítulo.

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER EN PACIENTES CON PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO SIN SÍNTOMAS ESPECÍFICOS

Los pacientes con cáncer eran, con más probabilidad, varones de mayor edad. Además, tenían más probabilidad de mostrar alguna anormalidad en las pruebas de laboratorio, incluyendo anemia, velocidad de sedimentación globular elevada, menor albúmina y niveles de colesterol y mayores niveles de lactato deshidrogenasa (Tabla 3).

Tabla 3. *Características de los pacientes con pérdida de peso aislada en los que se llegó a un diagnóstico final*

Características	Pacientes con cáncer (n=47)	Pacientes sin cáncer (n=52)	*P*
Edad (años)	79 ± 9	70 ± 15	0,0006
Varón	34 (72%)	29 (63)	0,13
Fumador actual	9 (19%)	12 (26%)	0,81
Bebedor actual	6 (13%)	11 (24%)	0,40
Recuento leucocitario	10310 ± 5110	8920 ± 4630	0,15
Hemoglobina	11 ± 1.9	12.3 ± 2.2	0,002
VSG	52.3 ± 40.3	48 ± 33	0,56
Creatinina	0,9 ± 0.4	1.2 ± 0.9	0,04
Albumina	3.3 ± 0.5	3.5 ± 0.4	0,03
Colesterol total	140 ± 30	148 ± 45	0,30
Proteínas totales	6 ± 0.8	7.3 ± 7.3	0,20
GPT	19 ± 15	54 ± 17	0,39
GOT	25 ± 19	45 ± 21	0,49
GGT	65 ± 13	128 ± 40	<0,001
FA	115 ± 82	153 ± 97	0,038
LDH	208 ± 96	171 ± 52	0,02
Urinálisis anormal	16 (34%)	16 (30%)	0,89

Hemograma y parámetros bioquímicos

Se encontraron valores anormales de forma aislada en los test de enzimas hepáticas (niveles de aminotransferasa >50 U/L, niveles de fosfatasa alcalina >300 U/L, o niveles de γ-glutamil transpeptidasa >50 U/L) en 8 de los 47 pacientes con cáncer (Figura7) (1 caso de cáncer genitourinario, 2 casos de neoplasias hematológicas, 2 casos de cáncer gastrointestinal, 2 casos de cáncer pancreático y hepatobiliar y 1 caso de neoplasia

maligna de origen desconocido) y en 11 de los 51 pacientes (Figura 8) sin enfermedad neoplásica maligna.

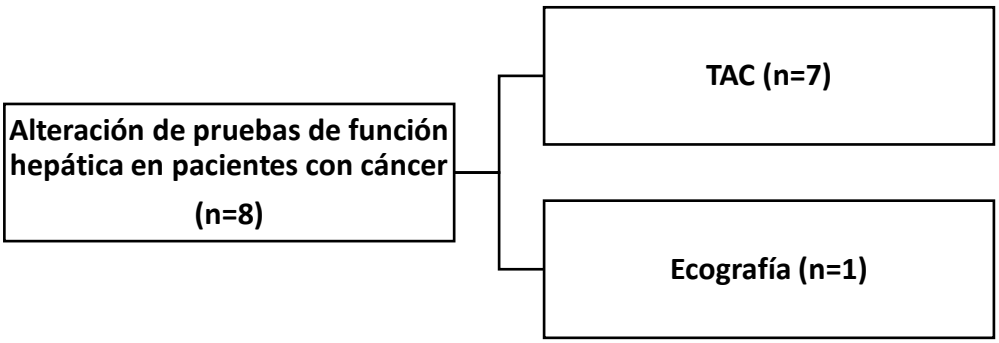

***Figura 7**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes con cáncer y alteración aislada de pruebas de función hepática*

