

SINDROMES PARANEOPLASICOS (parte 1ª)

Autor Alfonso Yubero Esteban

- Introducción
- Clasificación clínica de los síndromes Paraneoplásicos
- Síndrome endocrino-metabólicos
- Síndrome Hematológicos
- Síndromes gastrointestinales

INTRODUCCIÓN

Los tumores pueden causar signos y síntomas lejos del propio lecho tumoral o de sus metástasis, conocidos como síndromes paraneoplásicos. Son secundarios a la producción de hormonas biológicamente activas, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos u otras sustancias no bien identificadas y producidas por el tumor.

Los síndromes paraneoplásicos pueden ser el primer signo de enfermedad, y su identificación crucial para lograr una detección precoz del tumor. Ciertos síndromes paraneoplásicos que cursan con secreción de proteínas pueden ser utilizados como marcadores tumorales, facilitando el seguimiento y la valoración de respuesta tras los diferentes tratamientos. En ocasiones pueden representar la sintomatología principal de la enfermedad, por delante de la motivada por el tumor primario. El diagnóstico de los síndromes paraneoplásicos se debe alcanzar descartando metástasis, infecciones, procesos vasculares, trastornos metabólicos no secundarios al tumor y efectos secundarios del tratamiento antineoplásico.

El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos es el de la propia enfermedad que los origina: el tumor. En ciertas ocasiones, en las que la enfermedad de base no puede ser tratada, los síntomas y las complicaciones causados por el síndrome paraneoplásico deben ser tratados. Dicha sintomatología puede ser mucho más importante que la ocasionada por el tumor primario.

Los síndromes paraneoplásicos suelen regresar cuando la enfermedad de base es controlada; pero en ocasiones su evolución puede correr independiente de la del tumor primario, como sucede en ciertos síndromes neurológicos (degeneración cerebelosa paraneoplásica).

En este capítulo revisaremos una amplia variedad de síndromes paraneoplásicos, incluyendo síndromes endocrino-metabólicos, hematológicos, gastrointestinales, renales, cutáneos y neurológicos.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

- SINDROMES ENDOCRINO-METABOLICOS
 - Síndrome de Cushing
 - Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
 - Hipercalcemia
 - Hipocalcemia
 - Hipersecreción de calcitonina
 - Hipersecreción de gonadotrofinas
 - Hipoglucemias
 - Hipersecreción de otras hormonas
- SINDROMES HEMATOLOGICOS
 - Eritrocitosis
 - Anemia
 - Granulocitosis
 - Eosinofilia y basofilia
 - Trombocitosis
 - Trombocitopenia
 - Tromboflebitis migrans
 - Coagulación intravascular diseminada (CID)
 - Endocarditis trombótica abacteriana
- SINDROMES GASTROINTESTINALES
 - Enteropatía pierde-proteínas
 - Anorexia y caquexia
- SINDROMES RENALES
- SINDROMES CUTANEOS
 - Enfermedad de Paget

- Enfermedad de Bowen
- Acantosis nigricans
- Dermatomiositis
- Ictiosis adquiridas
- Eritema necrolítico migratorio
- Eritema gyratum repens
- Otros
- SINDROMES NEUROLOGICOS
- Encefalitis límbica
- Degeneración cerebelosa subaguda
- Síndrome opsoclonus-mioclonus
- Degeneración retiniana
- Neuritis óptica
- Mielopatía necrotizante subaguda
- Neuropatía motora
- Neuropatía sensitiva
- Polineuropatía sensitivo-motora
- Síndrome Guillain-Barré
- Neuropatía autónoma
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Miastenia gravis
- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Miopatía carcinoide
- Debilidad muscular

- OTROS SINDROMES
- Osteoartropatía hipertrófica
- Fiebre

SÍNDROMES ENDOCRINO - METABÓLICOS

SINDROME DE CUSHING

Fue descrito por vez primera en 1928 por Brown, en una paciente con hirsutismo, diabetes mellitus, hipertensión e hiperplasia adrenal, portadora de un carcinoma de célula pequeña de pulmón.

El síndrome está originado en la mayoría de los casos por la producción de un precursor de ACTH por parte del tumor, que además de ésta contiene también hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), b -lipoproteína, endorfinas y encefalinas. La producción de ACTH ectópica condiciona hiperplasia adrenal e hipercortisolismo.

El síndrome inicialmente descrito incluía obesidad de predominio troncular, estrías purpúricas, hipertensión arterial, fatiga, facies en luna llena, giba de búfalo, debilidad, depresión, hirsutismo, amenorrea edema, alcalosis metabólica, intolerancia a la glucosa e hipokaliemia, en pacientes con adenomas basófilos de hipófisis. El síndrome secundario a ACTH ectópica difiere en algunos síntomas: es menos frecuente el desarrollo del hábito cushingoide (estrías, joroba de búfalo, …) y por contra es muy típica la aparición de hiperpigmentación cutánea y de debilidad y atrofia muscular secundaria a miopatía.

El tumor que con más frecuencia se asocia a este síndrome es el carcinoma de pulmón de célula pequeña. El 50% de los casos de pacientes que presentan producción ectópica de ACTH, desarrollarán un carcinoma microcítico de pulmón. El 7% de los pacientes que padecen esta patología tumoral desarrollarán un síndrome de Cushing, si bien la incidencia de producción ectópica de ACTH es mucho mayor. La imposibilidad de ruptura de las moléculas precursoras explicaría esta discrepancia.

