



ORIGINAL

Ácido úrico sérico, un viejo biomarcador que puede predecir riesgo de cáncer entre pacientes obesos

D. P. López-Castruita^a, E. A. Sánchez-Valdivieso^{a,b,*}

^a Departamento de Investigación, Universidad Cristóbal Colón. Boca del Río, Veracruz, México

^b Departamento de Oncología, Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Secretaría de Salud. Veracruz, México

*Autor para correspondencia: Hospital de Alta especialidad de Veracruz, Av. 20 de Noviembre 1070. Col. Centro, Veracruz, Ver. 91700. Teléfono/FAX: 522292021260. Correo electrónico: easanchez@gmail.com

Recibido: 09 de febrero de 2016

Aceptado: 27 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

ácido úrico, cáncer, obesidad, menor de 45 años.

KEYWORDS

uric acid, cancer, obesity, younger than 45 years.

Resumen

Antecedentes: Es discutido si niveles elevados de ácido úrico sérico (AUS) se relacionan con el cáncer. El objetivo del presente estudio es determinar los niveles de ácido úrico entre pacientes obesos con cáncer (POC) de cualquier tipo. **Método:** Se tomaron en cuenta pacientes consecutivos con cáncer. Se determinó el IMC e indicadores bioquímicos que incluyeron AUS. Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva, correlación de Pearson, así como X² y t-test.

Resultados: El promedio de edad de los 146 pacientes fue de 60.6 ± 16.67 años. Se excluyeron 49 pacientes con cáncer de próstata por su conocida relación inversa con obesidad. El promedio de edad de los 97 pacientes restantes fue 54.5 ± 16.66 años. Fueron no obesos 51 pacientes (edad 53.1), 28 del sexo femenino y 23 masculino; con POC 46 pacientes (edad 55.8), 28 del sexo femenino y 18 masculino. El AUS en POC fue en promedio 5.29 y los de peso normal tuvieron en promedio 5.0 mg/dl. Hubo predominio de POC en mujeres mayores de 45 años. Los pacientes con POC menores de 45 años presentaron AUS más elevado (X², two-tailed, p=0.0393). **Discusión:** El predominio de POC en mujeres mayores de 45 puede ser explicado metabólicamente. Fue mayor el AUS en POC menores de 45 años. La hipótesis del peligro de Matzinger propone que las DAMPs disparan una respuesta inmune en ausencia de PAMPs. El ácido úrico es candidato DAMPs y puede participar en la carcinogénesis en pacientes con POC menores de 45 años.

Serum uric acid, an old biomarker that can predict cancer risk among obese patients

Abstract

Background: It is argued whether high levels of serum uric acid (SUA) is associated with cancer. The aim of the study was to determine SUA levels among obese cancer patients (OCP). **Method:** consecutive patients with cancer were included. BMI and biochemical indicators included AUS were determined. Data were analyzed using descriptive statistics, Pearson correlation between variables, and X² and t-test.

Results: The mean age of the 97 patients was 54.5 ± 16.66 years. Fifty-one were non-obese patients (mean age 53.1 y.), 28 female and 23 male, and 46 patients were OCP (mean age 55.8 y.), 28 female and 18 male. SUA in OCP averaged 5.29, and SUA in non-obese patients was on average 5.0 mg/dl. There was a predominance of OCP among women over 45 years. OCP under 45 years of age showed higher SUA than their older counterparts (p=0.039). **Discussion:** The prevalence of OCP among women over 45 can be explained by metabolism at that age. Paradoxically, the SUA was higher in OCP younger than 45 years. The hypothesis of the danger of Matzinger proposes that DAMPs trigger an immune response in the absence of PAMPs. Uric acid is a candidate DAMPs and may be involved in carcinogenesis in OCP under 45 years.

Introducción

Los humanos han perdido la actividad de uricasa hepática durante la evolución, por lo que el producto final de la oxidación del metabolismo de las purinas es el ácido úrico. Producido por la xantina-oxidasa (XO)¹ y excretado por las células del túbulo contorneado proximal del riñón, la regulación del ácido úrico sérico (AUS) es resultado de una fina e intrincada interacción entre genética, estilo de vida del individuo y factores ambientales.