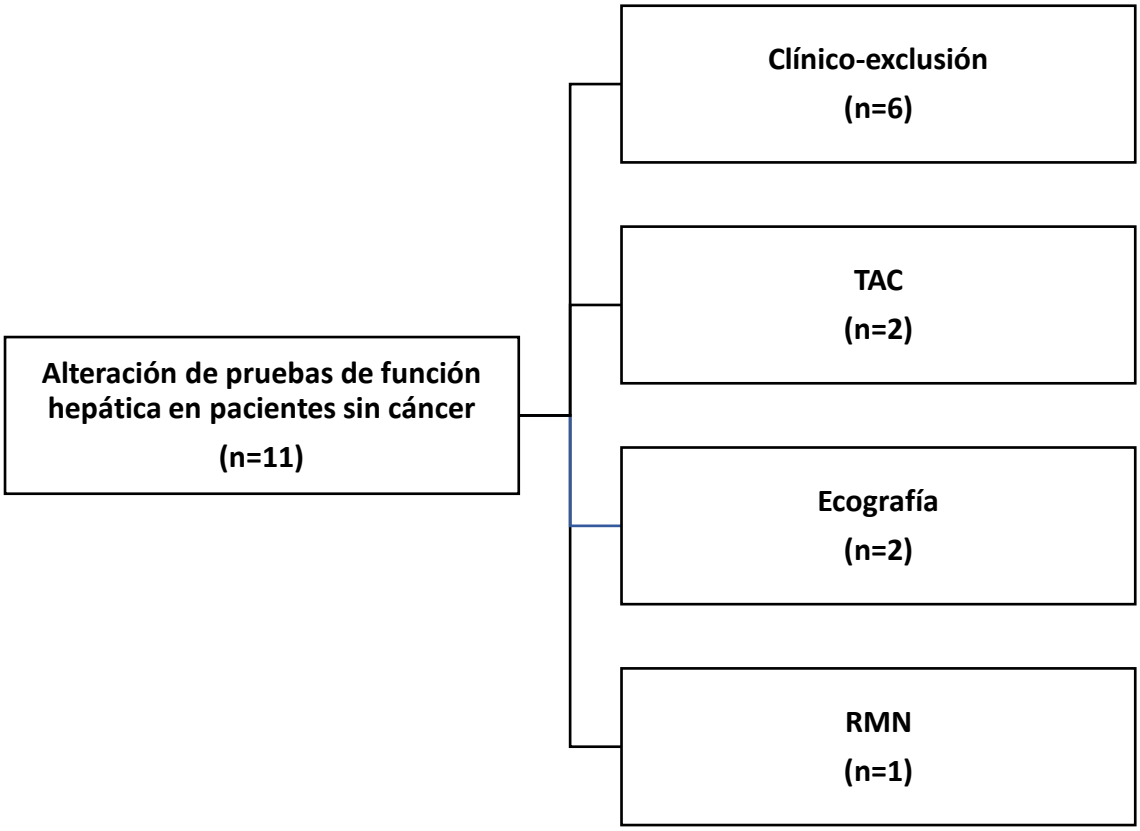

***Figura 8**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes sin cáncer y alteración aislada de pruebas de función hepática*

Por otra parte, se encontraron alteraciones aisladas del hemograma (hemoglobina <11 g/L para mujeres o <13 g/L para los hombres, velocidad de sedimentación globular >40 mm/h, o recuento de leucocitos >12,000 por μL) en 33 de los 47 pacientes (Figura 9) con cáncer (2 casos de neoplasias hematológicas, 8 casos de cáncer genitourinario, 8 casos de cáncer de pulmón, 2 casos de cáncer pancreático y hepatobiliar, 10 casos de cáncer gastrointestinal y 3 casos de neoplasias malignas de origen desconocido), siendo este hallazgo más frecuente en los pacientes con enfermedades neoplásicas malignas que en aquellos pacientes que no presentaron cáncer (21 de 51 pacientes sin enfermedad maligna presentaron un hallazgo patológico aislado en el hemograma) (Figura 10).

