



Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre

Saturnino Suárez-Ortega,^a Alicia Puente-Fernández,^a Sergio Santana-Baez,^a Davinia Godoy-Díaz,^a Miriam Serrano-Fuentes,^a Oscar Sanz-Peláez^a

Constitutional syndrome: clinical entity or a mixed bag

Fatigue, anorexia and involuntary weight loss have been included under the term of constitutional syndrome.

These manifestations accompany many diseases in which the diagnosis is made by specific symptoms and signs. However, these events are generally the main reason for consultation and the patient does not report other specific data. This forces us to rigorously investigate the possible causes of the disorder. Usually, three manifestations coexist: asthenia, anorexia and weight loss, but sometimes the patient has only one or two of them. The causes of constitutional symptoms are varied and can be divided into three groups: psychiatric diseases, neoplasms and non-neoplastic diseases. The etiological identification is usually done with a simple protocol, which rules out malignancy; the rest of the cases of uncertain etiology are subject to evolution. The constitutional syndrome correlates well with good prognosis or medical functional processes. Although no clinical guidelines have been developed, score scales may help for the etiological assessment. Given the myriad of different causes of the constitutional syndrome, the treatment of this illness depends primarily on the etiology.

Key words

constitutional syndrome
neoplasms
anorexia
fatigue

El síndrome constitucional ha sido considerado un “cajón de sastre” (sitio en el que se reúnen cosas diversas y desordenadas y en el que cabe todo lo que no tiene una ubicación concreta). El objetivo de esta revisión es demostrar que se trata de una entidad clínica bien definida y que la aproximación al síndrome desde una perspectiva semiológica^{1,2} orienta a un diagnóstico organizado y permite formular un pronóstico rápido.

Semiología

El síndrome constitucional básicamente está definido por la presencia de tres datos semiológicos que contienen la letra A:³⁻⁵ astenia, adelgazamiento y anorexia (*síndrome de las 3A*).

Astenia

La astenia⁶ es la manifestación más sutil del síndrome constitucional: alude a la falta de energía y se presenta hasta en la cuarta parte de los pacientes que acuden a una consulta de medicina general. Para denominarla, los pacientes emplean los términos fatiga y debilidad, entendida la primera como disnea o claudicación intermitente o cualquier factor que dificulte la actividad física. La debilidad se identifica con el desvanecimiento, el mareo o la inestabilidad.

La astenia puede encontrarse aislada, en cuyo caso por lo general es de carácter funcional (ansiedad), o unida a otras manifestaciones inespecíficas o a características de una enfermedad subyacente.

La diferencia entre la astenia orgánica y la funcional⁷ se centra en la etiología, la duración (larga cuando es funcional), la tolerancia al ejercicio, el curso fluctuante y la sintomatología (mal definida cuando es de carácter funcional). En el ámbito de la medicina puede decirse que un médico asistencial “cada día verá menos problemas funcionales” e intentará siempre ante esta situación clínica descartar una causa orgánica.

Adelgazamiento⁸

Aunque la obesidad fue considerada indicativa de buena salud y bonanza en la antigüedad y durante ciertos periodos de la historia, muchos libros han intentado cambiar esta interpretación: en la *Biblia* se aconseja “ayunar y compartir”, en el *Don Quijote de la Mancha* se propone “come poco y cena menos poco” y, más recientemente, en *The Heart*⁹ se afirma que “en el pasado, el ayuno llevaba los cuerpos languidecientes hacia la muerte. Ahora, la prosperidad los hunde en la tumba”. McKusick en *Trastornos hereditarios del tejido conectivo*, al referirse al síndrome de Marfan,¹⁰

Resumen

Bajo el término de síndrome constitucional se engloba la manifestación de astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso. Por separado o juntas, estas manifestaciones acompañan a muchas enfermedades cuyo diagnóstico se formula por otros síntomas y signos específicos. Sin embargo, en ocasiones, son el motivo principal de consulta, sin que el paciente refiera otros datos orientadores. Ello obliga a indagar de forma rigurosa las posibles causas del trastorno. Por lo general coexisten las tres manifestaciones (astenia, anorexia y pérdida de peso), pero a veces solo existe una o dos. Las causas del síndrome constitucional son variadas, pero en una primera aproximación pueden dividirse en tres grandes grupos: psiquiátricas, neoplásicas y orgánicas no neoplásicas. Generalmente la identi-

cación etiológica se realiza con un protocolo sencillo que descarta neoplasia; algunos casos de etiología incierta se correlacionan con enfermedades médicas de buen pronóstico o con procesos funcionales. Aunque no existen guías de estudio, se han creado tablas de puntuación que ayudan a la valoración etiológica. Dada la miríada de causas de naturaleza diversa, el tratamiento del síndrome constitucional depende básicamente de su etiología.