Las concentraciones del AUS pueden ser influenciadas por diversos factores. El sobrepeso y la obesidad (SYO) correlacionan positivamente con los niveles de AUS². Una concentración elevada de AUS está asociada también con dislipidemia e hipertrigliceridemia, hipertensión, resistencia a la insulina y, consecuentemente, con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2^{3,4}. Un nivel elevado de AUS también deriva de dietas ricas en nucleótidos purínicos (adenina y guanina), como las dietas hiperproteicas, por disfunción renal de la excreción de ácido úrico⁵, o como resultado de un incremento de apoptosis-necrosis⁶. El consumo de café también está asociado, aunque inversamente, con los niveles de AUS⁷.

Por otro lado, existe gran variabilidad en la expresión de la XO en humanos incluso entre géneros, ya que se encuentra hasta 20% más elevada entre varones⁸. Aunque la expresión basal es baja, la hipoxia, IL-1, IL-6, TNF-alfa, lipo-polisacáridos o un tratamiento esteroideo, incrementan su transcripción¹. El Aspartame y dipéptidos con triptófano están relacionados con las xantinas e inhiben a la XO⁹, por lo que podrían ser un blanco interesante de nuevos tratamientos para disminuir el AUS¹⁰.

Se ha sugerido que el AUS alto tiene función antioxidante¹¹. Sin embargo, el ácido úrico se comporta contradictoriamente dentro y fuera de la célula. Aunque es potente antioxidante extracelular ejerce fuertes efectos pro-oxidativos una vez dentro de la célula^{6,12}.

El humano es especialmente sensible a un rango estrecho de los niveles de AUS¹⁰. Se ha demostrado una relación entre los niveles de AUS y la mortalidad^{13,14,15,16}. Se ha informado¹⁴ sobre el aumento del riesgo de muerte por cualquier causa entre los terciles más bajos (3.03–5.08 mg/dL) y más altos (5.89–9.58 mg/dL) de AUS [RR 1.82, (95 % CI) 1.12–2.97, $p = 0.02$]. Así mismo, el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) fue mayor con AUS más elevado (RR 3.73, 1.42–9.83, $p = 0.01$). En otro estudio sobre varones con bajo riesgo CV, se encontró una asociación significativa entre el AUS y la mortalidad por cualquier causa (HR 1.15, 1.04–1.27, $p = 0.007$)¹⁶. Otros también han reportado un mayor riesgo CV en aquellos pacientes con los cuartiles más altos versus los más bajos de AUS (HR 1.52, 1.37–1.70; $p < 0.0001$)¹⁵. Ya desde 1981 se hipotetizó que el AUS puede brindar una defensa primaria contra el cáncer en humanos^{12,13} por su papel como un eliminador de oxígeno sencillo, del radical hidroxilo (producto de la conversión) y al suprimir la peroxidación lipídica en los eritrocitos¹⁷. Sin embargo, pocos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre el AUS y la mortalidad por cáncer^{6,18,19,20,21} siendo los resultados inconsistentes. Niveles mayores de 5.8 mg/dl de AUS se han asociado con un significativamente menor riesgo de mortalidad por cáncer (HR 0.68, 0.48–0.97).

El objetivo de este estudio fue determinar cómo se encuentran los niveles de ácido úrico entre pacientes obesos con cáncer (POC) de cualquier tipo en comparación con pacientes oncológicos sin obesidad.

Método

Se trata de un estudio transversal analítico con un muestreo no probabilístico. Se estudiaron pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer confirmado por Patología, en el Hospital

de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud en Veracruz, México. A todos los pacientes se les pesó y midió con la técnica estándar por triplicado por medio de una báscula y un estadímetro marca Seca® y se determinó el IMC. Así mismo, se realizaron determinaciones bioquímicas séricas que incluyeron ácido úrico, urea, creatinina, BUN, glicemia, perfil lipídico y hemograma. La hiperuricemia se definió como un nivel de AUS >6 mg/dL en mujeres y 7.0 mg/dL en hombres²². Se indagó sobre dietas ricas en nucleótidos purínicos, como las dietas hiperproteicas.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva; se presentan como promedio \pm desviación estándar excepto cuando se indica. Las características clínicas de los grupos fueron analizadas usando las pruebas t de Student y χ^2 . Para evaluar la asociación entre edad, IMC, hemoglobina, glicemia y ácido úrico, usamos el test de correlación de Pearson entre variables. El nivel de significancia fue establecido al 5% ($p < 0.05$) para todos los test y usamos el software estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados

Se incluyeron inicialmente 150 pacientes con diagnóstico de cáncer, de los cuales fueron eliminados por inconsistencias 4 pacientes; de los restantes 146 (figura 1), 55 fueron mujeres (37.7%) y 91 varones (62.3%). El predominio masculino fue debido al número de pacientes con cáncer de próstata (37.7% del total).