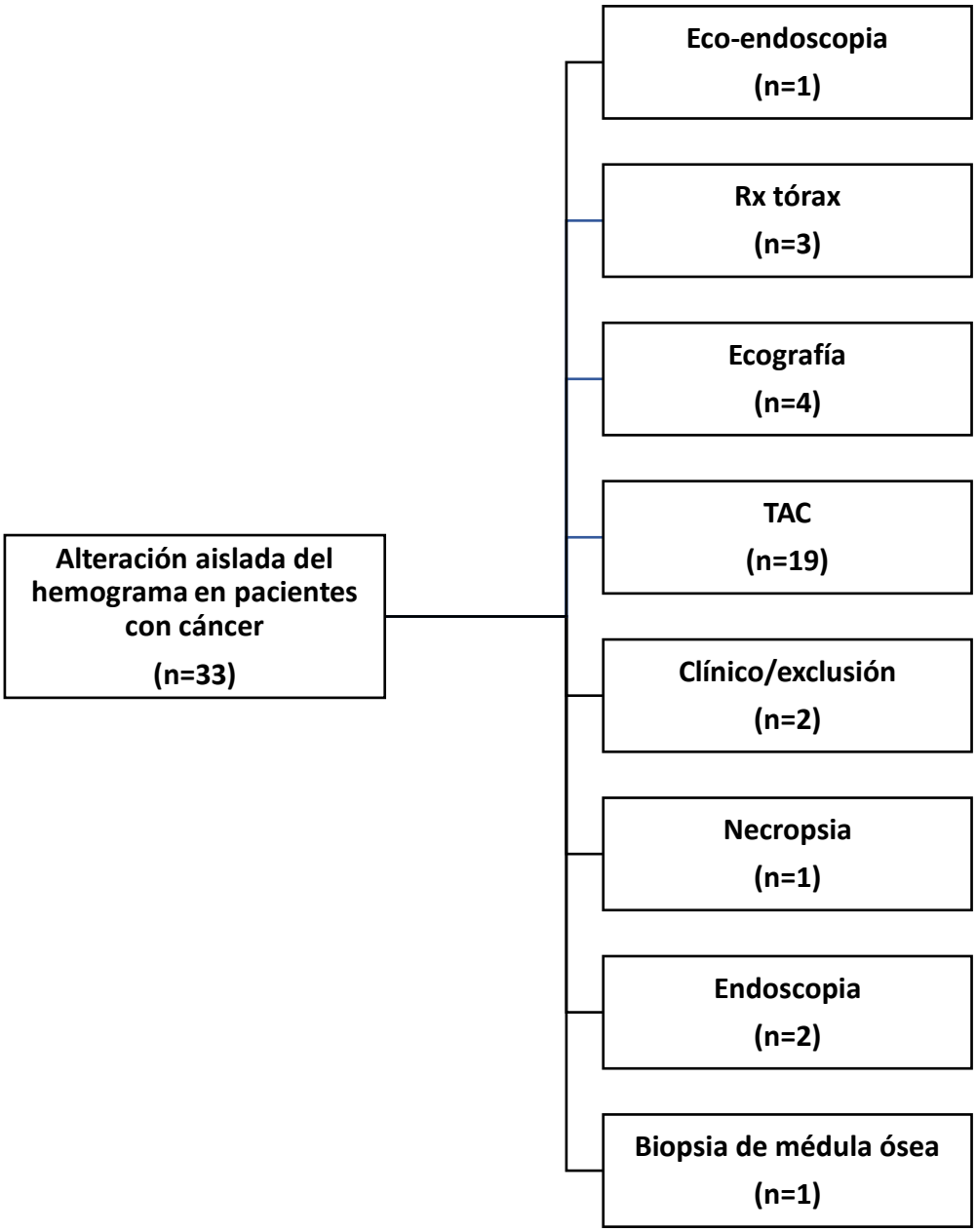

***Figura 9**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes con cáncer y alteración aislada del hemograma*

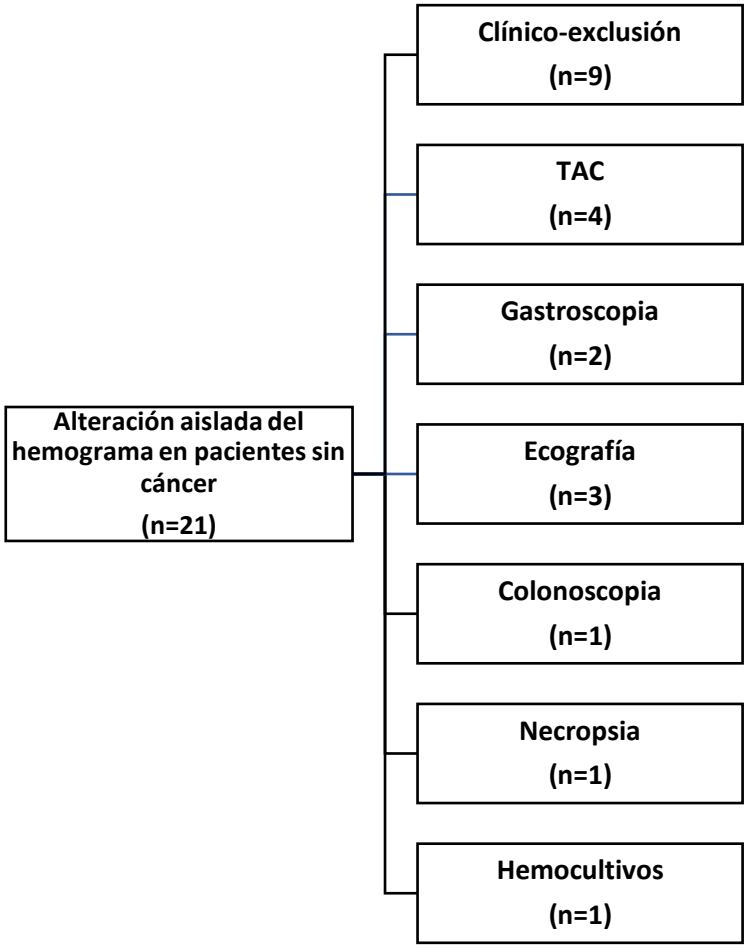

***Figura 10**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes sin cáncer y alteración aislada del hemograma*

De los 47 pacientes con cáncer, sólo 6 (Figura 11) tuvieron niveles normales de enzimas hepáticas y hemograma normal, comparado con 19 de 51 pacientes (Figura 12) con enfermedad no tumoral en los que se observó este hallazgo.

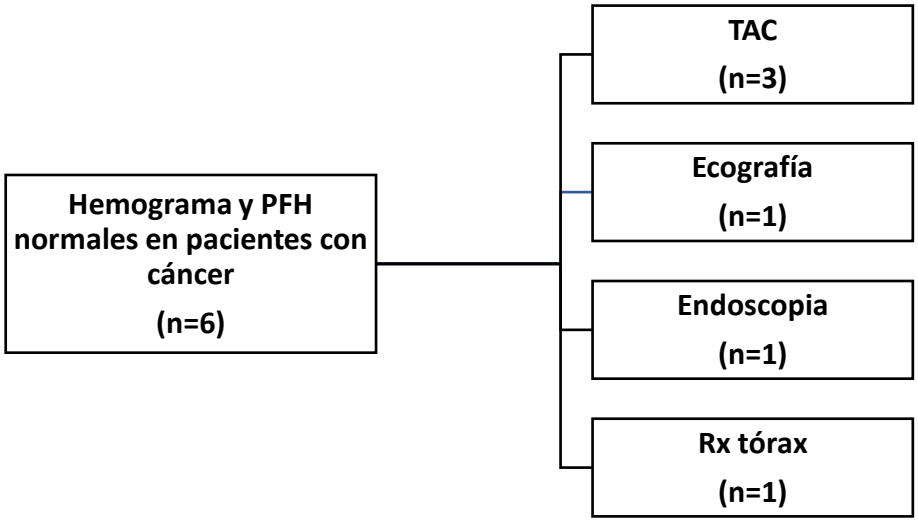

***Figura 11**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes con cáncer y hemograma y pruebas de función hepática normales*

