

ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre marcadores de inflamación sistémica de bajo grado e índice de masa corporal en niños con cáncer en quimioterapia

*Association between low-grade inflammation markers and body mass index in children with cancer undergoing chemotherapy*Jorge Carlos Herrera-Silva¹, Aida Treviño-Moore², Hilda Medina-Rosales³

¹Departamento de Oncología Pediátrica, ²Laboratorio de Análisis Clínicos, ³Departamento de Pediatría Médica, Hospital General Regional No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. Obregón, Sonora, México.

Resumen

Introducción. Los marcadores de inflamación sistémica están catalogados como asociados al tumor. Objetivos: conocer y estimar el grado de asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y marcadores de inflamación sistémica de bajo grado en niños con cáncer.

Métodos. Mediante una serie de casos se realizó la revisión de expedientes y mediciones corporales. Se consideraron variables antropométricas y bioquímicas de inflamación sistémica. El análisis de datos fue con estadística no paramétrica.

Resultados. Participaron 25 pacientes. No se encontró asociación entre IMC y marcadores de inflamación sistémica de bajo grado. La prevalencia global del síndrome inflamatorio fue de 72%. El fibrinógeno mostró correlación moderada con la proteína C reactiva ($r = 0.500$) en neoplasias sólidas y hematológicas ($r = 0.621$), y con la VSG en estas últimas ($r = 0.605$).

Conclusiones. No existe asociación entre los marcadores de inflamación sistémica y el IMC en el grupo. La prevalencia del síndrome inflamatorio es muy alta.

Palabras clave. Síndrome inflamatorio sistémico; quimioterapia; pediatría; cáncer; índice de masa corporal.

Summary

Introduction. Systemic inflammation markers and cancer have been associated over the last years. Objectives: To estimate and to know the degree of association between body mass index (BMI) and markers of low-grade systemic inflammation in children with cancer.

Methods. Medical histories were reviewed, and body measurements were made in a series of cases. Anthropometric variables and biochemical markers of systemic inflammation were analyzed. Non-parametric statistics was applied to data.

Results. Twenty-five patients participated. No association between BMI and markers of low-grade systemic inflammation was found. Global prevalence of the inflammatory syndrome was 72%. Fibrinogen showed moderate correlation with C reactive protein ($r = 0.500$) in both, solid and hematologic neoplasms ($r = 0.621$), and with VSG only in the hematologic ones ($r = 0.605$).

Conclusions. No association between markers of systemic inflammation and BMI was found in this study. The prevalence of the inflammatory syndrome is very high.

Key words. Systemic inflammatory syndrome; chemotherapy; pediatrics; cancer; body mass index.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dr. en E. Jorge Carlos Herrera Silva, Depto. de Oncología Pediátrica, Hospital General Regional No. 1, 2do piso, IMSS, Sahuaripa y Guerrero S/N, Col. Bellavista, C.P. 85000, Cd. Obregón, Sonora, México.

Fecha de recepción: 06-02-2007.

Fecha de aprobación: 10-04-2008.

Introducción

A la compleja serie de reacciones iniciadas en respuesta a una infección, trauma o neoplasia se ha dado en denominarla como respuesta de fase aguda.¹ Se caracteriza por una o varias señales como, leucocitosis, fiebre, alteraciones en el metabolismo de varios órganos, así como cambios en las concentraciones plasmáticas de varias proteínas de fase aguda.²

Ello ha originado que se les denomine como proteínas de fase aguda a las proteínas plasmáticas que incrementan su concentración (fibrinógeno, proteína C reactiva [PCR]), o la disminuyen (transferrina, factor de crecimiento insulina similar-1) por lo menos 25% de la toma basal. Se conoce,³ además, que el principal estimulador de las proteínas de fase aguda son las citocinas asociadas a la inflamación como la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α , interferón α , factor transformante β y, posiblemente, la interleucina 8 (IL-8). Así, se ha visto⁴ que la inflamación local de cualquier tipo acompaña preponderantemente a través de estas proteínas, a dos condiciones: el cáncer y la infección.

De ahí que los marcadores de inflamación sistémica se encuentren catalogados dentro de los asociados al tumor (o respuesta del hospedero), debido a su producción por el tejido en respuesta a una estimulación metabólica o inmunológica, secundaria al tejido neoplásico.⁵ Uno de los componentes al que se ha dado gran importancia a este respecto últimamente,⁶ es el tejido adiposo. Se han descubierto compuestos como la citocina proinflamatoria IL-6 producida por el tejido graso en personas sanas, la cual es liberada hacia la circulación, e inclusive se considera que cerca de 25% de la producción sistémica de dicha citocina se produce en el tejido graso. A esto hay que añadir que por sus propiedades inflamatorias, estimulan a las proteínas de fase aguda a nivel hepático, lo cual puede dar origen a inflamación sistémica de bajo grado en aquellas personas con exceso corporal de grasa.⁶

Algunos autores⁷ han demostrado niveles elevados de PCR en sujetos con sobrepeso y obesidad, sobre todo a menor edad de los individuos, considerando que esta asociación sugiere la existencia de un estado de inflamación sistémica de bajo grado en personas con sobrepeso u obesas.