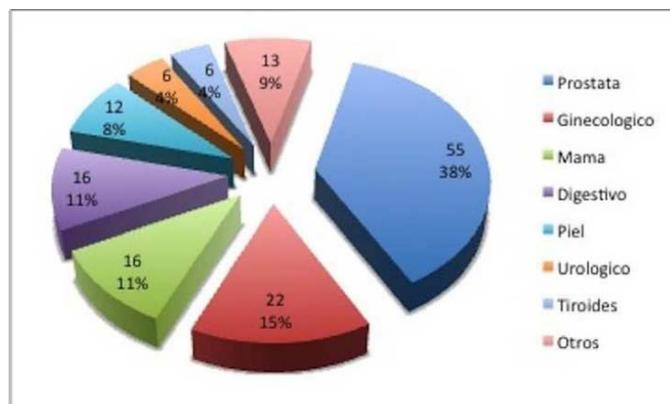


Figura 1. Distribución de los pacientes según la localización del tumor primario.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

El promedio de edad fue de 60.6 ± 16.67 años (rango 18-92 años). La edad promedio de los pacientes del sexo masculino fue mayor (64.3 ± 15.75 años) que para el sexo femenino (54.4 ± 16.44 años). El IMC promedio de los pacientes fue de 23.4 ± 5.17 (en varones 21.74 ± 4.12 ; en mujeres 26.23 ± 5.52). La cifra promedio de hemoglobina fue de 11.8 ± 2.69 g/dl, siendo muy similar para varones y mujeres. La glicemia promedio fue 99.0 ± 27.04 mg/dl (tabla 1).

Tabla 1. Promedios de los pacientes según género y variables paraclínicas.

	Global	Hombres	Mujeres	Ácido úrico		p
	(n=146)	(n=91)	(n=55)	r*(H)	r*(M)	
Edad	60.6±16.67	64.3±15.75	54.4±16.44	0.0208	-0.0849	0.542
IMC	23.4±5.17	21.74±4.12	26.23±5.52	0.1296	0.0721	0.221
Glicemia	99.0±27.04	99.2±27.78	98.7±26.02	-0.0098	-0.2236	0.102
Hemoglobina	11.8±2.69	11.8±2.91	12.0±2.29	0.2003	-0.3624	0.007
Ácido úrico	5.5±2.41	5.92±2.53	4.83±2.05			
AU obesos	5.29±1.69	5.69±1.43	5.01±1.81			
AU no obesos	5.61±2.69	5.98± 2.75	4.64± 2.29			

AU: Ácido úrico; *r indicates Pearson's rank correlation coefficient.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

El AUS promedio fue 5.5 ± 2.41 mg/dl; el nivel sérico fue mayor en varones (5.92 ± 2.53 mg/dl) que en mujeres (4.83 ± 2.05 mg/dl). Se compararon las cifras de AUS de pacientes con cáncer e IMC normal (no obesos; 5.61 mg/dl \pm 2.69 mg/dl) con las de pacientes obesos con cáncer (POC; 5.29 mg/dl \pm 1.69 mg/dl) siendo la diferencia no significativa, si bien se observó la tendencia a valores más elevados de AUS entre pacientes no obesos (tabla 2). De manera general, las cifras de AUS fueron más elevadas en varones en comparación con las mujeres, diferencia más marcada entre pacientes no obesos (no obesos 5.98 ± 2.75 mg/dl vs. POC 4.64 ± 2.29 mg/dl), sin llegar a alcanzar una significancia estadística.

Tabla 2. Niveles de ácido úrico sérico según el género y la edad de los pacientes.