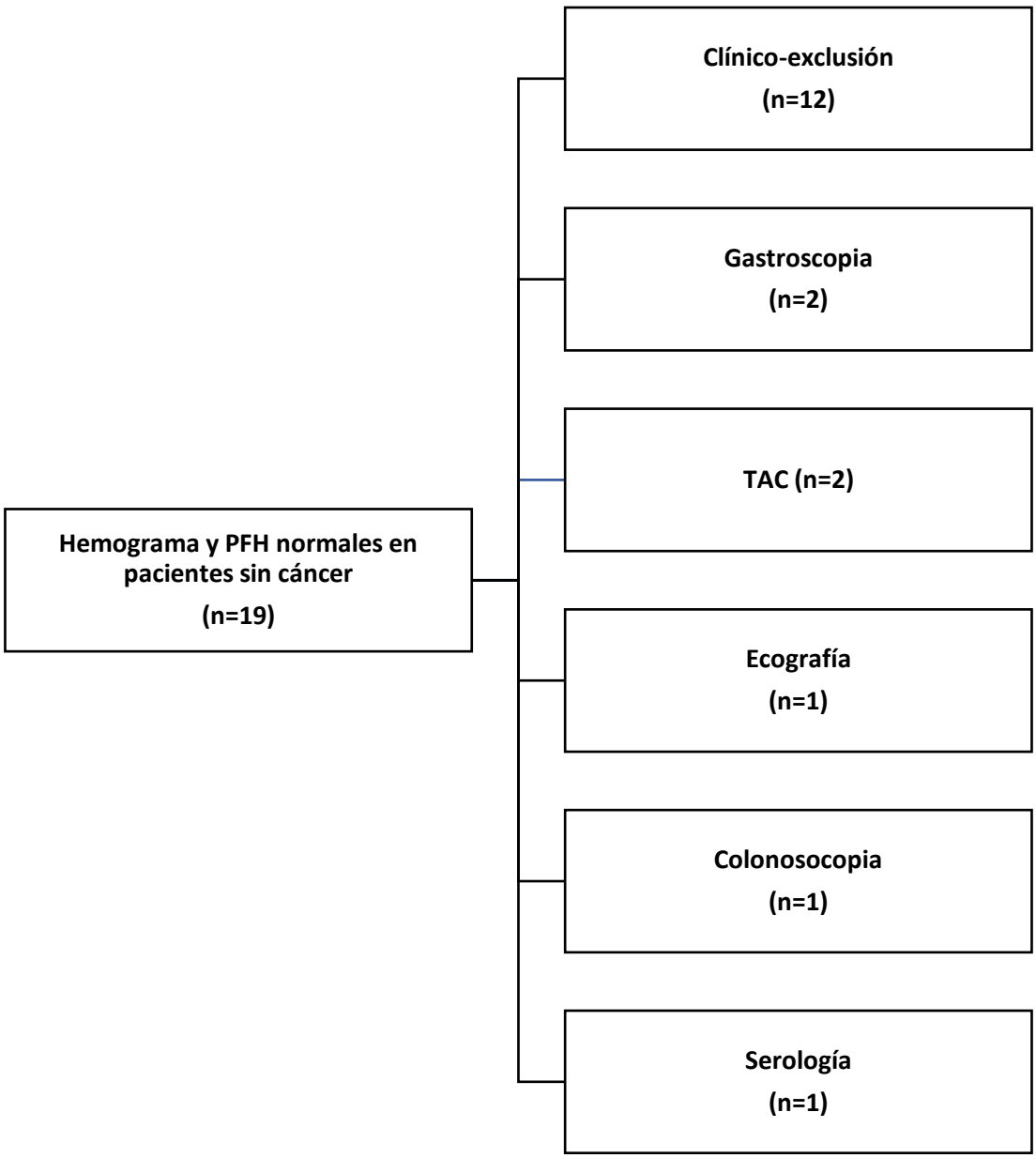

Figura 12*. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes sin cáncer y hemograma y pruebas de función hepática normales*

Tomografía axial computarizada. La TC fue solicitada como prueba diagnóstica en el siguiente escalón en 9 de los 19 pacientes con alteración aislada de pruebas de función hepática. La TC fue capaz de detectar 7 de los 8 casos (90%) de cáncer. Por otro lado, en nuestro estudio, 54 pacientes pertenecían al grupo de alteraciones aisladas del hemograma. Se solicitó una TC que resultó diagnóstico en 23 de los 54 pacientes. Además, de esos 54 casos, 33 los constituyeron pacientes con cáncer, de los cuáles 19 de ellos fueron diagnosticados mediante esta técnica (58%). Por último, el grupo de pacientes con pruebas de función hepática y hemograma normales fue finalmente constituido por 25 casos. En 5 de ellos se solicitó una TC que fue diagnóstica. De los 25 pacientes, 6 presentaron cáncer. La TC fue diagnóstico en 3 de ellos (50%).

De forma global, la TC fue capaz de constituir la prueba diagnóstica final en 37 de los 99 (40%) pacientes que alcanzaron un diagnóstico final en concreto. Sin embargo, hay que tener en cuenta aquellos casos al que al diagnóstico se procedió clínicamente o mediante exclusión, en los que la TC jugó un papel en el proceso de descartar un proceso orgánico subyacente. Teniendo esto en cuenta, el rendimiento de la TC como prueba diagnóstica ascendió a 37 de 70 (51%) pacientes en los que el diagnóstico final lo reveló un procedimiento diagnóstico diferente a la exclusión/clínica.

