



Revisión

Mecanismos de la desnutrición en oncología pediátrica

Silvia María Meavilla*, Esperanza Castejón, Nilo Lambruschini y Natalia Catalán

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de septiembre de 2010

Aceptado el 28 de octubre de 2010

Palabras clave:

Desnutrición

Desnutrición calórico-proteica

Caquexia

Síndrome de caquexia-anorexia cancerosa

Mediadores

Oncología

Hospital Pediátrico

Keywords:

Malnutrition

Protein-energy malnutrition

Cachexia

Cancer anorexia-cachexia syndrome

Mediators

Oncology

Paediatric hospital

RESUMEN

La desnutrición en el paciente oncológico tiene un origen multifactorial, que depende del paciente, el tipo de tumor, el tratamiento recibido y la aparición del síndrome de caquexia-anorexia cancerosa, que supone el grado máximo de desnutrición. La caquexia aparece como consecuencia de la interacción entre el tumor y el paciente; esta da lugar a la activación de distintos mediadores que producen cambios importantes en el metabolismo del paciente. En el niño, a diferencia del adulto, una mayor pérdida de peso no condiciona peor pronóstico, pero sí empeora su calidad de vida.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Malnutrition mechanisms in paediatric oncology

ABSTRACT

Malnutrition in cancer patients has a multifactorial origin. Will depend on the patient, tumour type, treatment received and the anorexia-cachexia syndrome onset, which is the maximum degree of malnutrition. Cachexia occurs as a consequence of the interaction between the tumour and the patient, leading to activation of different mediators that will produce important changes in the metabolism of the patient. Children with severe weight loss are not associated to lower survival, but their quality of life will be worse.

© 2010 Asociación Española de Dietistas - Nutricionistas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los procesos tumorales en el niño, igual que en el adulto, pueden generar una situación nutricional deficitaria que condiciona en mayor o menor medida, según la gravedad, una evolución más tórpida de la enfermedad. De ahí que sea tan importante adelantarnos, si se puede, a los acontecimientos, instaurando medidas precoces y más agresivas para conservar un estado nutricional aceptable que permita al paciente afrontar los tratamientos precisos y las complicaciones que vayan apareciendo. Una vez instaurados los problemas nutricionales, debemos dar un adecuado soporte que disminuya, en la medida de lo posible, la progresión de ese estado. La desnutrición en el paciente oncológico es un fenómeno inherente a la propia enfermedad, por lo que debe estar en la mente de todos, pediatras, pediatras-nutricionistas, pediatras-oncólogos y dietistas-nutricionistas.

Desnutrición y caquexia cancerosa

En la práctica clínica, se habla indistintamente de dos conceptos que, aunque están íntimamente relacionados, son muy diferentes: la desnutrición y la caquexia. Hablamos de desnutrición ante una alteración de la composición corporal del organismo como consecuencia del desequilibrio entre la ingesta de nutrientes y las necesidades nutricionales de cada individuo. Este cambio en la composición corporal se produce debido a un exceso de agua extracelular, déficit de potasio y disminución de la masa muscular. La desnutrición en el niño con cáncer tiene una incidencia variable, y según las series puede aparecer en un 6-50% en el momento del diagnóstico¹⁻⁴. Se considera cuando el peso del niño desciende por debajo de 2 desviaciones estándar o cuando cae 2 percentiles con respecto a su situación basal^{2,5}. La caquexia, en este caso cancerosa, también llamada síndrome de caquexia-anorexia, es una respuesta multiorgánica al tumor, que se caracteriza por disminución del peso, anorexia y astenia. Siempre que hay caquexia, hay desnutrición, pero no necesariamente a la inversa^{1,6,7}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smeavillao@hsjdbcn.org (S.M. Meavilla).

Tabla 1
Enfermedades asociadas a desnutrición en la infancia

Absorción alterada
Enfermedad celiaca
Fibrosis quística
Alergia a las proteínas de la leche de vaca
Hepatopatías, atresia de vías biliares
Síndrome de intestino corto, enterocolitis necrosante, atresia intestinal u otras malformaciones
Aumento del metabolismo
Infección crónica (VIH)
Inmunodeficiencias
Enfermedades tumorales
Procesos que causen hipoxemia: cardiopatías congénitas, neumopatías, etc.
Enfermedades renales
Politraumatismos
Cirugía
Alteración en la utilización
Alteraciones genéticas
Infecciones congénitas
Errores innatos del metabolismo

La desnutrición no es exclusiva de los pacientes oncológicos, ya que se puede encontrar niños con mal estado nutricional en el contexto de multitud de enfermedades; de hecho, podría acompañar a prácticamente todos los procesos patológicos de cualquier tratado de pediatría, debido a la facilidad que tiene el niño para dejar de comer ante procesos intercurrentes^{8,9} (tabla 1)

En el paciente oncológico, la desnutrición se puede producir por la disminución de la ingesta de nutrientes, por un aumento de la pérdida de estos o por un incremento en las necesidades metabólicas^{6,10}.