	POC		no obesos	
	<45 a	>45 a	<45 a	>45 a
n=146	(n=11; 23.4%)	(n=36; 76.6%)	(n=19; 19.2%)	(n=80; 80.8%)
Hombres	6.08±2.65	5.56±0.78	5.29±2.19	6.06±2.81
Mujeres	5.8±2.91	4.80±1.41	4.94±3.5	4.44±0.92
Global	5.93±2.66	5.10±1.25	5.08±2.95	5.74±2.63

Clave: POC = pacientes obesos con cáncer; no obesos = cáncer y peso normal

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, con edad igual o menor a 45 años y aquellos con más de 45 años, se observó un predominio de mujeres obesas con cáncer entre pacientes mayores de 45 años; esta situación también fue observada entre los varones, aunque en un grado menor (datos no mostrados). Fue evidente dentro del grupo de pacientes obesos con cáncer menores de 45, un nivel de AUS más elevado (figura 2).

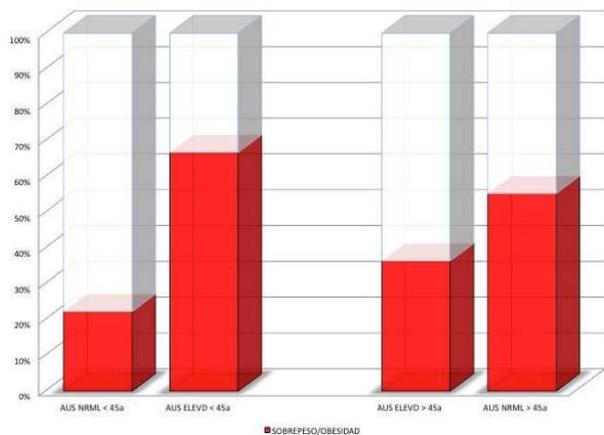


Figura 2. Distribución de pacientes con IMC normal y con sobrepeso/obesidad, según edad y ácido úrico sérico (AUS). NRML = NORMAL; ELEV = ELEVADO.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Se excluyeron a los pacientes con cáncer de próstata de ulterior análisis, tomando en cuenta que se ha informado una relación inversa con la obesidad; el promedio de edad de los 97 pacientes restantes fue de 54.6 ± 16.75 años (rango 18-92 años).

El 50.9% de las mujeres eran POC (figura 3). El mayor porcentaje fue de mujeres obesas con cáncer de mama (CAM; 62.5%). El AUS entre los dos grupos, mujeres con CAM obesas versus no obesas (POC 5.11 ± 2.42 mg/dl; con IMC normal 5.56 ± 2.88 mg/dl), no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (unpaired Student t-test, two-tailed, $p=0.730$). El 43.9% de los varones eran POC (figura 3); ésta proporción se invirtió en cáncer de piel y melanoma (77.8% eran varones obesos). El 45.5% de varones con cáncer genitourinario (CGU) no prostático presentaron AUS elevado, 80% de ellos con IMC normal.

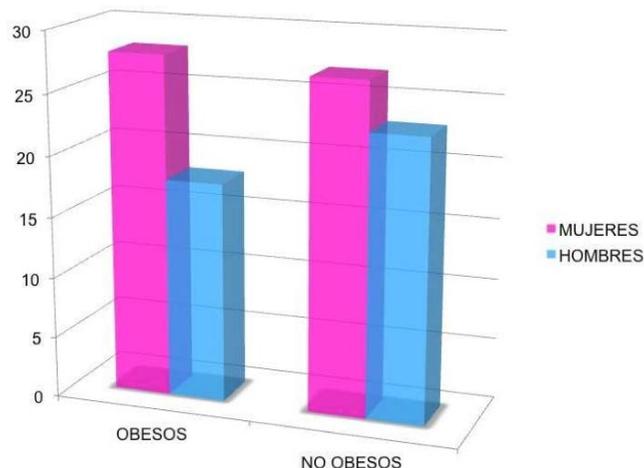


Figura 3. Distribución de pacientes oncológicos según el género y el IMC.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Por el contrario, de los restantes (54.5%) con CGU el 80% eran obesos con AUS normal. Los pacientes con cáncer gastrointestinal tuvieron frecuentemente IMC normal y AUS normal.