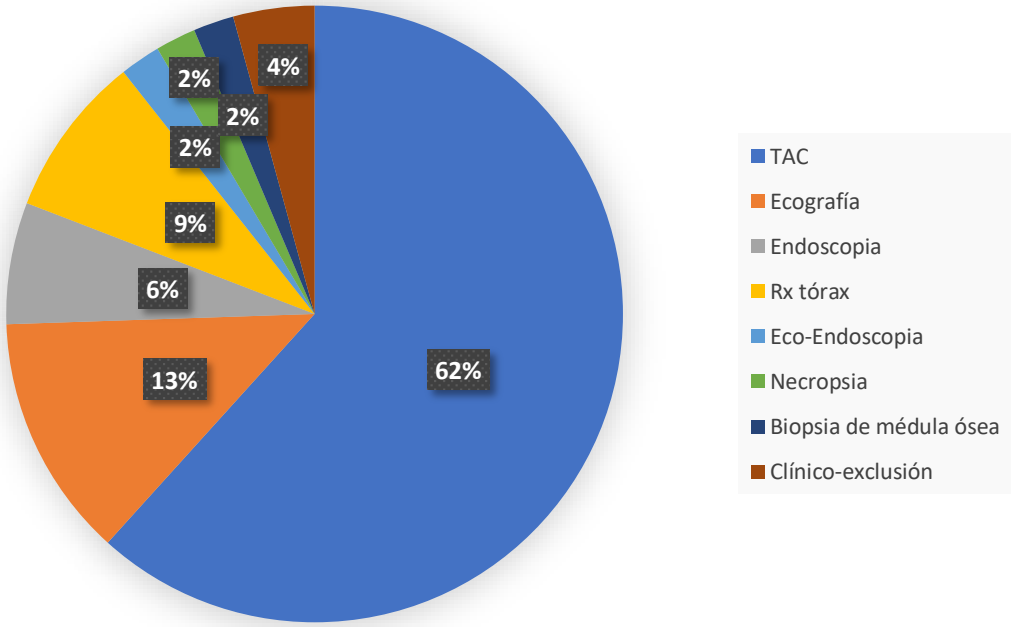

***Figura 8**. Procedimientos diagnósticos clave en pacientes con cáncer*

Otros procedimientos. En este estudio se llegó al diagnóstico final en 99 pacientes de los 101 presentes al inicio. En 29 de ellos, el diagnóstico fue clínico o de exclusión. En el resto, se combinaron distintas pruebas para llegar al diagnóstico final (Figuras 7-12). En los pacientes con cáncer, la suma de la TC y la ecografía constituyó el 75% (35 de 47) de los diagnósticos establecidos, mientras que, en el total de pacientes diagnosticados mediante algún test, este conjunto constituyó el 70% (49 de 70). Otros procedimientos empleados en este estudio fueron la endoscopia, la radiografía de tórax, la necropsia, la biopsia de médula ósea y la ecoendoscopia.

Tabla 4. Parámetros epidemiológicos de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de cáncer en los pacientes del estudio (n=47)

Test	Número (Cancer, No cancer con resultado anormal)	S (%)	E	VPP	VPN	RVP	RVN
Hemograma anormal	39, 28	83 (71-94)	39 (24-54)	58 (45-77)	69 (49-89)	1,36 (1,1-1,7)	0,43 (0,2-0,9)
Albúmina <3,5 mg/dL	26, 18	55 (40-70)	61 (45-76)	59 (43-75)	57 (42-72)	1,4 (0,9-2,2)	0,7 (0,5-1,1)
Alteración PFH	15, 19	31 (17-46)	59 (43-74)	44 (26-62)	46 (32-59)	0,77 (0,5-1,3)	1,2 (0,9-1,6)
Cualquier alteración	43, 39	92 (82-100)	15 (4-27)	52 (41-63)	64 (30-97)	1,1 (0,9-1,3)	0,6 (0,2-1,8)

Diagnóstico de Cáncer en el Seguimiento

El estudio inicial no identificó ninguna causa para la pérdida involuntaria de peso en 8 pacientes. Posteriormente, se detectó cáncer en dos de ellos (Tabla 5).

Tabla 5. *Características y Evaluación Diagnóstica de los 2 Pacientes con Diagnóstico de Cáncer en el Seguimiento*

Edad (años)	Sexo	Síntoma guía durante el seguimiento	Procedimiento Diagnóstico	Tipo de cáncer
77	M	Gammapatía monoclonal	Biopsia de médula ósea	Mieloma múltiple
82	V	Hematuria	Ecografía	Neoplasia de vejiga

DISCUSIÓN

La pérdida de peso involuntaria normalmente se acompaña de otras manifestaciones específicas de órgano o sistema que orientan en el proceso diagnóstico. Sin embargo, en algunos pacientes esto no ocurre, de modo que la pérdida de peso es el síntoma guía de un proceso subyacente. En estos pacientes, es esencial descartar malignidad, que es la responsable de casi el 50% de los casos de pérdida involuntaria de peso aislada en este estudio.

Se analizan, a continuación, algunos de los resultados obtenidos en el estudio objeto del trabajo.

Se hace patente en nuestro estudio y concuerda con la literatura médica actual, el predominio de los trastornos de ansiedad-depresión en el apartado de enfermedades mentales y aquellos que derivan directa o indirectamente de ellos como es el caso del

alcoholismo crónico. Sería importante desarrollar medidas específicas para el control de este tipo de padecimientos puesto que el impacto en términos socioeconómicos sería muy grande debido a que las enfermedades mentales suelen cronificarse y son además procesos muy prevalentes en nuestra sociedad.

En lo que se refiere a las enfermedades orgánicas no tumorales destaca la gran proporción de enfermedades digestivas dentro de este apartado en contraposición con la poca presencia de enfermedades endocrinas que, en un primer momento, constituiría una de las principales opciones a considerar en la etiología de la pérdida involuntaria de peso. Es posible que este hallazgo se deba a que las enfermedades endocrinas inicialmente dan una clínica más florida y por ello los casos de pérdida involuntaria aislada son menos frecuentes. De este modo, estos pacientes son seguidos por el servicio de Endocrinología del hospital y no así por el servicio de Medicina Interna.

Muchos estudios previamente han analizado las causas de la pérdida de peso involuntaria, especialmente en pacientes añosos (8,10-15). El cáncer ha sido responsable de entre un quinto y un tercio de los casos, siendo el cáncer gastrointestinal el más frecuente, al igual que en nuestro estudio, seguido del cáncer genitourinario y de pulmón. Sin embargo, estos estudios previos no habían incluido sólo pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada, por lo que no pueden ser comparados directamente con nuestros resultados.

Finalmente, en lo que respecta a las variables que hemos estudiado, muchas de ellas varían en consonancia con las concepciones clásicas reflejadas en la literatura médica. Así, en nuestro estudio hemos observado que los pacientes con cáncer son, por lo general, de mayor edad y fundamentalmente varones. Otra de las observaciones clave que hemos comprobado es la de que, en general, los pacientes con enfermedades graves tienden a mostrar mayor número de alteraciones de laboratorio o clínicas, reflejadas por medio del hemograma, o de las pruebas bioquímicas.

COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON EL ESTUDIO PREVIO EN NUESTRO MEDIO

Uno de los puntos clave de la discusión es el de comparar los resultados de nuestro estudio con el realizado en 2003 por alguno de los integrantes del servicio de Medicina Interna de nuestro hospital el cual lleva el título de *"Clinical evaluation for cancer patients with involuntary weight loss without specific symptoms" José L. Hernández et al.2003.*

Durante todo este tiempo, el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla ha conservado un cupo de pacientes similar a cuando se realizó el estudio mencionado en 2003. Teniendo esto en cuenta, procederemos a analizar algunas de las similitudes y diferencias entre los dos trabajos.

Así, una de las primeras ideas que surge al comparar los datos de dichos estudios es que, probablemente y en el contexto de la mejora y el acceso de las técnicas diagnósticas actuales, los profesionales sanitarios del servicio de Medicina Interna del hospital

parecen actualmente más eficientes en el diagnóstico de pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada (306 de 1211 [25%] en el estudio de 2003 vs 101 de 242 [40%] en el estudio actual).

Esta observación pone de manifiesto una de las aseveraciones más lógicas y obvias de cualquier trabajo científico y es que a mayor experiencia adquirida en un ámbito determinado, mayor habilidad para desempeñar una función concreta en ese contexto.

Esto parece ser lo que ocurre con los profesionales de nuestro servicio, capaces hoy en día de detectar más casos de pérdida de peso aislada en comparación con el estudio de hace 15 años, momento en el cual la literatura médica alrededor de este proceso era mucho más limitada que en la actualidad.

Haciendo también referencia la eficiencia desde otro punto de vista, merece la pena reseñar que en el presente trabajo se llegó a un diagnóstico final en el estudio inicial en 93 de los 101 pacientes (92%) en comparación con los 221 de 306 (40%) en el estudio de 2003. Esta idea probablemente hace evidente el progreso a lo largo del tiempo tanto en los métodos diagnósticos como en el abordaje individualizado de cada paciente. Sin embargo, esta afirmación merece una matización: en lo referente a métodos diagnósticos, las técnicas empleadas en nuestro estudio no difieren significativamente de las empleadas hace 15 años (a excepción de parámetros como la resolución, secuencias u otras variables de esta índole) ya que la ecografía y la TC respectivamente, han constituido invariablemente las pruebas más rentables y más empleadas en ambos estudios.

Lo que sí que ha cambiado es la forma de aplicación de estas técnicas a los pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada de tal forma que actualmente somos más ambiciosos en lo que respecta al manejo de este tipo de pacientes. Por ello, el abordaje inicial tiende a emplear técnicas con mayor resolución de imagen y mayor extensión de rastreo corporal como es la TC, a diferencia del 2003 en el que inicialmente la técnica complementaria más empleada fue la ecografía.

De cualquier modo, la idea mencionada anteriormente no debe nublar nuestro criterio médico. Por esto, a pesar de que en nuestra práctica clínica habitual hoy día tienda a emplearse la TC como técnica complementaria en el abordaje inicial de los pacientes con pérdida involuntaria de peso aislada, no hay que olvidar que en el momento en que algún hallazgo clínico o de laboratorio nos sugiera un determinado origen causal, deberemos realizar la prueba complementaria más adecuada para ese caso en particular. Es decir, aunque uno de los objetivos de nuestro trabajo sea la instauración de un manejo estandarizado de este tipo de pacientes, si en el curso de la práctica médica algún hallazgo sugiere una causa determinada, nuestra conducta profesional se encaminará a la resolución de dicho hallazgo con las pruebas más oportunas en tal situación.

Dicho todo esto, mencionamos a continuación las ideas que surgen a propósito de la etiología de la pérdida involuntaria de peso aislada en ambos estudios.

De esta manera, hemos podido observar que la incidencia de enfermedades psiquiátricas como causa de la pérdida involuntaria de peso aislada permanece similar a hace 15 años, encontrándose una prevalencia en torno al 20% en ambos trabajos. Este hecho quizás va en contra de la tendencia actual al aumento de la incidencia de las enfermedades psiquiátricas, dependiente en gran parte de cuadros de la esfera ansiedad-depresión. Probablemente, conforme avance el tiempo y vayan realizándose más estudios de este tipo, esta tendencia empiece a quedar reflejada en los trabajos siguientes. Por último, en lo que respecta al grupo de enfermedades psiquiátricas, nuestro estudio mostró que los pacientes englobados en este apartado son significativamente más jóvenes que aquellos que padecen cáncer, tal y como era de esperar de acuerdo con la literatura médica.

En adición a este análisis de las causas y en lo que respecta a las enfermedades orgánicas no tumorales, en nuestro estudio, esta entidad ha constituido la segunda etiología de los pacientes con pérdida de peso involuntaria al igual que en el estudio de 2003. Sin embargo, las proporciones relativas a esta causa han variado: en nuestro estudio constituye el 27% de todas las causas de pérdida de peso involuntaria mientras que en el trabajo previo constituyó el 36%. Esta disminución en la proporción de casos de este apartado seguramente es consecuencia del aumento de la incidencia de cáncer observado en nuestro estudio y que será analizado a continuación. Además, es importante mencionar que, tanto en nuestro trabajo como en el previo, la etiología más frecuente dentro de este apartado fueron las enfermedades digestivas, aunque los procesos específicos más frecuentes variaron entre ambos: procesos malabsortivos en nuestro estudio (8 de 13 [62%]) vs enfermedad péptica en el anterior (16 de 28 [57%]). Por último, dentro del análisis de este apartado, nuestro estudio mostró que este grupo de pacientes muestra significativamente una menor presencia de hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) en comparación con los pacientes con cáncer, probablemente debido a la mayor relación de éstos con el desarrollo de cáncer que con el desarrollo de enfermedades orgánicas no tumorales causantes de pérdida de peso aislada (en este último supuesto, la aparición de una enfermedad orgánica no tumoral en relación con los hábitos tóxicos mencionados con anterioridad provocaría con más frecuencia sintomatología a otros niveles, no exclusivamente pérdida involuntaria de peso aislada).