Otros tumores asociados a este síndrome son otras neoplasias de pulmón, tumores carcinoides, timomas, feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides, etc.

Ante la confirmación de hiperproducción de cortisol, es preciso realizar el diagnóstico diferencial entre adenoma hipofisario (55%), enfermedad suprarrenal primaria (20%) y producción ectópica de ACTH (25%). Los tests más utilizados para el estudio de la hiperproducción de cortisol son la determinación de cortisol en orina de 24 horas y el test de supresión con dexametasona (1mg). En personas sanas esta dosis debe suprimir la secreción de cortisol. Tras el diagnóstico de

hipercortisolismo, la siguiente etapa diagnóstica incluiría la determinación de niveles de ACTH por radioinmunoanálisis y el test de supresión fuerte con dexametasona. Con la primera prueba detectamos enfermedad suprarrenal primaria: niveles de ACTH muy bajos o indetectables. Con la segunda diferenciamos entre producción hipofisaria y ectópica de ACTH: dosis elevadas de dexametasona bloquean la producción hipofisaria de ACTH, no así la producción ectópica.

Para la detección del tumor productor de ACTH ectópica, las pruebas diagnósticas más importantes son la radiografía simple y la tomografía computerizada de tórax, que detectan más del 90% de los tumores pulmonares asociados a este síndrome. Para aquellos casos en los que se sospeche un tumor carcinoide es especialmente útil la gammagrafía con octeótrido.

El tratamiento de elección en pacientes con tumores en estadio precoz, productores de ACTH ectópica es la cirugía. El tratamiento quirúrgico puede indicarse también con fines paliativos. Consistiría en la adrenalectomía bilateral. Puede estar indicada en tumoraciones ocultas productoras de ACTH ectópica. El tratamiento médico incluiría la quimioterapia antitumoral específica y la administración de fármacos que inhiben la producción de cortisol, tales como el ketokonazol (400-1200 mg/d), la metopirona (500-4000 mg/d), la aminoglutetimida (500-2000 mg/d), el mitotano (4-12 g/d) o el sandostatín (300-1500 mg/d).

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH (SIADH).

El síndrome de secreción inadecuada de ADH fue descrito por vez primera en 1957, en un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón con hiponatremia. En 1963 se comprobó que era debido a la producción ectópica de ADH.

La consecuencia inmediata de la hiperproducción de hormona antidiurética (ADH) es la retención excesiva de agua a nivel renal, y de forma secundaria, la aparición de una hiponatremia dilucional, con hipoosmolaridad plasmática, hiperosmolaridad urinaria e hipernatriuria, con normovolemia, función renal, suprarrenal y tiroidea normales. Causas del SIADH:

- Sobre sistema nervioso central (SNC):
- Infecciones
- Vasculitis
- Apoplejía
- Lesiones cervicales
- Tumores
- Síndrome Guillain- Barré
- Porfiria aguda intermitente
- Estrés psicológico
- Sobre pulmón:
- Infecciones
- Tumores
- ventilación con presión positiva
- Neumotórax
- asma
- Fibrosis quística
- Drogas:
- Vincristina
- Ciclofosfamida

- Morfina
- Clorpromacina
- Tiacidas
- Clofibratos
- Carbamacepina
- Cisplatino

El tumor que con mayor frecuencia se asocia al SIADH es el carcinoma microcítico de pulmón: hasta el 75% de los SIADH secundarios a patología tumoral maligna. Aunque inicialmente fue propuesto como factor pronóstico y como marcador de carga tumoral, en la actualidad no se le admiten tales cualidades. De hecho, muchos pacientes diagnosticados de carcinoma microcítico de pulmón, desarrollan este síndrome tras iniciar el tratamiento.

Otros tumores asociados al SIADH son carcinoma no microcítico de pulmón, carcinoma de cabeza y cuello, tumores cerebrales, linfomas, leucemias, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumores gastrointestinales y tumores ginecológicos.

Las características principales del SIADH son la intoxicación hídrica y la hiponatremia. La mayoría de los pacientes están asintomáticos, pero cuando aparece la sintomatología refleja la toxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC), derivada del edema cerebral, consistente en una encefalopatía hiponatrémica. En fases precoces los pacientes presentan fatiga, anorexia, cefalea y mínima alteración del nivel de conciencia. Cuando el síndrome progresa, los pacientes pueden experimentar delirium, confusión, fatiga y convulsiones. Finalmente desarrollan status comicial, coma y en casos extremos la muerte. La mayor parte de los pacientes presentan escasa sintomatología y el diagnóstico se produce al realizar evaluaciones analíticas rutinarias y detectar hiponatremia.

El tratamiento es el del proceso neoplásico. Medidas de soporte como la restricción hídrica con reposición de sodio y la administración de determinados fármacos, como la demeclociclina (600 mg/d), que inhiben la acción de la ADH a nivel de los túbulos renales, pueden ser necesarios.

HIPERCALCEMIA.

La hipercalcemia es uno de los síndromes paraneoplásicos más frecuente, afectando, según algunas series, hasta a un 10% de todos los pacientes con cáncer. La importancia de su conocimiento radica en que puede constituir una urgencia oncológica.

Los mecanismos patogénicos de la hipercalcemia son variables. En unos casos la liberación de Ca es debida a la destrucción ósea secundaria a metástasis, como sucede en tumores sólidos con metástasis osteolíticas múltiples. En otros casos la reabsorción ósea se debe a la secreción de prostaglandinas, de factores de crecimiento o de sustancias PTH-like, como sucede en tumores sólidos sin osteolisis asociada o bien del factor activador de osteoclastos (FAO), como sucede en las neoplasias hematológicas.