En ciertos estudios,⁸ utilizando como marcadores de inflamación la PCR y la cuenta de leucocitos, se ha mostrado que niños con niveles elevados de éstos, tienen como factor de riesgo asociado un incremento de su masa corporal, estableciendo así la estrecha relación que existe entre sobrepeso y reactantes de fase aguda.

Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad recientemente se han asociado a disfunción del endotelio vascular.⁹ Observaciones¹⁰ llevadas a cabo en niños obesos, señalan la alta correlación entre la PCR, como indicador de inflamación, y marcadores solubles del endotelio vascular y activadores de plaquetas.

Estos datos resaltan la importancia del estado nutricional manifestado por las condiciones antropométricas de los pacientes. El análisis del estado nutricional del niño con cáncer, tradicionalmente se identifica por su lado negativo, el de la desnutrición.¹¹ Por ello, ciertas aproximaciones^{12,13} han enfatizado conocer los efectos del tratamiento con quimioterapia en diferentes períodos de tiempo del seguimiento del paciente sobre el índice de masa corporal (IMC).

De tal forma que las repercusiones a nivel de la composición corporal del paciente con cáncer, así como de los mecanismos de respuesta inflamatoria y la respuesta del hospedero a ella, pueden llegar a sugerir la existencia entre la masa corporal y el tamaño de los adipositos, ya sea en caquexia o sobrepeso.¹⁴ Así es como se puede decir que, de manera conjunta, macrófagos y tejido graso producen prácticamente toda la cantidad de otro activador y promotor del proceso inflamatorio, el factor transformante alfa, lo que vislumbra un panorama fértil para la perpetuación de la inflamación a largo plazo cuando existe una acumulación

excesiva de grasa corporal perfilada por el IMC y la evolución hacia curación o progresión del cáncer, o sus secuelas.¹⁵

Como se puede apreciar, la inflamación es un proceso de relaciones entre varios factores, donde algunos de ellos, como la obesidad, caquexia-anorexia y el uso de fármacos, se conjugan en el niño con cáncer para facilitar su presentación. De ahí que el propósito de este estudio se orientó hacia la posibilidad de indagar acerca de la posible asociación entre ciertos marcadores de inflamación sistémica de bajo grado y el IMC de niños con cáncer bajo tratamiento de quimioterapia.

Métodos

Se realizó un estudio clínico del tipo serie de casos, bajo un diseño observacional, prospectivo, transversal, comparativo y analítico, a través de un muestreo por conveniencia con un grupo de pacientes pediátricos con neoplasias malignas que acudieron para su tratamiento al Servicio de Onco-Hematología Pediátrica de un hospital de concentración, perteneciente al sistema de seguridad social en México.

Para su inclusión, los pacientes fueron elegidos entre aquellos que contaron con edades comprendidas entre los 2 a 15 años 11 meses, con diagnóstico de tumor sólido por histopatología, o de leucemia por inmunofenotipo en aspirado de médula ósea. Con el antecedente de tener un tiempo mínimo de dos meses, y un máximo de 10 en quimioterapia, con expectativa de vida mayor a tres meses, una calidad de vida por Lansky de 80%, no presentar datos de infección local o sistémica, por clínica o laboratorio, al momento de ingresar a su curso de quimioterapia, o durante el mismo, así como no tener antecedente de cirugía previa en un lapso de tiempo menor a 45 días, o haber recibido tratamiento con antibióticos, anti-inflamatorios o cualquier otro tipo de medicación que no fuera quimioterapia, al menos tres semanas previas al ingreso al estudio. Además, sólo ingresaron aquellos pacientes que contaron con exáme-

nes de laboratorio que incluyeron: biometría hemática completa, plaquetas, PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno (FB), albúmina sérica (AS), tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. Las mediciones antropométricas fueron llevadas a cabo en dos ocasiones, de manera independiente, por dos de los investigadores participantes en el estudio, con diferencia de 24 horas entre cada una de ellas. Todo ello previa firma de consentimiento informado del padre o tutor del paciente.

Se consideró con sobrepeso a todo aquel paciente localizado en cualquier percentil por arriba de 75, y obesidad a partir de toda percentil por arriba de 85 para la talla, edad y género, de acuerdo a lo establecido en la reunión nacional de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes.¹⁶ Se obtuvo el IMC usando un procedimiento estandarizado, dividiendo el peso expresado en kilogramos entre la talla al cuadrado, expresada en centímetros, utilizándola como un indicador de la masa corporal total.

El grupo de indicadores de la variable inflamación sistémica de bajo grado estuvo compuesto, para considerarlos como positivos, por los niveles de PCR mayores de 22 mg/dL, VSG mayor de 20 mm/hora, AS menor de 3 g/L, FB mayor de 400 mg/dL, leucocitos totales mayores de 7 000 mm³.

Las mediciones antropométricas fueron realizadas de manera independiente, con diferencia de 24 horas entre ellas, bajo técnicas estandarizadas, en el área de hospitalización del segundo piso de la unidad participante por dos de los investigadores de este estudio. Para el peso se utilizó una balanza médica de resorte, calibrada previamente a las mediciones cada 24 horas, donde se colocó el paciente sólo con una bata médica, proporcionada por la institución a su ingreso a la unidad hospitalaria, conservando exclusivamente su ropa interior, sin calzado, expresando el resultado en kg y décimas de kg. La talla se obtuvo a través de un estadímetro localizado en la misma área de la

balanza. Se mantuvo al paciente con la mirada hacia el frente, cara a cara con el investigador, en posición erecta, con la cabeza en el plano de Frankfurt, trazando una línea recta al punto más alto que coincidió con el plano imaginario de la vertical del paciente al suelo, expresando el resultado en cm y décimas de cm.