Siguiendo esta línea de razonamiento cabe destacar que, a diferencia del estudio previo, en nuestro trabajo se ha observado una mayor incidencia de cáncer (47 casos de 99 [48%] vs 104 casos de 276 [38%]). Por una parte, esto explica la disminución de la proporción de casos de enfermedades orgánicas no tumorales y, además, va en consonancia con la tendencia actual al aumento de la incidencia de neoplasias en nuestro medio. Esto se debe a varios factores. Algunos tienen que ver con la población diana como por ejemplo la mayor esperanza de vida con individuos vivos más envejecidos o la cada vez mayor exposición a factores de riesgo previamente desconocidos. Otros factores tienen probablemente que ver con la eficacia diagnóstica, es decir, la disponibilidad de medios y recursos sensiblemente mejores que permiten detectar procesos neoplásicos de forma más precoz, y en mayor número.

Además de los datos sobre el cáncer hay que añadir que se verificó la etiología neoplásica más frecuente en nuestro estudio respecto al previo, siendo el tipo gastrointestinal (y dentro de este grupo, el cáncer colorrectal) la enfermedad tumoral

más frecuente. En contra, en nuestro estudio las segundas neoplasias más frecuentes fueron las del tracto genitourinario, seguidas de las pulmonares, a diferencia del trabajo de 2003 en el que la segunda enfermedad tumoral más frecuente fue la neoplasia de origen desconocido seguida de las neoplasias hematológicas. Puede que nuestros datos vayan más en concordancia con la epidemiología actual del cáncer y desconocemos las razones por las cuales esto no se cumplió en el estudio anterior, pero quizás los actuales medios diagnósticos más eficaces pueden haber influido.

Finalmente, dentro de este apartado, parece que los factores de riesgo no modificables de padecer cáncer independiente del tipo siguen siendo tanto la edad como el sexo masculino. Se hace patente esta idea sobre todo en lo que respecta a la edad, ya que en nuestro estudio la media de edad de pacientes con cáncer fue de 79 ± 9 años, mientras que en el estudio anterior la media fue de 73 ± 9 años. Esto explicaría y reforzaría la idea de que la edad es un factor de riesgo para padecer cáncer ya que en nuestro estudio los pacientes son más añosos y se ha encontrado una mayor proporción de casos de cáncer respecto al estudio previo.

LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, los pacientes no han sido evaluados de una manera estandarizada, por lo que la utilidad de algunas pruebas (p.ej., marcadores tumorales y sangre oculta en heces) no puede ser demostrada. Segundo, nuestros resultados no deben ser aplicados a grupos de pacientes con diferente prevalencia de cáncer, como las personas que fuman. Tercero, nuestro estudio solo cuenta con el análisis de datos de pacientes procedentes de ingresos hospitalarios, dejando de lado los pacientes seguidos en las consultas del servicio de Medicina Interna, donde cada vez más se tiende a evaluar a estos pacientes.

Por estos motivos y a fin de evidenciar la magnitud de las limitaciones de nuestro estudio, a continuación, lo compararemos con un trabajo que lleva por título *"Unintentional weight loss: clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2267 patients"* de Xavier Bosch et al. publicado en abril de 2017, en el que el análisis de pacientes con pérdida involuntaria de peso se realiza a través de unidades de consultas externas especializadas en ese tipo de pacientes, a diferencia de nuestro estudio que cuenta con los datos exclusivamente de pacientes hospitalizados.

A grandes rasgos, ambos estudios encuentran proporciones parecidas de los grupos sindrómicos etiológicos a excepción de algunos pequeños matices probablemente secundarios a la diferencia de incidencia de procesos patológicos entre los lugares en los que se llevó a cabo cada estudio. En nuestro trabajo, la causa principal de pérdida involuntaria de peso es el cáncer (47 casos de 99 [47%]), mientras que en el estudio citado previamente las causas más frecuentes las constituyen las enfermedades orgánicas no tumorales (991 casos de 2677 [37%]), siendo el cáncer la segunda etiología en frecuencia.

Sin embargo, dentro de cada grupo sindrómico, las causas específicas coinciden en ambos trabajos y es que los tipos más frecuentes de enfermedades neoplásicas son las

digestivas, al igual que las enfermedades orgánicas no tumorales. Por su parte, en lo que se refiere a las enfermedades psiquiátricas, también los trastornos de la esfera ansiedad-depresión coinciden como las causas más frecuentes de pérdida involuntaria de peso en ambos estudios.

Otras similitudes halladas entre ambos trabajos son las que hacen referencia a las características de los pacientes. Los pacientes con cáncer son generalmente varones, más mayores y con mayor pérdida de peso que los pacientes de los otros grupos. Por el contrario, en el grupo de enfermedades psiquiátricas predominan las mujeres más jóvenes y la cuantía de la pérdida de peso es la más baja de todas.

Con estos datos, se reafirma la idea de que los resultados de nuestro estudio se ajustan razonablemente a la realidad de los pacientes con pérdida involuntaria de peso y que, pese a las limitaciones que hemos mencionado al principio de este apartado, no parece que tengan una gran influencia en los resultados que mostramos.

Por este motivo pensamos que las hipótesis elaboradas a partir de nuestro estudio son válidas de acuerdo con la realidad a la que se refieren y en consonancia con otros estudios realizados con el mismo fin.