En los últimos años ha aumentado la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos debido la mejora de los tratamientos, la precocidad en el diagnóstico y el soporte nutricional individualizado¹¹. Que nuestros pacientes tengan un estado nutricional óptimo supone que toleren mejor los tratamientos, tanto quirúrgicos como quimioterápicos o radioterápicos, y tengan menos riesgo de infecciones intercurrentes, mejor calidad de vida y mayor supervivencia¹¹. De ahí que sea tan importante conocer la etiología de la desnutrición, para poder actuar de forma más precisa e individualizada desde diferentes frentes.

Para que sea más fácil exponerlo, mencionaremos separadamente las causas de desnutrición relacionadas con la situación del paciente, con el tumor o con el tratamiento recibido, y los sucesos/cambios que originan la aparición del síndrome caquexia-anorexia.

Causas relacionadas con el tumor, el tratamiento y las condiciones del paciente

Tipo de tumor: no todos los procesos influyen por igual en el niño. Existen tumores con alto riesgo nutricional, entre ellos destacan: el tumor de Wilms, el neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing, el linfoma no hodgkiniano, la leucemia no linfocítica aguda, la leucemia linfoblástica aguda y el meduloblastoma y otros tumores cerebrales. Por eso, ante estos pacientes, debemos extremar las medidas nada más diagnosticarlos¹¹.

Alteraciones del aparato digestivo

Pueden producirse alteraciones tanto mecánicas como funcionales. En los tumores de cabeza y cuello, pueden aparecer alteraciones en la deglución, tanto en la fase oral como en la faringoesofágica. Un tumor mandibular puede impedir una correcta masticación; si hay afección de las glándulas salivales y la producción de la saliva no es la adecuada, se producen problemas con la formación del bolo, con la lubricación correcta del alimento, y si lo que presenta nuestro paciente es una afección del tronco con implicación de los pares cra-

neales, es fácil que aparezca disfagia. Los tumores abdominales o gastrointestinales pueden producir cuadros oclusivos o de mala absorción, dependiendo del tipo tumor (secretor o no) y de su localización^{6,7}.

Tratamiento quirúrgico

Los tratamientos recibidos pueden empeorar el estado nutricional del paciente, y al revés, una cirugía en un paciente desnutrido dará lugar a más complicaciones, por lo que aumenta el riesgo de que ese tratamiento fracase debido a las comorbilidades relacionadas (dehiscencia de suturas, cicatrización tórpida, infecciones, etc.). El acto quirúrgico en sí supone un estrés metabólico sobreañadido, por lo que se requiere más nutrientes; además, produce dolor y astenia, lo que induce disminución del apetito. No debemos olvidar los efectos secundarios de la anestesia que también contribuyen a disminuir la ingesta, como la gastroparesia y el íleo paralítico^{6,12}.

Tratamiento radioterápico

Los efectos de la radioterapia dependen de la localización del tumor, la extensión, la dosis administrada y el fraccionamiento.

En los tumores de localización en cabeza y cuello, las lesiones más frecuentes son mucositis orofaríngea, disfagia, odinofagia, xerostomía, hipogeusia o disgeusia y hiposmia o anosmia. No todas las alteraciones desaparecen tras el tratamiento, sino que algunas se pueden cronificar o desaparecer al cabo de mucho tiempo. Este es el caso de xerostomía, ageusia, caries, úlceras, trismus y osteonecrosis mandibular. En los tumores de localización abdominal y pelviana, es habitual que aparezca inflamación del aparato digestivo, en forma de enteritis, colitis o proctitis, que producen diarrea y mala absorción. A veces se puede producir una enteropatía colerética, al no reabsorberse las sales. También puede desarrollarse una cistitis rádica. De la misma forma que en los tumores de otras localizaciones, hay complicaciones que se perpetúan y empeoran notablemente la calidad de vida de nuestros pacientes. Tal es el caso de la diarrea, la mala absorción, las úlceras y la aparición de trayectos fistulosos o estenóticos y cuadros suboclusivos.

Por lo general, los efectos secundarios aparecen en las primeras 2 semanas, alcanzando su gravedad máxima cuando ya se han administrado dos tercios de la dosis total, y desaparecen a los 15-30 días tras el tratamiento^{6,13}.