En el caso de los resultados de laboratorio, se revisaron los expedientes en el apartado correspondiente, para verificar su existencia y anotar los mismos en una hoja de recolección de datos creada ex profeso para los propósitos del estudio.

La base de datos se realizó con la ayuda del paquete estadístico SPSS versión 12.0, con el que también fueron llevadas a cabo las pruebas estadísticas. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para los niveles séricos de los indicadores de inflamación sistémica de bajo grado. La prueba U-Mann-Whitney fue utilizada para realizar la comparación entre los pacientes con peso normal y sobrepeso u obesidad en los niveles séricos de los

indicadores de inflamación, así como entre los niños con leucemia aguda y tumores sólidos. La prueba de χ^2 se usó para comparar la proporción de individuos de acuerdo al nivel mostrado en cada uno de los indicadores, en relación con la línea de corte elegida. Empleamos también la razón de momios (RM) en cada uno de los indicadores de inflamación, para conocer si el peso se manifestaba como un factor de riesgo para la presencia positiva del indicador. A través del coeficiente de correlación de Pearson se obtuvo el grado de asociación entre las variables antropométricas y los indicadores de inflamación sistémica de bajo grado, de manera global y por tipo de neoplasia.

El proyecto de investigación fue avalado por los comités de investigación y ética de la unidad participante.

Resultados

Participaron 25 pacientes, 15 con neoplasias hematológicas y el resto (10) con tumores sólidos, predominando el género masculino (56%) sobre las mujeres, en una relación hombre-mujer de 1.27:1.0, y con edad promedio de 64.6 meses (5.3 años).

En el cuadro 1 se muestran algunas características generales del grupo participante, donde se puede observar la similitud entre ellos.

En cuanto a la distribución por tipo de neoplasias, existió un predominio de las leucemias tal y como se puede apreciar en la figura 1.

Se encontró una prevalencia alta del síndrome de inflamación sistémica de bajo grado, con un predominio del mismo a través de los indicadores tradicionales de inflamación tal y como se muestra en el cuadro 2.

Cuando revisamos el análisis acerca de la prevalencia de obesidad en el grupo estudiado, encontramos que ésta fue de 32%, destacando que en su mayoría (20%) se trató de pacientes del género masculino.

Cuadro 1. Características generales del grupo de pacientes participantes

Características	Global n =25	Neoplasias hematológicas n =15	Tumores sólidos n =10	P
Género				
Femenino	11 44%	6 40%	5 50%	NS
Masculino	14 56%	9 60%	5 50%	
Actividad tumoral				
Sí	3 12%		3 30%	0.02
No	22 80%	15 100%	7 70%	
Antecedente recaída				
Sí	6 24%	4 27%	2 20%	NS
No	19 76%	11 73%	8 80%	

Prueba exacta de Fisher o χ^2
NS: no significativo

Cuadro 2. Prevalencia de marcadores de síndrome de inflamación sistémica de bajo grado en niños con quimioterapia

Grupo	2 ó más marcadores	Prevalencia del síndrome			PCR + VSG + FB	PCR + VSG + Leucos
		PCR + VSG	VSG + FB	PCR + FB		
Global n =25	72%					
Neoplasias hematológicas n =15	67%	44%	40%	36%	32%	16%
Tumores sólidos n =10	60%					

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular
FB: fibrinógeno; Leucos: leucocitos totales

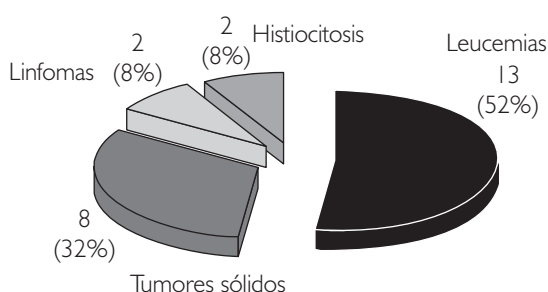
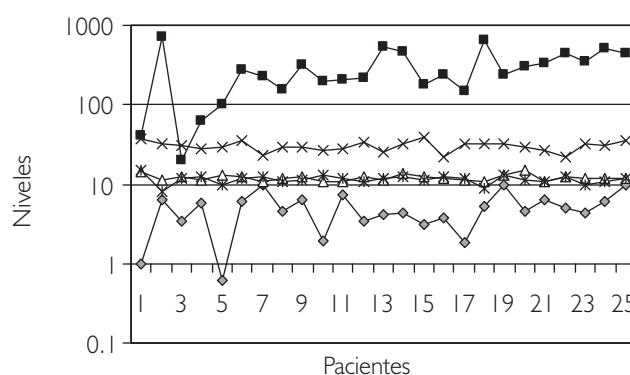


Figura 1. Distribución del tipo de neoplasias en los participantes.

El análisis del comportamiento en los elementos de la biometría hemática y tiempos de coagulación, independientemente del tipo de neoplasia de los participantes, se puede apreciar en la figura 2, destacando que la mayoría de ellos se encontraban dentro de parámetros que se pueden considerar como normales.