Así, concluimos que parece apropiada una aproximación diagnóstica clínica que incluya un análisis de laboratorio de rutina y una tomografía computarizada, para detectar la mayoría de los pacientes con cáncer que presentan pérdida involuntaria de peso aislada, recomendando otras pruebas adicionales en función de los hallazgos encontrados en aquellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Macías J, Riancho JA. Síndrome de afectación general. In: García-Conde J, Merino J, González Macías J, eds. Patología General: Semiología Clínica y Fisiopatología. Madrid, Spain: Interamericana–McGraw-Hill; 1995:223–229.

2. McDonald N, Alezander R, Bruera E. Cachexia-anorexia-asthenia. J Pain Symptom Manage. 1995;102:151–155.

3. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. J Clin Oncol. 1994;12:213–225.

4. Wise GR, Craig D. Evaluation of involuntary weight loss. Where do you start? Postgrad Med. 1994;95:143–146.

5. Bouras EP, Lange SM, Scolapio JS. Rationale approach to patients with unintentional weight loss. Mayo Clin Proc. 2001;76:923–929.

6. Reife CM. Involuntary weight loss. Med Clin North Am. 1995;79: 299–313.

7. Lin HW, Li CM, Lee YC, et al. Differences in diagnostic approach between family physicians and other specialists in patients with unintentional body weight loss. Fam Pract. 1999;16:586–590.

8. Marton KI, Sox HC, Krupp JR. Involuntary weight loss: diagnostic and prognostic significance. Ann Intern Med. 1981;95:568–574.

9. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification. Washington, DC: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 1988.

10. Rabinovitz M, Pitlik SD, Leifer M, et al. Unintentional weight loss: a retrospective analysis of 154 cases. Arch Intern Med. 1986;146: 186–187.

11. Lankisch P, Gerzmann M, Gerzman JF, Lebnick D. Unintentional weight loss: diagnosis and prognosis. The first prospective follow-up study from a secondary referral center. J Intern Med. 2001; 249:41–46.

12. Huffman GB. Evaluating and treating unintentional weight loss in the elderly. Am Fam Physician. 2002;65:640–650.

13. Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambu- latory elderly. J Am Geriatr Soc. 1991;39:497–500.

14. Morley JE, Kraenzle D. Causes of weight loss in a community nursing home. J Am Geriatr Soc. 1994;13:583–585.

15. Wallace JI, Schwartz RS. Involuntary weight loss in elderly outpatients: recognition, etiologies, and treatment. Clin Geriatr Med. 1999;13:717–735.

16. Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. Cancer 1991; 68:1616.

17. Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, ten Velde GP, et al. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. Cancer Res 1994; 54:6430.

18. Stallings VA, Vaisman N, Chan HS, et al. Energy metabolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Res 1989; 26:154.

19. Peacock JL, Inculet RI, Corsey R, et al. Resting energy expenditure and body cell mass alterations in noncachectic patients with sarcomas. Surgery 1987; 102:465.

20. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 1995; 332:621.

21. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, et al. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. Cancer 1984; 53:1265.

22. Dempsey DT, Knox LS, Mullen JL, et al. Energy expenditure in malnourished patients with colorectal cancer. Arch Surg 1986; 121:789.

23. Tocco-Bradley R, Georgieff M, Jones CT, et al. Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1. Eur J Clin Invest 1987; 17:504.

24. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. Am J Physiol 1991; 261:E457.

25. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, et al. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. J Clin Invest 1989; 84:228.

26. Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salamán CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. Am J Physiol 1996; 270:R1394.

27. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. J Clin Oncol 2004; 22:1510.

28. Walsh D, Mahmoud F, Barna B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. Support Care Cancer 2003; 11:60.

29. Zeisler H, Tempfer C, Joura EA, et al. Serum interleukin 1 in ovarian cancer patients. Eur J Cancer 1998; 34:931.

30. Mantovani G, Macciò A, Mura L, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. J Mol Med (Berl) 2000; 78:554.

31. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, et al. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. J Clin Oncol 1995; 13:2600.

32. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. Ann Surg 1994; 219:325.

33. Kuroda K, Nakashima J, Kanao K, et al. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. Urology 2007; 69:113.

34. Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, et al. Targeting of Fn14 Prevents Cancer-Induced Cachexia and Prolongs Survival. Cell 2015; 162:1365.

35. Ling PR, Schwartz JH, Bistrian BR. Mechanisms of host wasting induced by administration of cytokines in rats. Am J Physiol 1997; 272:E333.

36. Fong Y, Moldawer LL, Marano M, et al. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. Am J Physiol 1989; 256:R659.

37. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, et al. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. Cancer Res 1992; 52:4113.

38. Gelin J, Moldawer LL, Lönnroth C, et al. Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. Cancer Res 1991; 51:415.

39. Strassmann G, Masui Y, Chizzonite R, Fong M. Mechanisms of experimental cancer cachexia. Local involvement of IL-1 in colon-26 tumor. J Immunol 1993; 150:2341.

40. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. J Clin Invest 1992; 89:1681.

41. Zaki MH, Nemeth JA, Trikha M. CNTO 328, a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice. Int J Cancer 2004; 111:592.

42. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. Clin Cancer Res 2003; 9:4653.

43. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. J Clin Invest 1996; 97:244.

44. Khan S, Tisdale MJ. Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipid-mobilising factor. Int J Cancer 1999; 80:444.

45. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. Cancer Res 1998; 58:2353.

46. Zhang L, Tang H, Kou Y, et al. MG132-mediated inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway ameliorates cancer cachexia. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139:1105.

47. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 1996; 335:1897.

48. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. J Clin Oncol 2015; 33:4039.

49. Stephens NA, Gallagher IJ, Rooyackers O, et al. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. Genome Med 2010; 2:1.