Tratamiento quimioterápico

La influencia del tratamiento farmacológico en el paciente está condicionada por varios aspectos: el tipo de fármaco, el esquema de tratamiento y la duración, la dosis administrada, el empleo de medicación concomitante y la susceptibilidad individual en cada caso. De todos es conocido que los fármacos peor tolerados son los citostáticos. Dado que aunque actúen sobre las células tumorales también dañan el resto de la economía, producen alteraciones a todos los niveles. Estas alteraciones hacen que el individuo disminuya su ingesta notablemente. El paciente que antes del tratamiento quimioterápico conservaba un buen apetito comienza a tener náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y alteraciones organolépticas (se le disminuye el umbral de sabores amargos y salados, le aumenta el de los dulces y descubre un sabor metálico acompañando a determinados alimentos), lo que hace que pierda el interés por la comida, en un momento de estrés metabólico importante^{6,14}.

A la hora de administrar fármacos a un paciente desnutrido, hay que tener en cuenta que la biodisponibilidad del fármaco cambia debido a una serie de modificaciones en el organismo. Por un lado, como consecuencia de las alteraciones entéricas, se produce una disminución en la absorción del fármaco; al tener un nivel de proteínas totales disminuido, la concentración de fármaco libre aumenta, con

lo cual el aclaramiento de la sustancia también aumenta. Por otro lado, las reacciones de oxidación y conjugación se encuentran disminuidas, lo que hace que la eliminación de algunos fármacos ya metabolizados también disminuya, a lo que también contribuye que la filtración glomerular y la secreción tubular estén disminuidas. Hay que tener en cuenta estas alteraciones a la hora de pautar la medicación^{6,11,15-17}.

Alteraciones psicológicas

Todas las alteraciones del estado de ánimo de nuestros pequeños pacientes producen una disminución o incluso el rechazo de la alimentación. La depresión, la ansiedad, el miedo a lo que les van a hacer, estar fuera de su casa, de su entorno más cercano, facilitan la aparición o el incremento de la anorexia. Estas circunstancias afectan negativamente a su calidad de vida, puesto que su esfera social se ve gravemente dañada^{6,18}.

En los órganos, el mal estado nutricional afecta a toda la economía:

- Favorece la atrofia intestinal, con las consiguientes disminución de la absorción y alteración de la mucosa como barrera, lo que da lugar a un aumento de las infecciones y alteración del sistema inmunitario.
- En los músculos, afecta a todos los niveles, favorece la proteólisis en los aparatos locomotor, respiratorio y cardíaco, por lo que aparecen debilidad, disminución de la función respiratoria y cardíaca y, por consiguiente, retraso en la recuperación.
- La desnutrición, sea por un motivo u otro, entorpece notablemente el curso de la enfermedad, ya que disminuye la eficacia al tratamiento y la adherencia a él y, por ende, la calidad de vida. Aumenta la dependencia familiar, lo que en la mayoría de los casos causa una desestructuración tanto familiar como social del niño y sus padres. Favorece la ansiedad y la depresión y la alteración de la relación entre la familia y el equipo médico⁶.

Síndrome de caquexia-anorexia cancerosa

Como su nombre indica, se trata de una respuesta multiorgánica del huésped (el paciente) a la presencia de un elemento extraño, que es el crecimiento celular tumoral. Es muy importante tener presente que la caquexia surge de la interacción de ambos participantes: el paciente y el tumor.

En los pacientes adultos aparece en dos terceras partes de los fallecidos con cáncer avanzado y es la causa directa de una cuarta parte de los fallecimientos de pacientes oncológicos, con una incidencia de un 20-80% según el tipo de tumor⁷. En los niños es más complicado establecer la incidencia, ya que disponemos de escasos estudios, pero hay series que hablan de hasta un 60% de los pacientes¹⁹. Nos enfrentamos a un grupo etario con alto riesgo, ya que estos pacientes, dependiendo de la edad, se encuentran en una situación de máximo crecimiento, por lo que sus requerimientos tanto energéticos como proteicos son muy altos, con el problema de disponer de unas reservas calóricas escasas y de manifestarse con una clínica menos llamativa, que a menudo puede pasar inadvertida²⁰. Así como en los adultos se ha establecido una clara relación entre el estado nutricional y el pronóstico de la enfermedad, en los pacientes pediátricos no se ha podido objetivar⁶.

Hablamos de caquexia en caso de pérdida de peso, anorexia y astenia, fenómenos que condicionan un cambio en la composición corporal¹. La pérdida de peso se produce por la pérdida de masa muscular y de masa grasa. Esta pérdida tiene que ser $\geq 5\%$ de su peso previo. Se produce como consecuencia de la competencia de nutrientes entre el paciente y el tumor, y por la incapacidad de realizar una adecuada utilización de los nutrientes a pesar de proporcionarlos en cantidades adecuadas¹.