Se tomó en cuenta a los indicadores de inflamación sistémica como potenciales factores de riesgo de acuerdo al tipo de neoplasia y peso de los participantes, representándolos en el cuadro 3, llamando la atención que ninguno de ellos se insinuó como un factor de riesgo asociado al síndrome inflamatorio de bajo grado sistémico.

Esta apreciación se refuerza gráficamente a través de la figura 3, donde observamos el comportamiento de los marcadores de inflamación, peso e IMC de los participantes.



—◇— Leucocitos —■— Plaquetas —△— Tiempo protrombina
—×— Tiempo parcial de tromboplastina —*— Hemoglobina

Figura 2. Niveles en elementos de la biometría hemática y tiempos de coagulación en los participantes.

El análisis de la asociación entre variables antropométricas y los parámetros de laboratorio a través del coeficiente de correlación de Pearson, sólo mostró asociación moderada entre los indicadores de inflamación sistémica de bajo grado representados por FB y PCR ($r = 0.500$) e IMC y VSG ($r = 0.408$), contrastando con la correlación negativa entre el número total de leucocitos y la VSG ($r = -0.522$) en el caso de los tumores sólidos. Situación que fue diferente para el caso de las neoplasias hematológicas, donde se encontró correlación moderada, en todos los casos positivos, entre la PCR y VSG ($r = 0.648$), FB y PCR ($r = 0.621$), FB y VSG ($r = 0.605$), y finalmente entre el IMC y los niveles séricos de albúmina ($r = 0.482$).

Cuadro 3. Factores de riesgo de acuerdo al tipo de neoplasia y estado nutricional de los participantes

Factor riesgo RM (IC95%)	Tipo neoplasia hematológica/ sólida	Peso normal/ obesidad
PCR	I	I.1
> 22 mg/dL	(0.14-6.89)	(0.14-861)
VSG	0.07	0.68
> 15	(0.00-0.90)	(0.09-5.03)
Fibrinógeno	0.58	0.53
> 400 mg/dL	(0.08-3.89)	(0.07-3.95)
Albúmina	0	0.93
< 3 g/dL	(0.00-3.52)	(0.05-31.19)
Leucocitos totales	0.67	1.17
> 5 000 10 ³ /μL	(0.10-4.44)	(0.15-9.14)

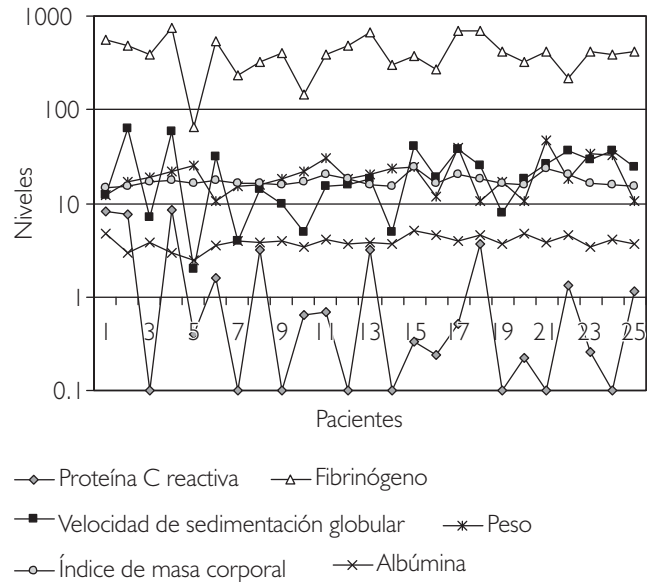
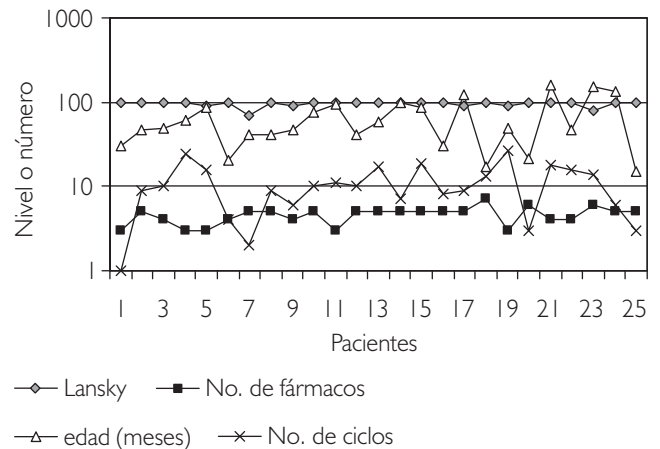
PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular

RM: razón de momios; IC95%: intervalo de confianza de 95%

Por otro lado, el análisis independiente de manera global entre todos los indicadores y el IMC, sólo mostró tendencia hacia la asociación moderada en sentido positivo entre la edad del paciente e IMC ($r = 0.421$) y número de ciclos de quimioterapia e IMC ($r = 0.431$). Lo que fue similar para el IMC y peso ($r = 0.550$), número de fármacos empleados para quimioterapia y las plaquetas ($r = 0.543$), y superior en el caso de la correlación manifestada entre las variables edad y peso ($r = 0.957$).