Entre los tumores sólidos que cursan con lesiones osteolíticas secundarias e hipercalcemia, destacan el cáncer de mama, el de pulmón y el de riñón. Entre los tumores que cursan con hipercalcemia pero sin osteolisis asociada, destacan el cáncer epidermoide e indiferenciado de células grandes de pulmón y los tumores de la esfera cérvico-facial. Por último, la asociación más frecuente entre neoplasia hematológica e hipercalcemia se produce en el mieloma y los linfomas.

La sintomatología de la hipercalcemia es inespecífica. Debe sospecharse ante un paciente con cáncer que presente náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia y estreñimiento. De forma tardía pueden aparecer síntomas neurológicos derivados de la encefalopatía, tales como somnolencia, hipotonía, hiporreflexia, letargo, coma y muerte. Es característico el acortamiento del intervalo QT del ECG.

El diagnóstico de sospecha es clínico. La confirmación se obtiene con la determinación del calcio sérico. El Ca biológicamente activo es el Ca iónico (45% del Ca sérico). El resto del Ca circula en sangre unido a la albúmina sérica

(Alb). En determinadas circunstancias, como puede ser la hipoalbuminemia, es preciso realizar determinadas correcciones para calcular el Ca real: $Ca \text{ corregido} = Ca \text{ sérico medido} + (4 - Alb \times 0,8)$.

El tratamiento de la hipercalcemia es una urgencia oncológica. Incluye hidratación y diuresis forzada y la administración de diversos fármacos entre los que destacan los difosfonatos, potentes inhibidores de la reabsorción ósea, inicialmente administrados a dosis de 300-400 mg en infusión endovenosa lenta, seguidos de la administración oral de forma crónica a dosis de 1600-3200 mg/día. También juegan un importante papel en el tratamiento de la hipercalcemia los esteroides y la calcitonina, sin olvidar el tratamiento de la enfermedad de base.

HIPOCALCEMIA.

Aunque clásicamente el trastorno del metabolismo cálcico más estudiado y frecuente ha sido la hipercalcemia, en la actualidad, en algunas series de pacientes con metástasis óseas, la hipocalcemia parece ser más común. Tumores asociados a lesiones óseas líticas tales como el cáncer de mama o el de pulmón, pueden ocasionar hipocalcemia. Este trastorno también puede suceder en pacientes portadores de tumores productores de calcitonina, como por ejemplo el carcinoma medular de tiroides, el tumor carcinoide, el carcinoma microcítico de pulmón o algunos carcinomas gastrointestinales, así como en tumores de estirpe mesenquimal y en condrosarcomas.

La hipocalcemia raramente es sintomática, si bien no es infrecuente la alteración de las pruebas de estimulación neuromuscular. Cuando tiene expresión clínica, son características la tetania e irritabilidad neuromuscular: parestesias, calambres musculares, laringoespasma y convulsiones.

El tratamiento urgente se reserva para aquellos pacientes que presentan signos o síntomas evidentes de irritabilidad neuromuscular (signos de Chovstek y de Trousseau), tetania o convulsiones. Consiste en la administración endovenosa rápida de 1 g. de gluconato cálcico, que se debe repetir cada 20-30 minutos hasta que los niveles de calcio sérico se eleven por encima de 7,5 mg/dl. Tras superar la fase aguda será preciso aportar de forma crónica el calcio necesario, sobre todo si fracasa el tratamiento del tumor primario.

HIPERSECRECIÓN DE CALCITONINA

La calcitonina es una hormona polipéptica producida por las células C de la glándula tiroidea. La calcitonina impide la liberación ósea de calcio y favorece la excreción renal de calcio, sodio y fosfatos.

La calcitonina es producida en exceso en el carcinoma medular de tiroides, por lo que puede ser empleada como marcador de la evolución de la enfermedad y de respuesta al tratamiento.

También es utilizada en la detección de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2), enfermedad familiar en la que se asocian carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y adenomas paratiroides.

Una gran variedad de tumores, entre los que destacan el carcinoma microcítico de pulmón, el cáncer de mama, los tumores carcinoideos y algunos carcinomas gastrointestinales, también pueden secretar calcitonina, si bien en ninguno de ellos es utilizada como marcador tumoral.

HIPERSECRECIÓN DE GONADOTROFINAS

La secreción de gonadotrofinas puede producirse en tumores hipofisarios, en tumores trofoblásticos gestacionales, en tumores de células germinales, en hepatoblastomas en niños y en carcinomas broncogénicos.

Son útiles como marcadores tumorales en el coriocarcinoma y en ciertas neoplasias testiculares. La más empleada es la gonadotrofina coriónica, subunidad b (b -HCG), ya que su presencia es siempre anormal fuera del embarazo, mientras que las otras (FSH y LH), no son tan valorables al estar sujetas a variaciones.

Se desconoce la frecuencia de los síntomas asociados a gonadotrofinas de origen tumoral. El síntoma más frecuente entre los pacientes varones es la ginecomastia. En estas circunstancias debe realizarse una determinación de b -HCG, así como una meticulosa exploración testicular y un estudio radiológico de tórax y mediastino, puesto que los tumores de células germinales testiculares y extragonadales y los carcinomas de pulmón son las causas más comunes de ginecomastia con elevación de la b -HCG.