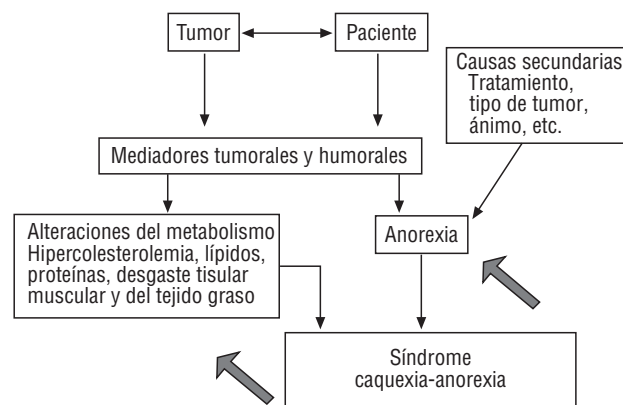


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico del síndrome caquexia anorexia.

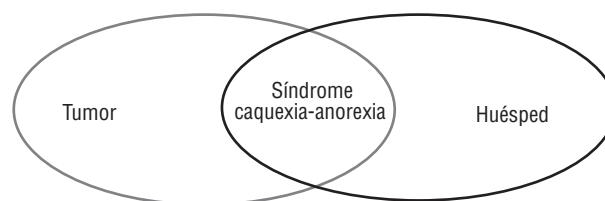


Figura 2. Interacción tumor-huésped.

De la interacción entre el tumor y el paciente surge una serie de mediadores, de origen humoral y tumoral, que junto con todas las causas de desnutrición anteriormente mencionadas originan anorexia y, además, promueven una serie de alteraciones metabólicas que dan lugar al establecimiento de la caquexia, que a su vez favorece la anorexia y los cambios en el metabolismo intermediario. Se produce un círculo vicioso de retroalimentación positiva^{7,21} (figs. 1 y 2).

Como ya hemos mencionado, se trata de un síndrome multiorgánico, por lo que afecta a los distintos órganos y sistemas de nuestro organismo. A grandes rasgos, las alteraciones principales son las siguientes¹:

- Sistema cardiovascular: se produce disminución de la masa muscular, alteraciones de la conducción cardíaca y disminución del volumen intravascular.
- Aparato respiratorio: hay una disminución del surfactante pulmonar y de la masa muscular diafragmática. Aparecen alteraciones de los mecanismos de control de la ventilación con menor respuesta a la hipoxia.
- Riñones: aparece poliuria y alteración del filtrado glomerular, con disminución de la acidificación de la orina, que implica mayor predisposición a la aparición de acidosis metabólica (lo que se añade a otras causas de acidificación del medio, que se explican más adelante).
- Músculos: la atrofia generalizada condiciona disminución de la fuerza y menor resistencia al esfuerzo. Debilidad.
- Hígado: disminución de la síntesis proteica estructural.
- Aparato gastrointestinal: por la atrofia vellositaria disminuye la absorción y hay menor producción de inmunoglobulina (Ig) A, lo que, añadido al punto anterior, compromete la función de barrera.
- Sistema inmunitario: se aumenta la producción de linfocitos y el riesgo de infecciones por la alteración de la inmunidad celular y humoral.
- Piel: disminuye la elasticidad, aumenta la fragilidad con aparición de lesiones y hay mayor aparición de úlceras, empeoramiento de la cicatrización y alteración de las faneras.

Tabla 2

Efectos del factor de necrosis tumoral alfa

Efectos beneficiosos	Efectos perjudiciales o caquetizantes
Estimula la necrosis de la vascularización tumoral	Tejido adiposo: estimula la lipólisis e inhibe la lipoproteinlipasa Páncreas: estimula el glucagón y favorece la resistencia a la insulina Músculo esquelético: estimula la proteólisis, la liberación de aminoácidos y lactato a la circulación sistémica y la apoptosis Suprarrenales: estimula la síntesis de catecolaminas y glucocorticoides Hepático: estimula la síntesis de proteínas de fase aguda, la captación de aminoácidos y lactato, la lipogénesis y la gluconeogénesis Tejido graso: estimula el flujo sanguíneo y la termogénesis

– Sistema nervioso: cambios en la percepción de los sentidos: gusto y olfato^{1,7}.