Particularmente, tratamos de mostrar la diferencia en los valores de las medidas antropométricas y marcadores bioquímicos de síndrome inflamatorio de bajo grado entre los pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas utilizando la prueba U-Mann-Whitney, encontrando sólo diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las plaquetas, determinado por el grupo de niños con tumores sólidos ($Z = -1.941$, $P = 0.05$; $mdn = 367\ 800 \times \text{mm}^3$ vs $mdn = 245\ 600 \times \text{mm}^3$).

Por último, en la figura 4 se expresa el nivel en la calidad de vida de los participantes en número

**Figura 3.** Niveles de marcadores de inflamación, peso e índice de masa corporal.**Figura 4.** Nivel de calidad de vida, número de ciclos y fármacos utilizados, edad de los participantes.

de ciclos de quimioterapia y fármacos empleados durante ellos, así como la edad, destacando que prácticamente 100% de los individuos manifestaron tener un nivel de calidad de vida bueno.

Discusión

La inflamación crónica a menudo actúa como un promotor tumoral, dando como resultado un cre-

cimiento del cáncer de manera agresiva e incrementando su potencial de diseminación sistémica.

Muchos de los factores que promueven el proceso inflamatorio, también actúan sobre los factores de crecimiento tumoral y son responsables, entre otras cosas, del síndrome de caquexia/anorexia, dolor, debilidad y disminución en la supervivencia del paciente por interferencia con la eficacia terapéutica. Niveles elevados de PCR, FB, o persistentes cuentas leucocitarias elevadas, han sido asociados a un pronóstico pobre, lo que ha dado origen a estrategias médicas orientadas al manejo conjunto de la inflamación y quimioterapia.¹⁷

Esto pudiera ser la explicación que podríamos dar a la proporción global presentada de recaídas en el grupo participante (24%), que como era de esperarse fue mayor en los portadores de neoplasias hematológicas. Lo que no es valorable para el número de pacientes incluidos con actividad tumoral, los cuales representaron una proporción muy baja (12%), pero probablemente atribuible al tamaño de la muestra global empleada y las características de inclusión de los pacientes al estudio.

Por otro lado, una de las condiciones notables en los estados inflamatorios es el incremento en la producción de las proteínas de fase aguda. Las dos proteínas más importantes relacionadas con ello son, la PCR y el FB. Así es como algunos estudios¹⁸ han ofrecido el sustento suficiente como para evidenciar que, niveles elevados de PCR al momento del diagnóstico de cáncer en los pacientes, independientemente de la terapia empleada, representa una pobreza para el pronóstico. Sin embargo, tradicionalmente no se incluye a los marcadores de inflamación en el sistema de estudio estadístico habitual que guía el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer. Esto aún a pesar de que se conoce, en adultos, que aproximadamente entre 40 a 60% de los pacientes con cáncer de pulmón y gastrointestinal, muestra niveles elevados de PCR al momento del diagnóstico.¹⁷ Si-

tuación que es similar, en cuanto a supervivencia, para aquellos pacientes con incremento en los niveles de FB.¹⁹

Por lo que nuestros resultados deben ponernos en alerta ante la prevalencia global del síndrome de inflamación sistémica de bajo grado (72%), sobre todo cuando esta prevalencia está dada predominantemente a través de niveles positivos de PCR, VSG y FB, lo que bien podría estar siendo el aviso de una potencial resistencia a las modalidades terapéuticas empleadas en el grupo de estudio, mostrando la relación entre este hecho, y la proporción global de recaídas observadas, lo que a futuro nos obligaría a tomar la decisión de utilizar terapias de tercera o cuarta línea.

Ello parece corroborarse cuando observamos los hallazgos del estudio, mostrando que de manera global los marcadores de inflamación sistémica de mayor positividad en el grupo participante fueron, en orden decreciente: PCR (60%), VSG (60%), FB (52%), leucocitos elevados (44%) y albúmina baja (12%). Sin encontrar diferencia entre mujeres y hombres de acuerdo al tipo de neoplasia en la proporción de pacientes con positividad a estos marcadores.

Sin embargo, cabe destacar que la proporción de individuos con niveles de PCR elevados, sobrepasa en mucho a lo reportado en otras series⁸ para niños (7.6%) y niñas (6.1%), que presentaban, inclusive, sobrepeso u obesidad, lo que no deja de ser significativo, e incrementa un cúmulo de datos mayor para sostener que el paciente pediátrico con cáncer, durante su tratamiento con quimioterapia, presenta un estado de inflamación crónica sistémica atribuible a una multiplicidad de factores a los que deben estar atentos los encargados de su tratamiento para mitigar sus efectos.

Algunos estudios^{20,21} han llegado a realizar combinaciones de los indicadores de inflamación con otros marcadores sistémicos, tratando de hacer más refinado su valor predictivo. Se ha empleado la escala de Glasgow, asociada a niveles altos de PCR, y a la hipoalbuminemia, con este propósito,

encontrando que a mayor número de datos positivos mayor asociación con pronósticos peores.²⁰

Para nosotros, estos resultados no son comparables, ya que al utilizar una escala de calidad de vida como la de Lansky, pudimos observar como, a pesar de tener marcadores de inflamación positiva, los pacientes refirieron tener una calidad de vida buena, lo que hace que tomemos en cuenta que a pesar de “sentirse bien” el niño, los marcadores bioquímicos pueden estar revelando un proceso de inflamación crónico de bajo grado, tolerable para él, pero propiciador de progresión tumoral o indicador de una potencial resistencia farmacológica a corto o mediano plazo. Ratificándose cuando los coeficientes de correlación entre calidad de vida, marcadores de inflamación, edad, número de fármacos empleados y ciclos de quimioterapia aplicados no mostraron una asociación entre ellos.