El 40% (22/55) de todas las mujeres fueron POC mayores de 45 años de edad (tabla 3); este predominio no fue observado en los varones (tabla 4). La glicemia promedio en POC mujeres <45 años fue de 88.5 ± 26.4 mg/dl (rango 76 - 102 mg/dl); en >45 años fue de 105.9 ± 24.7 mg/dl (rango 71.8 - 217 mg/dl) (tablas 3 y 4). En mujeres no obesas <45 años el promedio de glicemia fue de 88.9 ± 22.9 mg/dl (rango 36 - 135 mg/dl), mientras que en mujeres no obesas >45 años fue de 98.5 ± 22.9 mg/dl (rango 67 - 156 mg/dl). En POC hombres <45 años el promedio de glucosa sérica fue de 98.2 ± 31.7 mg/dl (rango 82 - 125 mg/dl), y en >45 años de 100.4 ± 15.7 mg/dl (rango 81 - 141 mg/dl). En hombres no obesos <45 años fue de 88.1 ± 22.9 mg/dl (rango 36 - 135 mg/dl), y en no obesos >45 años fue de 98.4 ± 24.2 mg/dl (rango 67 - 156 mg/dl).

n=55	POC<45	POC>45	no ob<45	no ob>45	ANOVA
Glucosa	88.5±26.4	105.9±24.7	88.9±22.9	98.5±22.9	p=0.1851
Creatinina (medianas)	0.75	0.71	0.8	0.8	p=0.4188
Colesterol	193.6±53	177.9±51.4	173.5±48.2	199.5±49.4	p=0.6246
Hemoglobina	11.7±2.5	12.8±2.3	10.6±2.6	11.9±2.6	p=0.0636
IMC	29.9±3.9	30.6±3.8	21.8±2.1	22.2±1.98	p<.0001
AUS	5.8±1.7	4.8±1.7	4.9±2.3	4.4±2.3	p=0.5928

Tabla 3. Distribución de los promedios de las variables entre pacientes del sexo femenino (excepto creatinina).

Clave. POC: pacientes obesas con cáncer; no ob: pacientes con cáncer y peso normal; AUS: ácido úrico sérico.

Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

n=41	POC<45	POC>45	no ob<45	no ob>45	ANOVA
Glucosa	5 (12.2%)	13 (31.7%)	8 (19.5%)	15 (36.6%)	p=0.2552
Creatinina (medias)	98.2±31.7	100.4±15.7	88.1±22.9	98.4±24.2	p=0.7257
Colesterol	1.005	0.7	0.89	1.0	p=0.1838
Hemoglobina	163.5±20.57	183.1±52.70	163.5±52.66	160.7±39.00	p=0.588
IMC	12.9±3.03	13.1±2.5	10.6±2.6	11.9±2.6	p<.0001
AUS	29.2±3.8	28.3±3.8	21.3±2.1	22.2±1.9	p=0.9354
AUS	6.9±2.21	5.4±1.07	5.3±2.19	5.6±2.67	

Tabla 4. Distribución de los promedios de las variables entre pacientes del sexo masculino (excepto creatinina). Clave. POC: pacientes obesos con cáncer; no ob: pacientes con cáncer y peso normal; AUS: ácido úrico sérico. Fuente: Expedientes de pacientes del Hospital de Alta Especialidad de Veracruz.

Las medianas de creatinina sérica (CrS) en POC femeninos <45 años fue de 0.75 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl), mientras que en >45 años fue de 0.71 mg/dl (rango 0.4 - 1.7 mg/dl). En mujeres no obesas <45 años fue de 0.8 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en las no obesas >45 años fue de 0.8 mg/dl (rango 3.2 - 7.1 mg/dl). En POC varones <45 años de edad la CrS fue de 1.01 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en >45 años fue 0.7 mg/dl (rango 0.5 - 9 mg/dl). En la población masculina no obesa <45 años fue de 0.89 mg/dl (rango 0.5 - 3.1 mg/dl) y en las no obesas >45 años fue de 1.0 mg/dl (rango 3.2 - 7.1 mg/dl).