Otros tumores extragonadales también producen HCG: carcinoma suprarrenal, hepatoma, tumores del tracto gastrointestinal y tumores del tracto génito-urinario. Algunos de estos tumores responden a la quimioterapia, como sería esperado de un tumor de células germinales.

Otros síntomas asociados a gonadotrofinas de origen tumoral son la pubertad precoz en niños y la oligomenorrea en mujeres.

HIPOGLUCEMIAS

La aparición de hipoglucemia es característica del insulinoma. La hipoglucemia secundaria a tumores no endocrinológicos es infrecuente y no siempre es reconocida como un síndrome paraneoplásico.

Los mesoteliomas son los tumores que más comúnmente se asocian a hipoglucemia. Con menos frecuencia se asocian a carcinomas suprarrenales y gastrointestinales. Suele tratarse de tumores muy grandes, con invasión hepática y de curso prolongado. Los pacientes pueden presentar signos y síntomas de hipoglucemia tales como temblor, taquicardia, sudoración, trastornos mentales, convulsiones y coma.

El mecanismo de producción es variado, incluyendo la producción de insulina ectópica o de factores de crecimiento insulin-like (tipo I y II), el incremento del consumo de glucosa, la producción de sustancias estimuladoras de liberación de insulina, la infiltración hepática masiva, la producción de inhibidores hepáticos de la glucosa, el bloqueo de la insulina por proteínas M (en el mieloma) y la proliferación de receptores de insulina. El mecanismo más común es la producción por parte del tumor de sustancias con actividad insulin-like no suprimible, denominadas somatomedinas. Son hormonas peptídicas, normalmente producidas por el hígado, reguladas por hormonas de crecimiento.

El diagnóstico se sospecha al determinar la glucemia en uno de los episodios sintomáticos. El tratamiento de la hipoglucemia paraneoplásica incluye inicialmente la perfusión endovenosa de glucosa. Posteriormente, se debe proceder a tratar el tumor primario, bien mediante cirugía citorreductora, bien mediante tratamiento médico por medio de altas dosis de corticoides o con glucagón subcutáneo o intramuscular.

HIPERSECRECION DE OTRAS HORMONAS

Otras hormonas que pueden ser producidas por tumores son el lactógeno placentario (HPL), la hormona de crecimiento (GH), la hormona liberadora de GH (GH-RH), la prolactina (PRL) y sustancias tirotrópicas.

El HPL es detectado en el suero de un 5% de pacientes con tumores no trofoblásticos extragonadales. En alguno de ellos se asocia detección de niveles altos de estrógenos y aparición de ginecomastia. Puede asociarse también una elevación de niveles de HCG. Cuando el HPL es detectado en una mujer no embarazada, debe sospecharse malignidad.

Elevaciones de la GH han sido descritas en pacientes diagnosticados de cáncer gástrico y cáncer de pulmón, pero no se trata de una asociación habitual. Dado el curso de ambas patologías, es infrecuente la aparición de sintomatología propia de la acromegalia, si bien se ha especulado con que la elevación de la GH podría ser la causante de la osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

Han sido descritos varios casos de acromegalia secundaria a tumores pancreáticos y carcinoides bronquiales, productores de GH-RH. La sintomatología clínica de la acromegalia mejora tras la resección quirúrgica de dichos tumores. La secreción de GH-RH también puede ser controlada con la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada.

Es infrecuente la aparición de tumores no hipofisarios productores de PRL. Se conocen tres casos de elevación de los niveles de PRL en pacientes con cáncer (carcinoma indiferenciado de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón e hipernefoma). Sólo en un caso se asoció a galactorrea. La resección e irradiación de la lesión primaria fueron seguidas de un descenso en dichos niveles.

Los pacientes con cáncer presentan un metabolismo acelerado, que puede asemejar a un estado hipertiroideo. Un 1.4% de los pacientes con cáncer de pulmón son hipertiroideos; pero es infrecuente la aparición de hipertiroidismo secundario a un tumor. Han sido descritos casos aislados de tumores asociados a elevación de TSH sin tirotoxicosis. Sin embargo, sí que parecen obvia la asociación entre hipertiroidismo y enfermedad trofoblástica gestacional (mola hidatídica y coriocarcinoma), en la que en un 8% de los casos se ha constatado elevación de las hormonas tiroideas. Algo parecido se ha observado en tumores testiculares. En todos estos casos la sustancia estimuladora tiroidea sería la HCG.

SINDROMES HEMATOLOGICOS

ERITROCITOSIS La eritrocitosis o poliglobulia es el aumento en términos absolutos de la masa eritrocitaria. El tumor sólido que con más frecuencia se asocia a eritrocitosis es el carcinoma de células renales, en relación con los niveles

séricos elevados de eritropoyetina con los que cursa. Lesiones renales benignas como el quiste renal pueden causar eritrocitosis: otros tumores renales como el hemangioma o el tumor de Wilms, por contra, raramente se asocian a este trastorno. Otro tumor que con frecuencia se asocia a eritrocitosis es el hepatoma, también debida a la producción de eritropoyetina. Otros tumores capaces de producir incremento de la masa eritrocitaria son hemangioblastomas cerebelosos, tumores adrenales y feocromocitoma. El mecanismo de producción eritrocitosis más importante es el incremento en la producción de eritropoyetina. Existen otros mecanismos implicados. Los tumores de la corteza suprarrenales y los tumores virilizantes de ovario pueden producir andrógenos, capaces de generar eritrocitosis. La producción de prostaglandinas por parte del tumor también incrementa el efecto de la eritropoyetina. La eritrocitosis secundaria a tumores no suele requerir tratamiento. Si el hematocrito es muy elevado, por encima del 50%, puede valorarse la realización de una sangría. El control de la neoplasia suele seguirse del control de la eritrocitosis, pudiéndose emplear ésta como marcador tumoral. **ANEMIA** La anemia asociada al cáncer tiene unos mecanismos de producción muy variados. Clasificación de los tipos de anemia en los pacientes con cáncer:

- Anemia de proceso crónico
 - Anemia por invasión medular
 - Anemia secundaria a quimioterapia y/o a radioterapia
 - Aplasia pura de la serie roja
 - Anemia hemolítica microangiopática
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - Anemia ferropénica por pérdidas sanguíneas crónicas
 - Anemia megaloblástica
- Anemia por hiperesplenismo Los tipos de anemia más frecuentes en pacientes con cáncer son la anemia de proceso crónico, la anemia secundaria a invasión medular y la secundaria a quimioterapia y radioterapia. Probablemente la anemia de proceso crónico es la que más estrictamente cumple los criterios de síndrome paraneoplásico. Es una anemia normocítica, normocrómica. Cursa con ferritina alta y transferrina normal o baja, con hierro sérico normal o bajo. El mecanismo íntimo se desconoce. Existe un trastorno en la utilización del hierro, que se acumula en los depósitos retículo-histiocitarios. La anemia secundaria a invasión medular se asocia con frecuencia a la aparición de una reacción leucoeritroblástica. Una causa infrecuente de anemia en los pacientes con cáncer es la aplasia pura de la serie roja. Es típica la asociación a timoma (cursa con hipogammaglobulinemia), pero puede aparecer también en la leucemia linfocítica crónica, en el linfoma-leucemia linfocítica y con mucha menos frecuencia en el cáncer de mama, de estómago y en adenocarcinomas. La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por la fragmentación de los hematíes y aparece en enfermedades que cursan con lesión a nivel de los pequeños vasos, tales como la púrpura trombótica trombocitopénica, ciertos trastornos vasculares congénitos y el síndrome hemolítico urémico. También ha sido descrita asociada a neoplasias, entre las que destacan el adenocarcinoma del tracto gastrointestinal, de pulmón, de próstata y de mama. En ocasiones se asocia a trombopenia. La coagulación intravascular diseminada puede contribuir al desarrollo de la anemia hemolítica microangiopática en carcinomas metastásicos por la fragmentación de los hematíes en los tractos de fibrina generados. En el frotis sanguíneo es característica la aparición de esquistocitos con microesferocitos. El recuento elevado de reticulocitos y la reacción leucoeritroblástica son la regla. Es una anemia grave, de pronóstico desfavorable y asociada a una supervivencia corta sin tratamiento. Puede remitir con un tratamiento antitumoral efectivo. Cuando éste fracasa pueden utilizarse corticoides. La anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos se asocia con frecuencia a linfomas, mieloma, leucemia linfocítica crónica y a la macroglobulinemia de Waldenström. Los anticuerpos implicados son del tipo IgM. Suele cursa con fenómenos de Raynaud. El test de Coombs es positivo a 4°C. La anemia hemolítica por anticuerpos calientes también puede asociarse a síndromes linfoproliferativos y con mucha menor frecuencia a tumores sólidos. Está provocada por anticuerpos tipo IgG. Cursa con ictericia leve y esplenomegalia. El test de Coombs es positivo. El tratamiento en ambos casos es el de la enfermedad primaria. Pueden ser útiles los esteroides y la esplenectomía.

GRANULOCITOSIS Entendemos por granulocitosis la elevación de la cifra de granulocitos en sangre periférica por encima de $15 \times 10^9/L$, en ausencia de infección o leucemia. Puede presentarse aislada o asociada a monocitosis. Es muy frecuente en las neoplasias, en especial en la enfermedad de Hodgkin, en linfomas y en tumores sólidos, tales como carcinoma gástrico, de pulmón, pancreático, cerebral y melanoma maligno. La granulocitosis es secundaria a la producción de factores crecimiento por parte del tumor, entre los que destacan el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF), el factor estimulador de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF), la interleukina 3 (IL-3) y la interleukina (IL-1). El diagnóstico diferencial debe realizarse con la leucemia mieloide crónica, que cursa además con trombocitosis, basofilia, fosfatasa alcalina leucocitaria baja, esplenomegalia, y en la que el cromosoma Filadelfia es positivo. **EOSINOFILIA Y BASOFILIA** La eosinofilia se asocia con frecuencia a la enfermedad de Hodgkin y a la micosis fungoide. Las células tumorales pueden producir un factor estimulador específico de la serie eosinófila. Parece tratarse de

una glicoproteína de 45 kd. El recuento de eosinófilos raramente es suficientemente elevado como para provocar sintomatología similar a la existente en el síndrome de Loeffler, que cursa con infiltrados nodulares pulmonares, tos y fiebre. La basofilia se asocia con frecuencia a la leucemia mieloide crónica y a otros procesos mieloproliferativos, pero no suele dar sintomatología. **TROMBOCITOSIS** La trombocitosis es un trastorno bastante común en los pacientes con cáncer. Se asocia especialmente a la enfermedad de Hodgkin, a los linfomas y a una gran variedad de leucemias y tumores sólidos. La trombocitosis primaria característicamente se asocia a trastornos inflamatorios, a hemorragias, a déficit de hierro, a anemias hemolíticas y a esplenectomía. Por contra la trombocitosis secundaria a enfermedades neoplásicas se produce por sobreproducción de trombopoyetina y raramente se asocia a hemorragias. No precisa tratamiento.

