

DELGADEZ REVERSIBLE

Los ejercicios físicos pueden detener la caquexia, una inflamación que induce la pérdida de peso y agrava el cáncer y otras enfermedades

Carlos Fioravanti

PUBLICADO EN AGOSTO DE 2017

*Trois hommes
qui marchent,*
Alberto Giacometti,
bronce con pátina
marrón, 1948

Hace cinco años, el cirujano Paulo Alcântara quedó perplejo al comprobar que dos pacientes que atendió durante una misma semana en el Hospital Universitario de la Universidad de São Paulo (HU-USP), con la misma edad y el mismo tipo de cáncer avanzado de intestino, reaccionaban de manera diferente al tratamiento. Uno era obeso y el otro, muy delgado. Esa delgadez era una manifestación de la caquexia, un síndrome caracterizado por la pérdida recurrente de masa muscular y del apetito que puede acompañar –y agravar– no sólo el cáncer, sino también el sida, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La caquexia, que se verifica en el 40% de los pacientes con cáncer y en el 80% de los hospitalizados con tumores malignos, dificulta el tratamiento y constituye la causa del 20% de las muertes provocadas por esa dolencia. El paciente flaco murió un año y medio después como consecuencia del cáncer y de la caquexia, en tanto que el otro vivió otros cuatro años.

Intrigado por esa situación, Alcântara consultó a la bióloga Marília Seelander, quien trabaja con ejercicios físicos, inflamaciones y cáncer desde hace 25 años en el Instituto de Ciencias Biomédicas (ICB) de la USP. Con base en los resultados de experimentos realizados en modelos animales, ambos investigadores concibieron un estudio con el objetivo de evaluar los posibles efectos de la actividad física en los pacientes con cáncer y caquexia.

Los resultados preliminares de los test en el HU apuntan que un programa de ejercicios físicos –caminar o correr en una cinta durante una hora diaria, durante seis semanas, en el propio hospital– puede reducir los procesos inflamatorios que derivan en la pérdida de peso. Los participantes con cáncer y caquexia recuperaron masa muscular y el apetito, y evidenciaron una mejor recuperación posoperatoria en comparación con quienes no padecían caquexia. También se notó un cambio en el perfil de las citocinas, las proteínas que activan las células de defensa: los niveles de citocinas proinflamatorias,



que causan y agravan la caquexia, se redujeron, y los de citocinas antiinflamatorias aumentaron.

Hasta el momento, 332 pacientes con cáncer de estómago, páncreas e intestino –con y sin caquexia– participaron en el estudio; 272 de ellos integraron el grupo de los sedentarios y 50, el de los que se sometieron al entrenamiento físico. “El bloqueo de la caquexia podría posibilitar un tratamiento más intensivo en favor de la calidad de vida, y prolongar la vida de los pacientes”, dice Alcântara. “Pero debemos llegar a 100 casos en cada uno de los grupos de pacientes con y sin cáncer y con y sin caquexia para lograr resultados significativos estadísticamente”. Los estudios en curso, propuestos en un artículo que salió publicado en 2015 en la revista *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, congregan a equipos de la USP, del Instituto del Cáncer del Estado de São Paulo (Icesp), del hospital Santa Casa de São Paulo y del hospital Santa Marcelina.

Aún no existen estudios científicos concluidos al respecto de la incidencia de los ejercicios físicos en los pacientes con cáncer y con caquexia, pero sus efectos han sido observados en enfermos con EPOC. Un grupo de Alemania y de Holanda verificó que los ejercicios físicos intensivos durante cuatro meses favorecieron la recuperación del estado de salud y del tono muscular en pacientes con EPOC y caquexia, en comparación con aquéllos que recibieron suplementos nutricionales y con el grupo de control. Ese estudio se llevó a cabo con 81 pacientes y salió publicado en junio de este año en la revista *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

“Las alteraciones metabólicas características de la caquexia debilitan al organismo, promueven el crecimiento tumoral y dificultan el tratamiento”, sintetizó Alcântara. En la tarde del 13 de junio, el investigador asistió a una reunión en el ICB, donde los científicos del equipo de Marília Seelander presentaron los resultados de los análisis de sangre y de tejidos extraídos a los participantes en el estudio del HU. Los individuos que padecían caquexia exhibieron una reducción en el metabolismo de las proteínas y en los niveles de dos hormonas: la leptina, que regula el apetito, y la insulina, que favorece la