Las alteraciones metabólicas constituyen el aspecto más peculiar e importante de la caquexia. La principal causa estos cambios es una serie de sustancias intermediarias producidas como consecuencia de la respuesta entre el huésped y el tumor, y su síntesis depende del tumor y del paciente. Estos mediadores pueden ser citocinas, neuropéptidos (serotonina, neuropéptido Y [NPY], corticoliberina) y/u hormonas (insulina, glucagón, leptina)²¹. Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que se sintetizan en los macrófagos, los linfocitos y los monocitos y actúan como mediadores entre las células del sistema inmunitario, inflamatorias y hematopoyéticas²². Tienen función de diferenciación y maduración celular, comunicación intercelular o efectora directa, de modo que su acción puede ser autocrina, paracrina o endocrina. Entre las citocinas existen algunas que protegen al individuo de la caquexia y otras que, por el contrario, la instauran y favorecen. Las citocinas más importantes en el proceso canceroso son las siguientes: factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL) 1, IL-6, interferón gamma (IFN γ) y factor inhibidor de la leucemia (LIF). Entre ellas, merece una mención especial el TNF α , que posee efectos beneficiosos para el huésped, ya que se comporta como un citotóxico tumoral, pero también negativos, que le dan el nombre de caquetina. Ninguna de estas y otras citocinas es causa directa de esta situación, sino que se requiere la interacción de todas ellas y el resto de los mediadores para instaurar el síndrome caquexia-anorexia^{7,23-30} (tabla 2).

Anorexia

La anorexia que aparece una vez establecida la situación de caquexia se produce, al igual que en la desnutrición, por el estado de ánimo, la alteración en las percepciones, el dolor y, además, una serie de cambios originados por distintos mediadores⁷.

A nivel gastrointestinal, las citocinas circulantes (IL-1) y la alteración de la secreción enzimática producen una disminución del vaciado gástrico que condiciona sensación de saciedad precoz, disminución de la secreción gástrica y atrofia de la musculatura gastrointestinal que da lugar a una mayor distensión abdominal.

Mecanismos bioquímicos: las citocinas, las hormonas circulantes (insulina, glucagón), el NPY, algunos aminoácidos (triptófano) y factores tumorales (factor de inducción a la proteólisis [PIF]) hacen que haya una menor respuesta insulínica a la ingesta, se favorezca una situación de acidosis metabólica producida por el aumento de ácido láctico y los ácidos grasos y se alteren las concentraciones de aminoácidos circulantes⁷.

La ingesta es un proceso complejo en el que intervienen distintos sistemas: el sistema nervioso central y periférico, el hígado

y el tracto gastrointestinal, comunicados mediante distintas sustancias, neuropéptidos, hormonas, neurotransmisores y citocinas²³. El gestor fundamental de todo este proceso es el hipotálamo (fig. 3).

En la caquexia, el equilibrio en este sistema se rompe, y se produce un aumento de la anorexia. El NPY es una pieza clave en este rompecabezas, ya que es el encargado de inducir la ingesta, y en el proceso tumoral distintos mediadores actúan sobre él, directa o indirectamente, y lo inhiben. En condiciones normales, el NPY aumenta la ingesta, disminuye el gasto energético y aumenta la lipólisis; en definitiva, trata de obtener un gasto energético positivo que permita almacenar reservas. El otro elemento clave en este rompecabezas es la corticoliberina, que en situación basal está regulada por la leptina y la insulina y produce el efecto contrario, una anorexia continua y un estímulo del sistema nervioso central simpático que produce aumento en la termogénesis y activación de la lipólisis y, por lo tanto, del gasto energético^{31,32}.

Cambios metabólicos

El paciente oncológico se encuentra en un estado catabólico en el que, debido a un aumento del gasto energético basal, se produce un balance energético negativo. Esta situación se debe a un estado de ineficiencia metabólica³³. Por un lado, se produce una disminución de los procesos anabólicos y de la secreción de insulina, aparecen fenómenos de resistencia y se incrementan los catabólicos debido al estímulo de la síntesis y secreción de hormonas contrarreguladoras: glucagón, catecolaminas y glucocorticoides. Por otro lado, hay alteración del gasto energético como consecuencia de otras alteraciones³⁴:

- Proteínas desacopladoras, que permeabilizan la membrana mitocondrial, y en estas circunstancias desestabilizan el gradiente impidiendo la formación de ATP mitocondrial (muy activas en el tejido adiposo marrón de niños con leucemia). Se produce un aumento de la termogénesis en el tejido adiposo marrón. La proteína desacopladora 1 (UCP1) se encuentra en este tejido adiposo, y hasta hace poco se pensaba que era la única proteína transportadora mitocondrial capaz de estimular la producción de calor, pero se han descrito dos más con la misma función²². El grupo de Josep María Argilés demostró que el ARNm de la UCP2 (expresión generalizada) y la UCP3 (expresión en músculo esquelético) está elevado en el músculo esquelético durante el crecimiento del tumor y que el TNF α puede estimular su expresión génica²⁶.
- Activación de vías metabólicas de reciclaje con fuerte gasto energético; se estimulan vías metabólicas opuestas.
- Alteración de la bomba de Na/K que hace que precise más ATP para realizar la misma función.