TROMBOCITOPENIA La trombocitopenia en los pacientes con cáncer es secundaria a quimioterapia, a radioterapia, a coagulación intravascular diseminada o a infiltración tumoral de la médula ósea. En ocasiones procesos linfoproliferativos tales como la enfermedad de Hodgkin o la leucemia linfocítica crónica pueden dar lugar a un síndrome similar a la púrpura trombocitopénica idiopática, consistente en episodios de sangrado, petequias y púrpura, que suele remitir tras la administración de corticoides a dosis altas y/o la realización de esplenectomía. Es infrecuente la aparición de este síndrome asociada a tumores sólidos. No hay que olvidar descartar otra causa frecuente de trombopenia, como es la administración de fármacos, entre los que destacan furosemida, tiacidas, heparina, ácido acetilsalicílico, rifampicina, sulfamidas, ácido valproico, cimetidina, ranitidina y digitoxina entre otros.

TROMBOFLEBITIS MIGRANS La asociación entre tromboflebitis y cáncer fue descrita por primera vez por Trousseau, a quien debe su nombre (síndrome de Trousseau). La tromboflebitis migrans se caracteriza por la presencia de trombosis venosas recurrentes en localizaciones atípicas, acompañadas en ocasiones de signos inflamatorios locales, leucocitosis e incremento de la VSG. Puede debutar antes del diagnóstico de la enfermedad neoplásica. Se asocia preferentemente a adenocarcinomas mucinosos. El cáncer de páncreas es, sin lugar a duda, el proceso que con más frecuencia se asocia a éste trastorno. Otros tumores que pueden cursar con tromboflebitis migrans son los carcinomas de mama, ovario, próstata, pulmón y algunos tumores digestivos. Al diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse con heparina, si bien no siempre es posible controlar el proceso. La administración de forma crónica de heparina o de anticoagulantes orales no suele ser efectivo. El control de la enfermedad de base es el tratamiento más efectivo, si bien por el tipo de tumor no siempre es posible.

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID) La detección de trastornos en los estudios de coagulación de los pacientes con cáncer es muy frecuente; los más comunes son la elevación de los niveles de fibrina y de los productos de degradación del fibrinógeno, la trombocitosis y la hiperfibrinogenemia. Estos trastornos representarían un estado de CID crónica compensada, con fibrinólisis y un bajo grado de coagulabilidad, acompañada de un incremento en la síntesis de fibrinógeno, de factores de la coagulación y de plaquetas. La aparición de una CID aguda, manifiesta, con consumo de plaquetas, de factores de la coagulación y sangrado activo es rara. Se asocia fundamentalmente a la leucemia promielocítica aguda y a los adenocarcinomas. La CID cursa con alteración del tiempo de protrombina, trombocitopenia e hipofibrinogenemia. El test confirmatorio del diagnóstico de CID es la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno. La detección y el tratamiento precoces de los factores desencadenantes son fundamentales para el control de la CID. El tratamiento es controvertido. Algunos autores defienden la administración de factores de la coagulación (plasma fresco) y de plaquetas asociada al tratamiento clásico anticoagulante con heparina. El uso de la heparina de forma aislada parece controvertido; quedaría limitado a las complicaciones tromboembólicas y necróticas típicas de la forma crónica de la CID.

ENDOCARDITIS TROMBOTICA ABACTERIANA

La endocarditis trombotica abacteriana puede aparecer en el curso de complicaciones tromboticas o hemorrágicas, relacionadas o no con la CID, en pacientes con cáncer. Se caracteriza por la presencia de lesiones verrucosas estériles constituidas por fibrina y plaquetas. Típicamente aparecen en las válvulas de las cavidades izquierdas cardiacas.

Se manifiestan en forma de fenómenos embólicos a nivel cerebral y de otros órganos. Pueden aparecer trastornos neurológicos focales o difusos, tales como confusión, desorientación y convulsiones. La arteriografía cerebral pone de manifiesto la presencia de oclusiones arteriales múltiples. Puede cursar también con signos de sangrado a nivel cutáneo, cerebral, de tracto génito-urinario, gastrointestinal y respiratorio bajo. Es infrecuente la detección de soplos en la auscultación cardiaca. El diagnóstico es en muchas ocasiones de presunción. El ecocardiograma es capaz de detectar la presencia de vegetaciones mayores de 2 mm.

Se asocia fundamentalmente al adenocarcinoma de pulmón, aunque también ha sido descrita en el curso de otros adenocarcinomas (páncreas, próstata). El tratamiento de elección es el de la enfermedad primaria. La administración de fármacos anticoagulantes no está indicado.