Palabras clave

síndrome constitucional
neoplasia
anorexia
fatiga

modula la situación hacia el término medio: “en una era en la que la delgadez y la ectomorfia se consideran equivalentes a una vida larga, consideramos prudente señalar una excepción”.

Se entiende por adelgazamiento la pérdida de tejido graso (no se hace alusión a la pérdida de tejido magro o agua) superior a 5 % del peso corporal en menos de tres meses.¹¹ En términos generales, se considera señal de gravedad la disminución involuntaria de 2 % del peso corporal en un mes, más de 5 % en tres meses y más de 10 % en seis meses, lo que traduce el concepto de adelgazamiento. En esta definición debe incluirse la pérdida involuntaria de peso en sujetos con obesidad o sobrepeso.

El adelgazamiento puede deberse a falta de apetito, trastornos del aparato digestivo, demencia, sitofobia, malabsorción de alimentos y falta de aprovechamiento celular.¹² El adelgazamiento a pesar del aumento del consumo alimentario puede orientar a hipertiroidismo, diabetes mellitus o cuadros diarreicos.

El adelgazamiento clínicamente se manifiesta por pérdida de la grasa a nivel del área malar, tanto supra como inframalar (bolsa de Bichat), aspecto laxo del tejido de las extremidades y abdomen e intenso relieve de las estructuras esquelética.¹³

Anorexia

La anorexia es la pérdida del apetito.¹⁴ Se debe a múltiples procesos y es común que lleve de forma progresiva a situaciones de caquexia o inanición, incluso, si no se revierte puede ocasionar la muerte. La palabra *caquexia* deriva del griego *cahos hexos* (mala condición). Habitualmente se relaciona con pérdida importante de peso¹⁵ (debido a lipólisis y pérdida de masa muscular), anorexia y otros síntomas.¹⁶ Los criterios diagnósticos de la caquexia son índice de masa corporal (IMC) < 20 en los sujetos con edad menor de 65 años e IMC < 22 en las personas mayores de

65 años. Otros parámetros que traducen desnutrición avanzada, como la baja masa grasa, el descenso de la albúmina y la elevación de las citocinas, forman parte del estado de caquexia.

La caquexia ha tenido una especial relevancia en el cáncer y se considera un factor pronóstico desfavorable,¹⁷ ya que se observa en 80 % de las personas con cáncer avanzado. La caquexia difiere de la inanición, la deshidratación y la sarcopenia. La primera se debe a la falta de alimentos y puede ser revertida con la introducción paulatina de estos, a diferencia de la caquexia.

La patogénesis de la caquexia en el cáncer¹⁸ se atribuye a factores relacionados con el huésped o el tumor. Los primeros pueden ser de índole humoral (la activación de la producción del factor de necrosis tumoral alfa y de varias interleucinas) o estar relacionados con un tratamiento (quimioterapia, radioterapia y cirugía). Los relacionados con el tumor pueden deberse a la propia naturaleza de este o a problemas mecánicos derivados de la ocupación tumoral.

Etiología

Solo en la literatura latina es habitual encontrar la expresión *síndrome constitucional*. Dado que su manifestación más significativa es la pérdida involuntaria de peso, abordamos el tema a partir de la etiología de esta.¹⁹

En el Hospital Universitario de Gran Canaria “Doctor Negrín”, Las Palmas, España, se ha identificado alta prevalencia (aproximadamente 20 %) del síndrome constitucional como motivo de estudio en pacientes de medicina interna. Esta situación ha motivado la realización de múltiples investigaciones centradas en “la pérdida involuntaria de peso” con etiología orgánica, funcional e idiopática.²⁰⁻²³ Los tumores son las principales causas orgánicas (repre-

sentan aproximadamente 25 % de las causas), les siguen los trastornos gastrointestinales y, por último, las múltiples enfermedades crónicas (cuando llegan a situaciones de máximo deterioro). Entre las causas psicosociales está la depresión y la demencia y aunque por lo general se tienen poco en cuenta al momento de la evaluación clínica en un paciente con pérdida de peso involuntaria sin aparente causa orgánica, deberá realizarse un tamizaje con escalas adecuadas para la detección de estos trastornos.²⁴