Contrario a la asociación mostrada –moderada– cuando el análisis se realizó sólo entre los marcadores de inflamación sistémica donde se encontró correlación, sobre todo en los pacientes con neoplasia hematológica, entre la PCR, VSG y FB, llamando la atención que se encontró una baja asociación en los pacientes con tumores sólidos entre el IMC y el FB ($r = 0.408$), y en el caso de las leucemias o linfomas para el IMC y la albúmina ($r = 0.482$).

Esto nos lleva a considerar la relación existente entre la cantidad de grasa corporal total, representada por el IMC del individuo, y los marcadores de inflamación sistémica de bajo grado. Existen evidencias de la asociación positiva entre el IMC y la PCR en adultos^{7,22} y en niños.⁸ De tal manera que el peso se vuelve un factor determinante a seguir en los pacientes pediátricos con padecimientos crónicos. El sobrepeso en edades tempranas de la vida se asocia a dislipidemia y resistencia a la insulina, así como a la presencia de síndrome metabólico.^{23,24} Ya existen datos^{8,10} en niños con sobrepeso, mostrando la asociación entre el sobrepeso y la inflamación. Sin embargo,

los efectos en la salud de los niños de la inflamación sistémica de bajo grado no se conocen, a diferencia del adulto, en los que se ha mostrado^{25,26} que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Además, es conocido que la PCR induce la producción del factor tisular, potente procoagulante monocitario,²⁷ lo que aunado a la activación de factores endoteliales y de plaquetas en niños obesos,¹⁰ los predisponen a presentar un estado de inflamación crónico.

Los hallazgos en este estudio, parecen presentar un panorama adecuado para la presentación de todo este tipo de alteraciones. La prevalencia de obesidad (32%) en el grupo estudiado, nos configura una población de riesgo para la inflamación sistémica de tipo crónico sinergizada. Por un lado, la acción del tejido adiposo como proinflamatorio, y por otro, el cáncer y sus efectos sobre la célula primaria motivo de su origen y tejidos circunvecinos, son una fuente constante para la presentación de un estado de inflamación crónico en ocasiones imperceptibles a los medios habituales de detección clínica o bioquímicos. Lo que parece, al menos en este estudio, no ser dependiente del tipo de neoplasia ni del género de los pacientes ($P > 0.05$).

La explicación que podemos ofrecer a esto, además del número de participantes, es el hecho de que los esquemas de quimioterapia ofertados a los pacientes con leucemia en la unidad, no contemplan en su manejo el uso de esteroides o de L-asparaginasa, lo que los hace potencialmente similares a los de pacientes con tumores sólidos, en quienes, a excepción de los tumores del sistema nervioso central, para el caso de los esteroides, es rara su administración a dosis y regímenes anti-neoplásicos, llamando la atención que la proporción de sujetos con positividad a cada uno de los marcadores de inflamación sistémica, fue similar en ambos tipos de pacientes, con peso normal y sobrepeso u obesidad; PCR: hematológicas 11/64%, sólidos 5/62.5%; VSG: hematológicas 9/52.94%, sólidos 5/62.50%; FB: hematológicas 8/47.05%, sólidos 5/62.50%; albúmina: hemato-

lógicas 2/11.76%, sólidos 1/12.50%; y leucocitos totales: hematológicas 2/11.76%, sólidos 3/37.50%. Contrario a lo observado en otras aproximaciones,^{28,29} en donde las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y los cambios en la composición corporal de los pacientes tratados por leucemia, producto del uso de L-asparaginasa y esquemas con esteroides, incrementan la probabilidad de presentar alteraciones metabólicas predisponentes para la presencia de inflamación crónica.

Esta inflamación sistémica crónica, no solo influirá en el resultado del tratamiento, afectando consecuentemente la respuesta del paciente, sino que también se verán reflejados sus efectos a largo plazo en los sobrevivientes. Es conocido que la obesidad por sí sola es capaz de promover la formación de la placa aterosclerótica, por lo tanto, su presencia en la niñez, pero sobre todo en la adolescencia, es un factor predictivo muy fuerte de enfermedad coronaria en los adultos jóvenes. Ello permite considerar a la obesidad, en la etapa pediátrica, como uno de los mayores contribuidores en el desarrollo de anormalidades vasculares permanentes, incrementando así el riesgo cardiovascular en la etapa adulta.^{10,30} Lo que se exaltará en el caso de que el paciente sea expuesto a otros factores de riesgo, como sucede en los niños con cáncer al usar quimioterapia potencialmente cardiotoxica. Se incrementa, así, el potencial de riesgo de muerte prematura por enfermedad cardiovascular, habiendo sobrevivido al cáncer. Aportando estos hechos mayores datos para considerar a los pacientes pediátricos con cáncer como portadores de una enfermedad crónica, actualmente potencialmente curable en niveles muy altos, pero con exposición a condiciones productoras de secuelas a largo plazo, también muy altos.