SÍNDROMES GASTROINTESTINALES ENTEROPATIA PIERDEPROTEINAS La enteropatía pierdeproteínas es un trastorno caracterizado por la excesiva pérdida de proteínas séricas a través del tracto gastrointestinal, que generalmente condiciona la aparición de hipoproteinemia. Actualmente sabemos que la hipoproteinemia no es debida a una alteración en la síntesis de las proteínas, que en estos pacientes puede ser normal o incluso estar algo incrementada,

sino a la disminución de la vida media de proteínas como la albúmina. En cualquier caso la enteropatía pierdepoteínas no es la única causa de hipoproteinemia en los pacientes con este trastorno. La enteropatía pierdepoteínas es el resultado del incremento de la permeabilidad de la mucosa a las proteínas séricas, secundaria a la erosión o ulceración de la mucosa gastrointestinal, con la subsiguiente pérdida de proteínas, a la obstrucción linfática o a ambas, como sucede en la enteropatía secundaria a patología tumoral. La pérdida de proteínas en los trastornos gastrointestinales no es selectiva y afecta a proteínas con diferentes pesos moleculares, tales como albúmina, inmunoglobulinas y ceruloplasmina, en proporciones iguales, a diferencia de lo que sucede en trastornos renales, como el síndrome nefrótico. Cuando la pérdida de proteínas es mayor que la capacidad de sintetizarlas disminuyen los niveles séricos de proteínas. Inicialmente tienden a afectarse más precozmente las proteínas con mayor vida media en suero, tales como la albúmina. Otros constituyentes séricos como el hierro, el cobre o el calcio, que circulan en la sangre asociados a la albúmina, también pueden verse afectados por la hipoproteinemia. Los pacientes con hipoproteinemia secundaria a enteropatía pierdepoteínas pueden presentar edema periférico, pero es infrecuente la aparición de anasarca. A pesar de la disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas y de la pérdida de factores de la coagulación, es raro el desarrollo de infecciones oportunistas y de coagulopatías. En ocasiones los pacientes presentan además otros síntomas gastrointestinales, entre los que destaca la diarrea. El diagnóstico de la enteropatía pierdepoteínas no suele entrañar grandes dificultades. La hipoproteinemia se detecta en los tests bioquímicos de rutina. Posteriormente es preciso hacer diagnóstico diferencial con la malnutrición y con la enfermedad hepática. Un test de la a-1-antitripsina positivo confirma la enteropatía. Esta proteína se caracteriza por no ser degradada a nivel intestinal, por lo que un incremento en su eliminación implica un incremento en la pérdida intestinal de proteínas. El tratamiento de la enteropatía pierdepoteínas asociada a cáncer, es el de la enfermedad neoplásica. En presencia de obstrucción linfática, debe instaurarse una dieta baja en grasas. Estos pacientes requieren con frecuencia la administración de triglicéridos de cadena media, caracterizados por no precisar transporte linfático intestinal. Con un adecuado tratamiento antineoplásico y un régimen alimenticio correcto, un gran número de estos pacientes consigue una notable mejoría clínica.

ANOREXIA Y CAQUEXIA Los pacientes con cáncer desarrollan con mucha frecuencia pérdida de peso, anorexia y caquexia. Este trastorno nutricional es el resultado de la suma de varias alteraciones metabólicas, que se manifiestan como un deterioro físico progresivo. Más que un simple trastorno estético, la pérdida de peso tiene un importante impacto en la supervivencia, especialmente en aquellos pacientes que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, a radioterapia y/o a quimioterapia, maniobras que pueden por sí mismas incrementar la malnutrición y la caquexia. Los pacientes con pérdidas ponderales más importantes tienen una supervivencia más corta. Este recorte en la supervivencia puede verse influenciado por complicaciones infecciosas, por alteraciones en los procesos de cicatrización de las heridas quirúrgicas y por la imposibilidad de completar los esquemas de quimioterapia y radioterapia. En los pacientes con cáncer se producen trastornos a nivel de las vías metabólicas que determinan una reducción en la ingesta. Estos trastornos incluyen disfunciones neurológicas, alteraciones del tracto gastrointestinal, cambios en la tolerancia a los alimentos, cambios en los sentidos del gusto y del olfato, síndrome depresivo con aversión hacia la comida y efectos de la quimioterapia. La aparición de problemas obstructivos locales y trastornos en la deglución, secundarios a tumores localizados en el tracto digestivo interfiere la ingesta de alimentos. Del mismo modo alteraciones en los mecanismos de digestión y de absorción condicionan una malnutrición. Además los tumores producen factores que determinan en los pacientes cambios en la percepción de los alimentos, que interfiere en el disfrute de la comida. El papel que desempeña el sistema nervioso central en la regulación del apetito puede verse alterado por factores tumorales. La serotonina parece ser el neurotransmisor responsable en este cambio. Cuando los pacientes presentan náuseas, bien secundariamente a la enfermedad, bien secundariamente a la quimioterapia, desarrollan aversión psicológica a la comida, en ocasiones difícil de controlar. En los pacientes con cáncer se producen importantes alteraciones del metabolismo. Las principales alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en las células neoplásicas son el aumento del consumo de glucosa, el incremento de la glicolisis anaerobia, con producción de lactato, y el incremento de la vía metabólica de la pentosa-fosfato. A nivel del huésped se produce aumento del recambio de glucosa y de la gluconeogénesis hepática, disminución de la sensibilidad a la insulina, con frecuente desarrollo frecuente de intolerancia a la glucosa, disminución del metabolismo glucídico muscular e incremento en la síntesis de lactatos. A nivel del metabolismo proteico destaca la captación selectiva de aminoácidos y el incremento de los requerimientos de metionina y glutamina en las células neoplásicas y la desnutrición nitrogenada por atrapamiento tumoral y el incremento del catabolismo proteico y la utilización de las proteínas procedentes del músculo esquelético en la neoglucogénesis acelerada, con la consiguiente pérdida de aminoácidos y de la masa muscular total. A pesar de los suplementos dietéticos con las calorías necesarias, el paciente es incapaz de incorporar los aminoácidos a las proteínas musculares. Las proteínas séricas están disminuidas en favor de la producción incrementada de proteínas hepáticas. Y entre las alteraciones del metabolismo lipídico, a nivel de la célula tumoral destacan la progresiva disminución de la capacidad de oxidación de los ácidos grasos en función del mayor grado de indiferenciación del tumor, la producción de lipogénesis inadecuada y el incremento de la actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, que estimula el crecimiento tumoral. A nivel del huésped se produce un incremento de la lipólisis y de los ácidos grasos libres en plasma, con disminución de la lipogénesis, por lo que pierden igualmente una gran cantidad de su reserva lipídica, no evitable con la administración de glucosa. Muestran además un descenso en la lipoproteína-lipasa que es la responsable de introducir los triglicéridos en los adipocitos, con la consiguiente pérdida de peso, por lo que el uso de soporte nutricional con lípidos como fuente calórica predominante parece lo más adecuado. Las citoquinas parecen ser las responsables de los cambios metabólicos que padecen los pacientes con cáncer y están siendo actualmente motivo de investigación. Las citoquinas implicadas son el factor de necrosis tumoral (FNT), la caquectina, el interferón-g, el interferón-1 y la interleukina-6. La mayoría de ellas se producen en respuesta a la presencia del tumor más que a factores producidos por él. Así, por