Investigaciones en torno a la pérdida de peso como dato del síndrome constitucional

Hernández Hernández *et al.*,²⁰ en una investigación con 35 402 pacientes, identificaron pérdida involuntaria de peso corporal en 1211, en 306 de ellos era el único dato semiológico: en 95 se detectó cáncer y en 126, enfermedad no maligna; durante el seguimiento del resto, en nueve pacientes se identificaron neoplasias. En resumen, la enfermedad médica y el cáncer ocupan los puestos relevantes, seguidos por la enfermedad psiquiátrica.

En otro estudio prospectivo, de Bilbao Garay *et al.*,²¹ 3 % de 2968 pacientes presentó pérdida involuntaria de peso. La conclusión fue que se mantuvo la distribución entre cáncer, enfermedades médicas y psiquiátricas y sin diagnóstico.

Por su parte, Lankisch *et al.*²² analizaron prospectivamente a 158 pacientes. La distribución de las causas de la pérdida involuntaria de peso fue similar a la identificada por Hernández Hernández y Bilbao Garay, si bien la enfermedad psiquiátrica fue menos relevante.

Del análisis de cuatro estudios²⁰⁻²³ se concluyó que las principales causas de la pérdida involuntaria de peso corporal son el cáncer, las enfermedades médicas y las psiquiátricas; solo en una proporción menor no se identificó el origen. Si bien existe un amplio margen de análisis de este problema, cuando existe pérdida de peso es inevitable que el médico y el paciente piensen en primer término en una neoplasia.

Aproximación diagnóstica

El estudio de un paciente con pérdida de peso involuntaria debe comprender una buena historia clínica y la realización de exámenes de laboratorio, de una radiografía de tórax y una ecografía abdominal.

Hasta el momento no existen guías clínicas sobre el síndrome constitucional, pero se ha intentado crear tablas de puntuación y protocolos orientados a dilucidar este problema. Las tablas de puntuación surgen de dos trabajos de origen hispano:

- El de Hernández Hernández *et al.*,²⁰ en el que se analizan cinco variables en la regresión multivariante con el objetivo de valorar la probabilidad de que exista una neoplasia. Cada variable se transforma en distintas puntuaciones. Estos autores concluyen que una puntuación menor de cero es indicativa de baja probabilidad, entre 0 y 1 orienta a que es intermedia y si es superior a 1, la probabilidad es alta.
- El de Bilbao Garay *et al.*,²¹ en el que se establece una escala con un sensibilidad de 94 % y una especificidad de 68 % para detectar neoplasias.

Para llegar a conclusiones sobre la causa básica médica o psiquiátrica de la pérdida involuntaria de peso es prioritario crear protocolos de actuación. Metalidis *et al.*²⁵ hacen énfasis en que es muy importante descartar la existencia de una neoplasia mediante un protocolo de actuación ampliado, partiendo inicialmente de un protocolo básico; el objetivo central de esa investigación es crear protocolos de actuación.

A pesar de lo expuesto, 20 a 25 % de los síndromes constitucionales no son claramente diagnosticados. La propuesta derivada de los estudios comentados es la necesidad de un seguimiento clínico estrecho sin recurrir a exploraciones complejas, ya que la mayoría de los síndromes constitucionales cuyo diagnóstico no se ha establecido en el primer contacto se trata de procesos no graves.

En un estudio del 1999, publicado en el *New England Journal of Medicine*²⁶ se analiza la pérdida de peso en los extremos del IMC: tanto en sujetos con obesidad mórbida como en sujetos con $IMC \leq 20$. Se identificó que las personas con muy bajo peso podían tener un pronóstico de muerte similar a quienes padecían obesidad mórbida. Los individuos con IMC normal tuvieron el mejor pronóstico.

En otro estudio de la misma revista,²⁷ realizado una década después, se formularon conclusiones similares, si bien el mejor pronóstico lo tuvieron las personas delgadas que no fumaban.