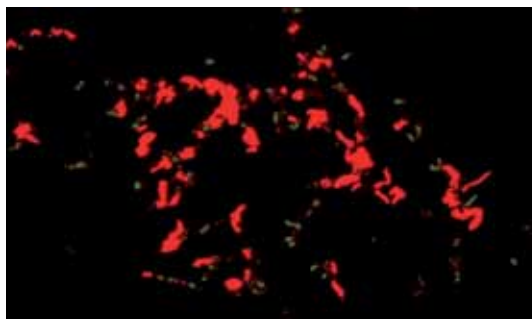
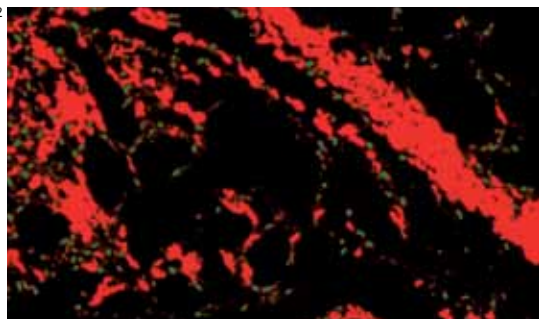


Sala de entrenamiento del Hospital Universitario de la USP utilizada para la recuperación de peso

absorción de glucosa por las células. El funcionamiento del hipotálamo, la región del sistema nervioso central que controla el hambre, registró alteraciones. Las comunidades bacterianas del intestino, que podrían causar o agravar los procesos inflamatorios, se modificaron, y los músculos, el cardíaco inclusive, se habían debilitado. “El desequilibrio causado por la caquexia es tan intenso que los pacientes continúan perdiendo peso, incluso cuando reciben suplementos nutricionales, pues las células ya no logran asimilar los nutrientes”, comentó Seelander.

La caquexia fue registrada por primera vez por el médico y filósofo griego Hipócrates (460-370 a. C), y fue descrita como un abatimiento profundo por el médico francés Paul Broca (1824-1880) en su tratado sobre tumores publicado en 1866. El médico Alfredo Leal Pimenta Bueno (1886-?), de Pará, en Brasil, la presentó como uno de los síntomas de la fase final del cáncer, cuyo origen analizó en una serie de artículos que salieron publicados en la revista *Brasil Médico* entre 1926 y 1928.

“La caquexia propicia el crecimiento de los tumores y puede progresar a punto tal de tornarse irreversible”, dijo el oncólogo Gilberto de Castro Jr., del Icesp. No siempre el tratamiento del tu-



La producción de la proteína colágeno (en rojo) se intensifica en los pacientes con cáncer y con caquexia, y redundante en la formación de fibras que dañan el funcionamiento de las células adiposas (a la izq.). Los pacientes con cáncer y sin caquexia tienen menos colágeno (a la der.)

DESCONTROL CRECIENTE

La caquexia progresa partiendo de una inflamación que se propaga por el organismo

ORIGEN

Como respuesta a un tumor, las células de defensa producen proteínas inflamatorias tales como la interleucina 6 (IL-6), que comienzan a circular