ejemplo, el FNT y la caquectina serían sintetizados por los macrófagos, e inhibirían a la lipoproteín-lipasa. Por otro lado, el tumor puede producir factores que ocasionan cambios en el estado nutricional, entre los que destacan la serotonina y la bombesina, clásicamente liberadas por los tumores carcinoides y por el carcinoma microcítico de pulmón respectivamente. En la evaluación clínica de la malnutrición del paciente con cáncer son cruciales la historia clínica y el examen físico. El conocimiento de la ingesta a lo largo de las semanas previas, el peso del paciente, así como la pérdida del mismo acaecida en los 6 meses precedentes proporciona una información pronóstica muy importante. Se ha intentado correlacionar los niveles plasmáticos de determinadas proteínas, como la albúmina, la prealbúmina y la transferrina, con el estado nutricional de los pacientes. Pero estas mediciones continúan siendo poco sensibles, pues se ven influenciadas por la vida media de dichas proteínas y por factores distintos al estado nutricional. La respuesta inmune constituye otro medio de establecer el estado nutricional de los pacientes con cáncer. La hipersensibilidad retardada comprobada por pruebas cutáneas estándar y el recuento de linfocitos totales se correlaciona no sólo con el estado nutricional del paciente, también con su capacidad para luchar contra las infecciones. En resumen, los mejores medios de determinar el estado nutricional son la historia clínica y el examen físico. Más difícil que la valoración inicial es la valoración del beneficio nutricional con los diferentes tipos de soporte nutricional. El balance nitrogenado es básico en la determinación de la idoneidad de cualquier forma de soporte nutricional. Esta determinación compara los ingresos totales de nitrógeno con las pérdidas urinarias. Un balance positivo se asocia con una adecuada terapia nutricional. El tratamiento de pacientes con malnutrición y cáncer es similar al de otras formas de estrés severo, como quemaduras, traumatismos y sepsis, asociadas a malnutrición. El objetivo primario es lograr una adecuada ingesta calórica. Frecuentemente la decisión más difícil a la que se enfrenta el clínico es la elección de la vía de administración. La administración enteral se prefiere en la mayoría de los casos. A la hora de determinar las necesidades nutricionales de un paciente con cáncer es preciso valorar las diferentes situaciones de estrés a las que se encuentre sometido, incluyendo el propio proceso tumoral, las infecciones intercurrentes, las intervenciones quirúrgicas, etc., que deben ser añadidas a las necesidades calóricas basales. Además de las necesidades calóricas deben administrarse de 1 a 1,5 gr/Kg de peso de proteínas adicionales. Los lípidos deben representar entre el 20% al 40% del total de las calorías no proteicas. Las fórmulas enterales y de nutrición parenteral han sido desarrolladas para equilibrar estos factores. Una vez iniciado el soporte nutricional es preciso determinar las pérdidas de nitrógeno por orina, sin olvidar que las pérdidas insensibles de nitrógeno por heces suponen 2 gramos aproximadamente. Utilizando estos valores se puede calcular el balance nitrogenado, que debe ser positivo, queriendo decir que el paciente está recibiendo más nitrógeno del que está eliminando. Este aspecto es fundamental a la hora de determinar si está recibiendo un aporte calórico adecuado. Existen numerosos fármacos estimulantes del apetito en el mercado. La mayoría tiene un beneficio mínimo. Entre los más utilizados se encuentran el acetato de megestrol, los cannabinoides, los corticoides, la ciproheptadina y la hidrazina. Los corticoides pueden ser eficaces pero su uso a largo plazo está limitado por los efectos secundarios. Los cannabinoides se han utilizado en el tratamiento de la anorexia en pacientes con SIDA, pero actualmente no contamos con datos objetivos en pacientes con cáncer. El acetato de megestrol incrementa el apetito y la ingesta de comida en pacientes con cáncer avanzado y carece de los efectos secundarios de los corticoides; la dosis óptima para estimular el apetito es de 800mg/día. Se ha desarrollado una fórmula líquida para administrar dosis más altas a pacientes que lo requieran. En resumen, la administración combinada de preparados farmacológicos y de soporte nutricional puede ser exitosa en el tratamiento de pacientes malnutridos con cáncer. Autor: Alfonso Yubero Esteban; Unidad de Oncología del Hospital General Obispo Polanco de Teruel