Cambios en el metabolismo intermediario

Se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

Hidratos de carbono

Se instaura intolerancia a la glucosa debido a la disminución de la secreción de insulina y/o el aumento de la resistencia a esta en tejido adiposo, muscular y hepático. Además, aumenta la gluconeogénesis hepática, disminuye la captación muscular de glucosa y se aumenta el reciclaje hepático de la glucosa. Este fenómeno se llama ciclo de Cori, y consiste en que el hígado recicla el ácido láctico liberado al torrente circulatorio por el tumor tras utilizar la glucosa. El hígado capta este lactato y lo utiliza para la síntesis de glucosa a expensas de un fuerte gasto energético (6 moléculas de ATP)³⁴. Sólo en este proceso se pueden gastar al día unas 300 kcal extra²².

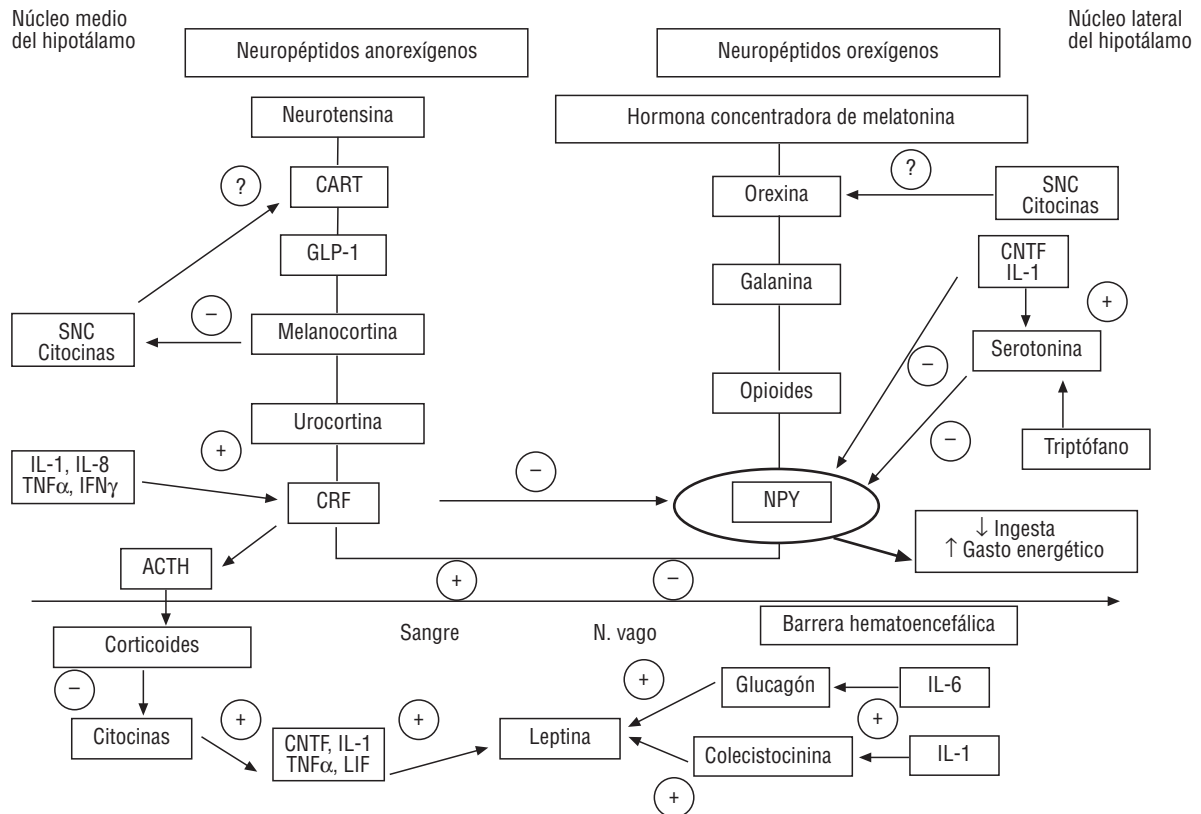


Figura 3. Regulación hipotalámica de la ingesta y el gasto energético. Tomado de Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *Cancer J Clin.* 2002;52:72-91. CART: transcrito regulado por la cocaína/anfetamina; CNTF: factor neurotrópico ciliar; CRF: corticoliberina; GLP1: péptido similar al glucagón; LIF: factor inhibidor de la coecemia.