Otro aspecto de llamar la atención es el hecho de que en niños sin condiciones patológicas crónicas concomitantes, el sobrepeso u obesidad es una situación suficiente para ser considerada como factor de riesgo asociada a inflamación sistémica de bajo grado.⁸ Esto no puede ser avalado por los hallazgos de este estudio, sin embargo debe valo-

rarse desde las limitaciones del estudio, tales como realización en un solo corte, la no observancia en los pacientes de los marcadores de inflamación sistémica al momento del diagnóstico, el tener el antecedente de cursos de quimioterapia previos, los cuales pudieron haber proveído las condiciones necesarias para infecciones subclínicas previas a su ingreso, las que no fuera posible detectar al iniciar la quimioterapia, y el no contar con un seguimiento a largo plazo de los cambios en la composición corporal de los pacientes involucrados en el estudio. Ello explicaría la ausencia del componente de grasa corporal total expresado por el IMC, como factor de riesgo en la población estudiada para la presencia del síndrome inflamatorio, y por lo tanto, para la ausencia de otro tipo de factores relacionados con él.

Sin embargo, otras experiencias³¹ muestran claramente la relación entre la composición corporal y su relación con parámetros auxiológicos como la hormona de crecimiento unida a proteínas y los niveles de leptina, demostrando un incremento de peso y, por tanto, del IMC, con el que tienen mayor relación, seis meses después del diagnóstico, es decir, de tratamiento. Con ello, tomando en cuenta que el IMC representa el componente de grasa corporal total mayor, estos pacientes presentan un órgano mayor de generación de citocinas proinflamatorias, con base a tejido graso, durante el tratamiento, más que al momento del diagnóstico. Situación que probablemente ya se había presentado en los pacientes participantes en el estudio, puesto que todos ellos se encontraban recibiendo tratamiento de quimioterapia al ingresar al estudio. Lo que obliga, en un futuro, a la búsqueda de otro tipo de indicadores capaces de mostrar la relación entre los cambios sufridos en la composición corporal del paciente y marcadores bioquímicos representativos de inflamación sistémica. Esto debido a la posible asociación entre la enfermedad neoplásica y ciertos mecanismos de defensa, como la disminución de leptina en los individuos, con el propósito de mantener el apetito, y evitar así la pérdida de peso.³²

A pesar de ello, el encontrar en el grupo estudiado una prevalencia de sobrepeso u obesidad de 32%, nos permite –hasta cierto punto– considerar que estos niños, debido al tratamiento con quimioterapia, aunado probablemente a cambios de vida sedentarios atribuibles a la fatiga relacionada a cáncer por el tratamiento recibido, el concepto de cáncer aún prevaleciente –igual a muerte– y la modificación en los satisfactores ofrecidos por los padres a sus necesidades, los cuales son suplidos por alimentos en gran parte de los pacientes, que los niños con cáncer, durante el tratamiento con quimioterapia, sufren de cambios en su composición corporal, que se pronuncian en sentido de la malnutrición en su faceta denominada sobrepeso u obesidad. Situación demostrada antes por otros autores³³ en población sana, bajo la hipótesis de que el IMC es una medida válida de grasa, independientemente de la edad y género. Esto demuestra, a su vez, la importancia de caracterizar a cada población en específico y evitar al máximo la generalización de resultados.

Ya se ha visto antes en adultos⁷ la asociación entre el IMC y la PCR, inclusive determinada por su género y edad, sobre todo en mujeres. Pero aquí debemos tomar en cuenta factores no asociados, la mayoría de las veces, a su presencia en niños como el tabaquismo, el uso de estrógenos o la combinación de enfermedades crónicas. Los hallazgos del estudio muestran que al tomar en cuenta el IMC, esta relación no existe, e inclusive es negativa ($r = -0.255$), sin dejar de llamar la atención este resultado, puesto que el tejido celular subcutáneo estimula la liberación de la IL-6, y ésta a su vez, la producción de proteínas de fase aguda a nivel hepático. La explicación potencial a este fenómeno, podemos perfilarla a través del hecho de que cuando desglosamos el IMC en sus componentes individuales, peso y talla, encontramos a 64% de pacientes con ambas medidas, de manera independiente, debajo de la percentil 90. Contrastando con 20% de los niños que manifestaron las dos mediciones por arriba de esta percentil, así

como haciendo notar la existencia de tres pacientes presentando sólo el peso por arriba de la percentil 90, y uno en la talla, lo cual pudiera haber influido de una manera significativa en la ausencia de asociación entre la PCR elevada y el IMC en el grupo estudiado.

Situación similar es lo sucedido entre el IMC y la VSG, donde existe una falta de asociación entre ellos ($r = 0.280$). Esto contradice algunas experiencias,³⁴ mostrando a la VSG como factor pronóstico en neoplasias hematológicas. Por otro lado, se considera que en los tumores sólidos, el encontrar niveles de VSG mayores a 100 mm/hora, usualmente es un indicador no específico de actividad metastásica, aunque existen en la actualidad otros indicadores de mayor eficacia.³⁵ Ciertamente que la VSG no puede ser utilizada como único criterio diagnóstico de recaída o pronóstico; sin embargo, aunado al resto de los reactantes de fase aguda, es un complemento en la valoración integral del paciente oncológico, principalmente al diagnóstico y durante su tratamiento. Ante esto, la falta de asociación entre las variables antropométricas y bioquímicas estudiadas y la VSG, bien pudiera atribuirse a que la mayoría de los pacientes se encontraban sin datos de actividad tumoral, aún a pesar del antecedente de recaída. Además, es factible que el tamaño de la muestra influyera de manera negativa en el resultado obtenido. Sin embargo, estos argumentos podrían a su vez, explicar el grado de asociación encontrado entre el FB y los reactantes clásicos de fase aguda (PCR y VSG), traduciendo la interrelación existente entre el estado inflamatorio y el protrombótico.