Conclusiones

Para interpretar el síndrome constitucional debemos entender la actitud negativa del médico y del paciente al enfrentar la pérdida involuntaria de peso corporal (la principal manifestación del síndrome), ya que la probabilidad de que exista una neoplasia es elevada:

- Aproximadamente 25 % de las pérdidas ponderales involuntarias puede atribuirse a la existencia de una neoplasia, la cual en la mayoría de las ocasiones es de origen gastrointestinal o hematológico.

- Una valoración inicial normal excluye razonablemente el diagnóstico de enfermedad neoplásica.
- Si no se identifica la causa de la pérdida de peso, parece razonable el seguimiento sin indicar la realización de estudios adicionales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria "Doctor Negrín", Las Palmas, España

Comunicación con: Saturnino Suárez-Ortega
Correo electrónico: drsuarez@hotmail.com

Referencias

1. Piquen A. Praxis médica. Madrid, España: Joaquín Ibarra; 1974.
2. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Paraneoplastic syndromes and constitutional symptoms in prediction of metastatic behavior of small cell carcinoma of the lung. *Am J Med.* 1984;77(5):851-6.
3. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia, and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(1):189-206.
4. González-Macías J, Riancho JA. Síndrome de afectación general. En: García-Conde J, Merino J, González-Macías J, editores. *Patología general: semiología clínica y fisiopatología.* Madrid, España: Interamericana-McGraw-Hill; 1995.
5. McDonald N, Alexander HR, Bruera E. Cachexia-anorexia-asthenia. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10(2):151-5.
6. González-Barón M, Camps C, Carulla J, Cruz JJ, Lorenzo A, Montalar A, et al. Estudio de la astenia tumoral: constitución del grupo ASTHENOS. *Rev Clin Esp.* 2002;202(10):525-8.
7. Avellaneda-Fernández A, Pérez-Martín A, Izquierdo-Martínez M, Arruti-Bustillo M, Barbado-Hernández FJ, de la Cruz-Labrado J, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009;9(Suppl 1):S1.
8. Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. *J Am Geriatric Soc.* 1991;39(5):497-502.
9. Wenger NK, Schlant RC. Prevención de la aterosclerosis coronaria. En: Hurst JW, Logue RB, Rackley CE, Schlant RC, Sonnenblick EH, Wallace AG, et al., editores. *El corazón.* Sexta edición. Madrid, España: McGraw-Hill-Interamericana; 1988. p. 903-28.
10. Mckusick VA. El síndrome de Marfán. En: Mckusick VA, editor. *Trastornos hereditarios del tejido conectivo.* Barcelona, España: Labor; 1976. p. 71-240.
11. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(4):400-7.
12. Milke-García P, Rivera-Flores R. Síndrome de anorexia-caquexia. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(Supl 2):205-7.
13. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):735-43.
14. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):135-45.
15. Sahyoun NR, Serdula MK, Galuska DA, Zhang XL, Pamuk ER. The epidemiology of recent involuntary weight loss in the United States population. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(6):510-7.
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95.
17. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P, et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(1):114-44.
18. Fearon KC. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med.* 2011;365(6):565-7.
19. Alibhai SMH, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ.* 2005;172(6):773-80.
20. Hernández-Hernández JL, Matorras-Galán P, Riancho-Moral JA, González-Macías J. Espectro etiológico del síndrome general solitario. *Rev Clin Esp.* 2002;202(7):367-74.
21. Bilbao-Garay J, Barba R, Losa-García JE, Martín H, García-de Casasola G, Castilla V, González-Anglada I, et al. Assessing clinical probability of organic disease in patients with involuntary weight loss: a simple score. *Eur J Intern Med.* 2002;13(4):240-5.
22. Lankisch PG, Gerzmann M, Gerzmann JF, Lehnick D. Unintentional weight loss: diagnosis and prognosis. The first prospective follow-up study from a secondary referral centre. *J Intern Med.* 2001;249(1):41-6.
23. Hernández JL, Matorras P, Riancho JA, González-Macías J. Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm. *QJM.* 2003;96(9):649-55.
24. Cózar-Santiago G, Molero-Santos P, Yurrita-Montesinos S, Civeira-Marín I. Protocolo diagnóstico del paciente depresivo. *Medicine.* 2011;10(84):5707-8.
25. Metalidis C, Knockaert DC, Bobbaers H, Vanderschueren S. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? *Eur J Intern Med.* 2008;19(5):345-9.
26. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.
27. Berrington-de González A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.