Lípidos

Hay activación lipolítica e inactivación de la captación de los lípidos circulantes. Debido a la movilización y la degradación masiva de triglicéridos del tejido adiposo, da lugar a la liberación al torrente sanguíneo de glicerol (que el hígado capta y se incorpora a la síntesis de glucosa) y de ácidos grasos (que favorecen la acidosis). Se inhibe de forma selectiva la lipoproteínlipasa, con lo que se frena la entrada de triglicéridos de las lipoproteínas. Además se altera la lipogénesis, por inhibición de la síntesis de ácidos grasos en el adipocito, y en el hepatocito se activa la lipogénesis y se incorporan los triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además aparece una disminución notable de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) como consecuencia del incremento hacia la formación de VLDL, que tienen un importante papel en el transporte del colesterol circulante para excretarlo con la bilis, fenómeno conocido como sistema de transporte inverso del colesterol. Todos estos fenómenos van encaminados a la disminución de la masa grasa. Nos encontramos pues ante un paciente con hiperlipemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) e hiperacidemia por la liberación masiva de los ácidos grasos. En esta alteración están implicadas algunas citocinas (TNF α , IL-6, IFN γ) y el factor de movilización lipídica (LMF), que estimula la disolución del tejido adiposo, la glucogenólisis hepática y la lipólisis del tejido adiposo blanco^{22,24-30,34,35}.

Proteínas

Se produce generalizadamente una disminución de la síntesis proteica y un aumento de su degradación que, además de originar una situación de debilidad/astenia característica del paciente caquético, produce una alteración en su sistema inmunitario que puede comprometer su supervivencia²².

En el músculo esquelético y cardiaco se produce degradación selectiva de las proteínas miofibrilares, con las consecuentes astenia, debilidad y disminución del gasto cardiaco. Nos encontramos con una activación de los procesos apoptóticos celulares y de los proteolíticos (proteínas miofibrilares). Se pierden los mionúcleos, las células satélite, que además pierden la capacidad de integrarse en las fibras musculares, que se pierden o se atrofia. Disminuye la captación de aminoácidos y glucosa circulante y, por lo tanto, la síntesis proteica, que finalmente lleva a una reducción de la masa muscular^{36,37}.

En el hígado se altera la síntesis proteica, de modo que se incrementa la producción de proteínas de secreción (PCR) y decrece la síntesis de proteínas estructurales (albúmina). Estos cambios en el metabolismo proteico son estimulados, además de por las citocinas, por un mediador de origen tumoral: el factor de inducción de proteólisis (PIF). El PIF se caracteriza por su poder caquetizante y por activar el proteosoma celular. Esta última activación aumenta la proteólisis muscular, disminuye la síntesis proteica muscular, estimula la apoptosis de las células musculares, disminuye la captación muscular de glucosa y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda. El PIF, la IL-6 y el TNF α estimulan la proteólisis muscular vía el sistema ubiquitina-proteosoma, que consiste en “marcar” las proteínas que hay que destruir con moléculas de ubiquitina para que el proteosoma las reconozca y destruya, y después activar directamente la apoptosis celular. Los otros dos sistemas de activación de la apoptosis, el lisosomal y el dependiente de calcio, no parece que sean tan importantes, tan sólo un 15-20%^{22,28}.

A diferencia de un individuo sano, en el que un 52% de la síntesis proteica corresponde a origen muscular, en el paciente con una caquexia establecida sólo supone un 8%²².

El paciente caquéctico se encuentra en una situación de “ayuno acelerado”, como consecuencia del aumento de los requerimientos calóricos debido a las alteraciones metabólicas producidas, que lo

Tabla 3
Ayuno frente a caquexia

Ayuno	Caquexia
Peso corporal disminuido	Peso corporal disminuido
Masa magra ligeramente disminuida	Masa magra muy disminuida
Masa grasa disminuida	Masa grasa disminuida
Tasa metabólica basal disminuida	Tasa metabólica basal normal o aumentada
Consumo total de energía muy disminuido	Consumo total de energía disminuido o normal
Movilización grasa	Misma movilización de grasa que de músculo
Atrofia hepática	Aumenta el tamaño del hígado
Lipoproteinlipasa normal	Lipoproteinlipasa disminuida
Disminución del reciclado de la glucosa	Reciclado de la glucosa normal o aumentado
	Aumento de la actividad del ciclo de Cori
Disminución de la degradación proteica	Aumenta la degradación proteica
	Aumentan las proteínas de fase aguda

llevan a un “mal uso” de su metabolismo y a la situación de desnutrición que presentan como consecuencia de la disminución de la ingesta⁷. Todas estas alteraciones o cambios en el metabolismo difieren de lo que cabría esperar con respecto a un individuo que permaneciera en ayuno y no tuviera una neoplasia. La capacidad de adaptación es totalmente diferente (tabla 3)

Caquexia e inflamación

En lo que concierne al sistema inmunitario, el paciente oncológico permanece en un estado inflamatorio, producto de la activación linfocítica, el estímulo de la síntesis de citocinas que son mediadores inflamatorios y el incremento de proteínas de fase aguda.