Por último, el estado protrombótico del paciente con cáncer durante el tratamiento de quimioterapia, quedó vislumbrado a través de 52% de los pacientes que presentaron niveles sanguíneos anormalmente altos de FB. Esto, sumado a la activación de moléculas de adhesión endotelial y plaquetario, provee un terreno fértil para la presencia de un estado, en sus fases iniciales aterogénico y, posteriormente, tendiente a la generación perma-

nente de trombos. Situación relevante por su asociación con la génesis de la inflamación y su participación en el incremento de la morbi-mortalidad en el paciente pediátrico con cáncer en la fase de tratamiento con fármacos anti-neoplásicos. Lo que se incrementará con los cambios sustanciales que puedan sufrir los niños en la composición corporal total, sobre todo si ésta se da por la vía del metabolismo de los lípidos.

En conclusión, los resultados de esta primera aproximación en niños con cáncer, demostrando la asociación entre neoplasias malignas, sobrepeso u obesidad e inflamación, a pesar de no mos-

trarse específicamente entre los reactantes de fase aguda y el IMC, nos permiten sugerir la existencia de un estado de inflamación de bajo grado en pacientes con cáncer durante el tratamiento de quimioterapia. Éste puede ser explicado como secundario al manejo farmacológico y otros factores dependientes de un estado protrombótico, lo que debe ponernos en alerta para definir el rol que fármacos como los anti-inflamatorios, juegan en el control de las modificaciones del medio ambiente interno del individuo, para coadyuvar al efecto de la quimioterapia en el control del cáncer en la etapa pediátrica.

Referencias

1. Baumann H, Gaudie J. The acute response. *Immunol Today*. 1994; 15: 74-80.
2. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 448-50.
3. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Lai PB, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Phys*. 1997; 273: E720-6.
4. Cavallo F, Di Carlo E, Butera M, Verrua A, Colombo M, Musián P, et al. Immune events associated with the cure of established tumors and spontaneous metastases by local and systemic interleukin-2. *Cancer Res*. 1999; 59: 414-21.
5. Fidler I. Angiogenesis and cancer metastases. *Cancer J*. 2000; 81: 134-41.
6. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obese Relat Metab Disord*. 1998; 22: 1145-58.
7. Visser M, Bouter L, Maquillan GM, Tener MH, Harris TM. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999; 282: 2131-5.
8. Visser M, Botuer L, Maquillan GM, Tener MH, Harris TM. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107: 1-6.
9. Levent E, Goksen D, Ozyurek AR, Darcan S, Mahmut C, Coker M, et al. Stiffness of the abdominal aorta in obese children. *J Pediatr Metab*. 2002; 15: 405-9.
10. Desideri G, de Simona M, Lughetti L, Rosato T, Leéis ML, Marinucci MC, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 315-52.
11. Rohr SU, Fisberg M, Gonzaga TL. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration in leukemic children. *Sao Paulo Med J*. 1999; 117: 13-8.
12. Nysom K, Hola K, Michaelsen KF, Hertz H, Muller J, Molgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4591-6.
13. Tarrella C, Caracciolo D, Gavarotii P, Argentino C, Sayillo F, Corradini P, et al. Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and auto graft. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 26: 1185-91.
14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante QW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1796-808.
15. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2792-800.
16. Calzada-León R, Loredó-Abdalá A. Conclusiones de la reunión nacional de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2002; 59: 17-23.
17. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: A unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol*. 2007; 5: 157-62.
18. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*. 2002; 4: 250-5.

19. Pavey SJ, Hawson GAT, Marsh NA. Impact of the fibrinolytic enzyme system on prognosis and survival associated with non-small cell carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001; 12: 51-8.
20. Forrest LM, McMillan DC, Mc Ardle CS. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89: 1028-30.
21. 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: 60-2.
22. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role of cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 972-8.
23. Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age and maturity-related changes in body composition during adolescent into adulthood: The Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)*. 1997; 21: 1167-75.
24. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes (Lond)*. 1999; 23: 656-9.
25. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998; 98: 731-3.
27. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993; 82: 513-20.
28. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, et al. Asparaginase-associated Lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997; 89: 1886-95.
29. Marinovic D, Dorgeret S, Lescoeur B, Alberti C, Noel M, Czernichow P, et al. Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 1-year prospective study. *Pediatrics*. 2005; 116: e102-e8.
30. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey-Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: A 57-year follow-up study based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 1111-8.
31. Argüelles B, Barrios V, Buño M, Madero L, Agente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 243-50.
32. Wallace AM, Sattare N, Mc Millan DC. Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentration in gastrointestinal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 2977-9.
33. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiu-mello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescent: A validation study. *J Pediatr*. 1998; 132: 204-10.
34. Amar MH, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 361-5.
35. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995; 76: 1435-9.