PRIMERAS REACCIONES

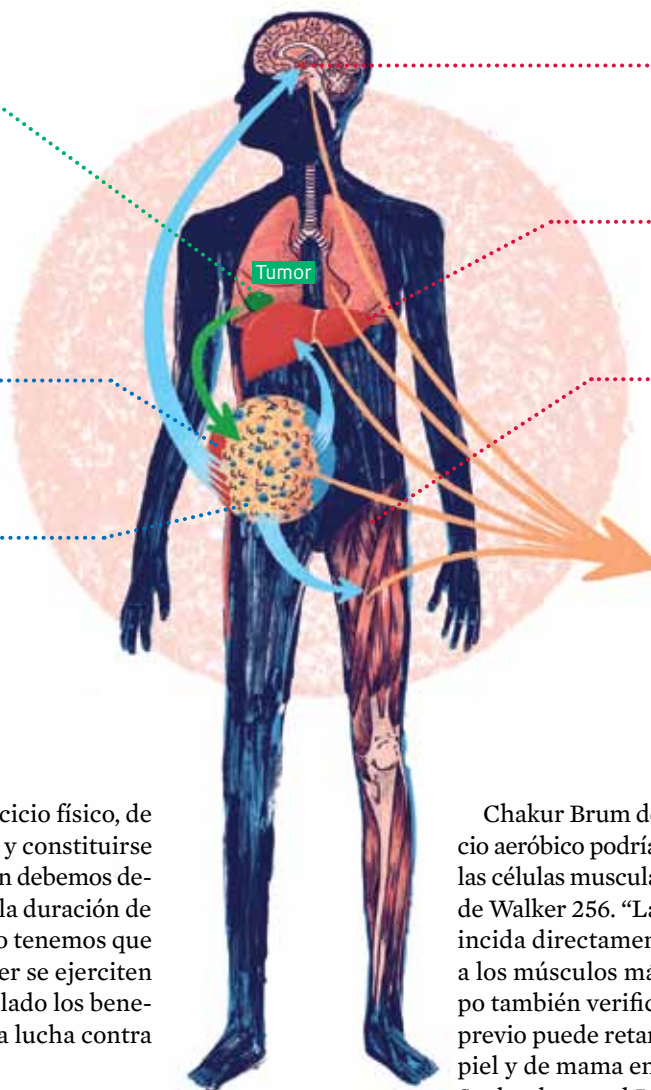
El tejido adiposo subcutáneo acumula IL-6 y células de defensa, que causan inflamación local

Las células adiposas liberan ácidos grasos, que propagan la reacción inflamatoria hacia otros tejidos y órganos

mor resuelve la caquexia. “El ejercicio físico, de alguna manera, puede bloquearla y constituirse en una terapia de apoyo”, dice. “Aún debemos definir la intensidad, la frecuencia y la duración de los ejercicios más adecuados, pero tenemos que lograr que los pacientes con cáncer se ejerciten más”. Varios estudios ya han señalado los beneficios de los ejercicios físicos en la lucha contra el cáncer (*obsérvese el recuadro*).

EN EL LABORATORIO

“El ejercicio físico minimiza la caquexia”, corrobora la profesora de educación física Patrícia Chakur Brum, con base en sus experimentos con modelos animales en la Escuela de Educación Física y Deporte de la USP. Junto a su equipo, Chakur Brum realizó un estudio con dos grupos de ratas con tumor de Walker 256, que se emplea en estudios experimentales porque crece con rapidez e induce la atrofia muscular característica de la caquexia. Un grupo estaba compuesto por animales sedentarios y el otro tuvo que hacer ejercicios en una cinta diariamente, durante 15 días, comenzando al día siguiente de la inoculación de las células tumorales. Las ratas que hicieron ejercicios presentaron una prolongación de la vida un 31% mayor que las del otro grupo, aunque sin reducción en el ritmo de progresión de ese tipo de tumor, bastante agresivo.



CONSECUENCIAS

El hipotálamo disminuye la producción de hormonas que activan el apetito

El hígado aumenta la producción de proteínas que intensifican la inflamación

El tejido muscular comienza a atrofiarse

RESULTADO

El desequilibrio del organismo se intensifica y se torna irreversible

FUENTE USP Y UMC

Chakur Brum detectó señales de que el ejercicio aeróbico podría mejorar el funcionamiento de las células musculares en los animales con tumor de Walker 256. “La actividad física puede que no incida directamente sobre el tumor, pero torna a los músculos más funcionales”, dice. Su equipo también verificó que el entrenamiento físico previo puede retardar la aparición del cáncer de piel y de mama en ratones. En el laboratorio de Seelander en el ICB los resultados fueron más significativos: en aquellos animales que tuvieron que ejercitarse en la cinta o nadar en el marco de un programa más extenso de ejercicios, el tamaño del tumor de Walker experimentó una reducción del orden del 50%.

La pérdida de masa muscular, si bien es la expresión más visible, no es la causa, sino una de las consecuencias del proceso que conduce al organismo a consumirse. “Todavía no hemos podido determinar cuándo y cómo comienza la caquexia”, reconoce el educador físico Miguel Luiz Batista Júnior, docente de la Universidad de Mogi das Cruzes. Su inicio estaría dado por una inflamación activada por una intensa producción de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente la interleucina 6 (IL-6), como resultado de la acción de las células de defensa contra los tumores. “El nivel de IL-6 en circulación en el torrente sanguíneo se incrementa entre dos y tres