Conclusiones y consideraciones finales

Tras evaluar las distintas causas de desnutrición y caquexia en el paciente oncológico, siempre hay que tener presente que la pérdida de peso es consecuencia de un balance energético negativo debido al desequilibrio entre el aporte calórico y un metabolismo alterado. La desnutrición, cuyo origen es multifactorial, es un hallazgo frecuente en los niños oncológicos, y tenemos que prevenirla. La aparición del síndrome caquexia-anorexia se debe a los cambios bioquímicos en los distintos tejidos no tumorales, los mecanismos de control y la inmunidad que se establecen en respuesta a la presencia del tejido tumoral. Hoy en día nos encontramos con gran dificultad para establecer el grado de caquexia, si lo hay, ya que no existen biomarcadores específicos circulantes que identifiquen las distintas fases por las que pasa un individuo antes de llegar a una fase de caquexia establecida, y la velocidad de evolución es distinta en cada paciente³³. Una adecuada alimentación sólo consigue frenar temporalmente el desgaste físico, aun aportando las calorías necesarias, y darnos más tiempo para eliminar la verdadera causa, que es el tumor⁷.

Bibliografía

- Argilés JM. Malnutrición y caquexia. En: Argilés JM. Nutrición y cáncer 100 conceptos clave. Barcelona: Glosa; 2005. p. 11-28.
- Mosby T, Day S, Challinor J, Hrenández A, García J, Velásquez S. Nutritional issues in pediatric oncology: an international collaboration between the Central Ameri-

- can Nurses Cooperative Group and U.S.-Based Dietary and Nursing Experts. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1298-300.
- Van Eys J. Malnutrition in children with cancer: Incidence and consequence. *Cancer*. 1979;43:2030-5.
- Coates TD, Rickard KA, Grosfeld JL. Nutritional support of children with neoplastic diseases. *Surg Clin North Am*. 1986;66:1197-212.
- Kleiman RE. *Pediatric nutrition handbook*. 5.a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2004.
- García Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006;21 Suppl 3:S10-6.
- Argilés Huguet JM, Busquets Rius S, López-Soriano FJ. Trastornos nutricionales: fisiopatología. En: Sastre Gallego A, Gómez Candela C, editores. *Soporte nutricional en el paciente oncológico*. Madrid: Bristol-Myers Squibb; 2002. p. 57-69.
- Kugman S, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician*. 2003;68:879-84.
- Bergman P, Graham J. An approach to “failure to thrive”. *Aus Fam Physician*. 2005;34:725-9.
- Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer*. 2008;16:447-51.
- Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review on nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from Children's Oncology Group. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:377-93.
- Huhman MB, August DA. Nutrition support in surgical oncology. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:520-6.
- Kokal WA. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer*. 1985;55 Suppl 1:S273-8.
- Barrera F. Nutritional support in cancer patients. *JPEN*. 2002;Suppl 5:S63-70.
- Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clin Pharmacokinet*. 1989;Suppl 1:S68-88.
- Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:48-51.
- Anderson KE. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1998;14:325-46.
- O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. *Nutr Cancer*. 1998;32:76-80.
- Ladas EJ, Post-White J, Hawks R, Taromina K. Evidence for symptom management in the child with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:601-15.
- Lai JS, Cella D, Peterman A, Barocas J, Goldman S. Anorexia/cachexia-related quality of life for children with cancer. *Cancer*. 2005;104:1531-9.
- Argilés JM. Mediadores de la caquexia. En: Argilés JM. Nutrición y cáncer 100 conceptos clave. Barcelona: Glosa; 2005. p. 53-70.
- Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:369-75.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp*. 2006;Suppl 3:S4-9.
- Argilés JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano F. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3:263-8.
- Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon CH. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007;26:667-76.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano JL. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:1609-19.
- Ramos EJB, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:427-34.
- Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:405-9.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6:401-6.
- Plata-Salamán CR. Central nervous system mechanism contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*. 2000;16:1009-12.
- Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Nutr Hosp*. 2006;Supl 3:S17-26.
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:158-68.
- Fearon KCH. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008;44:1124-32.
- Argilés JM. Mecanismos de la caquexia. En: Argilés JM. Nutrición y cáncer 100 conceptos clave. Barcelona: Glosa; 2005. p. 29-52.
- Berg M, Fraker DL, Alexander HR. Characterization of differentiation factor/leukaemia inhibitory factor effect on lipoprotein lipase activity and mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Cytochrome*. 1994;6:425-32.
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp*. 2006;Suppl 3:S38-45.
- Planas M. Relaciones entre el músculo y la nutrición clínica. *Nutr Hosp*. 2006;Supl 3:S1.
- Miján A, Martín E, Mateo B. Caquexia cardiaca. *Nutr Hosp*. 2006;Supl 3:S84-93.