SUDAR COMO PARTE DE LA PREVENCIÓN

Los ejercicios físicos ayudan a prevenir el cáncer, favorecen la recuperación posquirúrgica y reducen los efectos colaterales de los medicamentos, la reincidencia de los tumores y la mortalidad, según estudios realizados en Estados Unidos. En un artículo que apareció en la edición de junio de 2016 del periódico *Journal of American Medical Association (Jama)*, Steven Moore y su equipo de epidemiología del Instituto Nacional del Cáncer, en Estados Unidos, presentaron un análisis basado en 12 estudios sobre los efectos de la actividad física en 26 tipos de cáncer realizados en Estados Unidos y en Europa, con 1,4 millones de personas a las cuales se les realizó un seguimiento durante 11 años. Los investigadores asociaron la práctica de actividad física moderada o intensa en las horas de ocio, tales como las caminatas, a un menor riesgo de incidencia de 13 tipos de cáncer, con un descenso más acentuado en los tumores de esófago (una incidencia un 42% menor) y más leve en los de mama (una caída del 10%), incluso entre pacientes obesos y fumadores.

Si los médicos y los pacientes con cáncer adoptaran los ejercicios físicos como parte del tratamiento, podría ocurrir el mismo fenómeno que se verifica en el tratamiento de las enfermedades cardíacas, según el enfoque del educador físico Carlos Eduardo Negrão, docente de la Escuela de Educación Física y Deporte de la Facultad de Medicina y director de la Unidad de Rehabilitación Cardiovascular y Fisiología del Ejercicio del Instituto del Corazón (InCor), también



Se recomiendan los ejercicios aeróbicos tales como correr y andar en bicicleta para ayudar a evitar el cáncer y reducir los efectos colaterales de medicamentos

perteneciente a la USP. "Hasta la década de 1970, se les recomendaba a los pacientes con insuficiencia cardíaca que no hicieran ejercicios físicos, lo cual luego comenzó a constituir una práctica recomendada y hoy en día es una parte importante del tratamiento", recuerda. "Con el cáncer, muy probablemente vamos a recorrer un camino similar"

Dos estudios recientes de su grupo en el InCor que salieron publicados en 2014 y 2016 en la revista *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* revelaron que los ejercicios físicos en pacientes con problemas cardíacos pueden desactivar los procesos de degradación de las proteínas en las células de los músculos, estimulando la producción de citocinas antiinflamatorias y mejorando el flujo de calcio, fundamental para el buen funcionamiento de los músculos, principalmente del corazón, cuyo funcionamiento podría resultar dañado por los medicamentos antitumorales y por la caquexia. En un artículo que apareció en mayo de este año en la revista *Psychology Reports*, científicos de Francia argumentaron que "los ejercicios físicos despuntan como una estrategia no farmacológica interesante para contrarrestar las deficiencias cardíacas inducidas por la caquexia", puesto que el entrenamiento aeróbico, tal como ellos también reconocieron, tiene efectos antiinflamatorios y evita la atrofia del músculo cardíaco.



Niveles bajos de albúmina y altos de proteína C reactiva podrían indicar el comienzo de la caquexia

veces en los pacientes con cáncer y entre cinco y seis veces en aquéllos que presentan caquexia”, dice Batista, quien estudia los mecanismos de la caquexia desde 2008 en colaboración con el grupo de la USP y de la Universidad de Boston, en Estados Unidos (*vea la infografía*).

OTRAS ESTRATEGIAS

Con base en muestras de tejidos de pacientes con cáncer, los equipos de la UMC y de la USP arribaron a la conclusión de que el tejido adiposo blanco subcutáneo se atrofia y se torna fibroso, como consecuencia de la acumulación de células de defensa y de la formación de una malla externa de la proteína colágeno sobre los adipocitos, tal como se describe en un artículo de 2016 en la revista *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. “Como consecuencia de ello, el tejido adiposo pierde la función de almacenar energía para el organismo”, enfatiza Batista.

En su laboratorio, el investigador probó con la pioglitazona, que se emplea contra la diabetes, para contrarrestar la caquexia. Ese fármaco detuvo la reducción de la masa muscular y extendió en un 27% la vida de las ratas con tumor de Walker 256 en comparación con el grupo de control. Este estudio, descrito en 2015 en la revista *PLOS ONE*, sugiere que la pioglitazona podría utilizarse en las etapas iniciales y finales de la caquexia, porque reduce la resistencia a la insulina y facilita la absorción de glucosa por las células, aunque podría causar daños en el corazón. En estudios clínicos en curso en Estados Unidos, también se evalúan las posibilidades del uso de un antidiabético, la metformina, y de otros fármacos, tales como la grelina y la anamorelina, por ejemplo.

En el Instituto de Biología de la Universidad de Campinas (IB-Unicamp), la bióloga Maria Cristina Marcondes comprobó que la leucina, un aminoácido con acción antiinflamatoria, evita la degradación muscular en las ratas con tumor de Walker 256. “El tumor sigue creciendo, pero los animales recuperan al menos un 25% de su masa muscular”, dijo. Su equipo también está buscando marcadores moleculares que adviertan sobre el inicio de ese síndrome, en sintonía con la preocupación de los equipos médicos que atienden a pacientes con cáncer y caquexia y que desearían trazar un diagnóstico y actuar lo más tempranamente posible para detener la pérdida de peso y el desequilibrio orgánico.

Marília Seelander recuerda que, como la medición de IL-6 y otras citocinas inflamatorias es cara, una alternativa consistiría en valerse de los exámenes de los niveles de proteína C reactiva

(PCR) del hígado y otras dos de la sangre, la hemoglobina y la albúmina. A su juicio, valores de PCR muy por encima y de albúmina y hemoglobina muy por debajo de los que se consideran normales podrían indicar el inicio de la caquexia antes de la pérdida de masa muscular. Además, las manchas claras en los músculos en las imágenes registradas por tomografía podrían indicar infiltración de grasas o de células del tejido adiposo, apuntando el comienzo de un proceso inflamatorio capaz de conducir a una merma muscular.

A medida que vayan avanzando, estas propuestas ayudarían a detener un problema que sólo aparece cuando la pérdida de masa muscular ya resulta evidente. En los próximos años, es posible que el tratamiento contra la caquexia combine varias estrategias, aunando suplementos alimentarios, ejercicios físicos y nuevos medicamentos para detener los desequilibrios orgánicos que agravan la evolución del cáncer y otras enfermedades. Pero una pregunta que constituyó una de las motivaciones del médico Paulo Alcântara hace cinco años se mantiene sin respuesta a la vista. Hasta ahora sólo existen hipótesis difíciles de comprobar para brindar una explicación acerca de por qué algunas personas sufren caquexia y otras no, aunque tengan la misma edad y atraviesen una misma etapa de un cáncer. ■

Proyectos

1. Inflamación sistémica en pacientes con caquexia asociada al cáncer: Mecanismos y estrategias terapéuticas, un abordaje en medicina traslacional (nº 12/ 50079-0); **Modalidad** Proyecto Temático; **Investigadora responsable** Marília Cerqueira Leite Seelander (USP); **Inversión** R\$ 2.246.952,23
2. Bases moleculares de la caquexia: Adipogénesis y remodelación de la matriz extracelular del tejido adiposo blanco en pacientes con cáncer gastrointestinal (nº 10/ 51078-1); **Modalidad** Joven Investigador; **Investigador responsable** Miguel Luiz Batista Jr. (UMC); **Inversión** R\$ 910.407,63

Artículos científicos

- ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *American Journal of Physiology*. v. 307, n. 11, p. 1655-66. 2014.
- BATISTA, M. L. Jr., Cachexia-associated adipose tissue morphological rearrangement in gastrointestinal cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. v. 7, n. 1, p. 37-47. 2016.
- BELLOUM, Y. *et al.* Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity. *Oncology Reports*. v. 37, n. 5, p. 2543-52. 2017.
- BELUZI, M. *et al.* Pioglitazone treatment increases survival and prevents body weight loss in tumor-bearing animals: Possible anti-cachectic effect. *PLOS ONE*. v. 10, n. 3, p. 1-16. 2015.
- LIRA, F.S. *et al.* The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. v. 9, n. 4, p. 317-24. 2015.
- MOORE, S. C. *et al.* Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1,44 million adults. *Jama Internal Medicine*. v. 176, n. 6, p. 816-25. 2016.
- NOBRE, T. S. *et al.* Exercise training improves neurovascular control and calcium cycling gene expression in patients with heart failure with cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Physiology*. v. 311, n. 5, p. 1180-88. 2016.
- VAN DE BOOL, C. *et al.* A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017 (en prensa).