En cuanto a los niveles de colesterol, el promedio en las POC mujeres <45 años fue de 193.6 ± 53 mg/dl (rango 129 - 236 mg/dl) y, en >45 años, de 177.9 ± 51.4 mg/dl (rango 64 - 291 mg/dl). En mujeres no obesas <45 años el promedio de colesterol fue de 173.5 ± 48.2 mg/dl (rango 45 - 223 mg/dl) y, en >45 años, de 199.5 ± 49.4 mg/dl (rango 130 - 340 mg/dl). En POC varones <45 años el colesterol sérico promedio fue 163.5 ± 20.57 mg/dl (rango 139 - 189 mg/dl) y, en >45 años, de 183.1 ± 52.70 mg/dl (rango 81 - 268 mg/dl), mientras que en los no obesos <45 años el promedio fue 163.5 ± 52.66 mg/dl (rango 80 - 263 mg/dl) y, en >45 años, de 160.7 ± 39.00 mg/dl (rango 125 - 266 mg/dl). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos.

La hemoglobina en POC mujeres >45 años promedió 11.7 ± 2.5 g/dl (rango 6.3 - 13.1 g/dl) mientras que, en >45 años, fue 12.8 ± 2.3 g/dl (rango 8.6 - 15.1 g/dl). En mujeres no obesas <45 años se obtuvo un promedio de 10.6 ± 2.6 g/dl (rango 3.7 - 15.3 g/dl) y, en >45 años, de 11.9 ± 2.6 g/dl (rango 8.6 - 14.2 g/dl). Por otro lado, los POC varones <45 años tuvieron un promedio de hemoglobina de 12.9 ± 3.03 g/dl (rango 6.8 - 17.8 g/dl), mientras que en >45 años fue de 13.1 ± 2.5 g/dl (rango 7.5 - 19.9 g/dl); en hombres no obesos <45 años el promedio fue 10.6 ± 2.6 g/dl (rango 3.7 - 15.3 g/dl) y, en >45 años, de 11.9 ± 2.6 g/dl (rango 8.6 - 14.2 g/dl). Los niveles de hemoglobina correlacionaron inversamente con la elevación de la concentración de AUS, sobre todo en mujeres (p=0.007, correlación de rangos de Pearson, tabla 1). La hemoglobina también se relacionó con el IMC de manera directa, sobre todo en mujeres mayores de 45 años, sin llegar a ser significativa esta correlación (p=0.0556, datos no mostrados).

En POC mujeres <45 años el IMC fue, en promedio, de 29.9 ± 3.9 (rango 25.9 - 33.8), y en las >45 años fue de 30.6 ± 3.8 (rango 25.4 - 42.4), a diferencia de las no obesas <45 años, que presentaron IMC promedio de 21.8 ± 2.1 (rango 17.9-24.9) y en no obesas >45 años que fue de 22.2 ± 1.98 (rango 17.9 a 24.97). En POC varones <45 años se encontró un IMC promedio de 29.2 ± 3.8 (rango 26.2 - 32.4), y en los >45 años el promedio fue de 28.3 ± 3.8 (rango 25.04 - 32.7). Los varones no obesos <45 años tuvieron IMC promedio de 21.3 ± 2.1 (rango 17.9 - 24.9), y los >45 años de 22.2 ± 1.9 (rango 19.2 - 24.3).

En cuanto a los valores de AUS, en POC mujeres <45

años se encontró un promedio de 5.8 ± 1.7 (rango 2.2 - 10.8), y en >45 años de 4.7 ± 1.7 (rango 2.9 - 8.7). En no obesas <45 años el promedio de AUS fue de 4.8 ± 2.3 (rango 2.7 - 15.3) y en no obesas >45 años el AUS promedio fue de 4.4 ± 2.3 (rango 3.2 - 7.1). Los valores promedio de AUS en POC <45 años varones fueron de 6.9 ± 2.21 (rango 3.6 a 8.2). En POC hombres >45 años se obtuvo un promedio de 5.4 ± 1.07 (rango 2.8 a 6.6). En no obesos <45 años el promedio de AUS fue de 5.3 ± 2.19 (rango 2.9 a 8.2) y en no obesos >45 años el AUS promedio fue de 5.6 ± 2.67 (rango 1.3 a 10.1).

En general, se observa que los POC menores de 45 años de edad, presentaban niveles significativamente más elevados de AUS (6.24 ± 2.58 vs. 5.16 ± 2.08; X², two-tailed, p=0.0393) que los POC mayores de esa edad (figura 2). Como era de esperarse, esto fue más evidente entre varones; sin embargo, la diferencia no alcanzó significancia estadística entre sujetos sin obesidad (datos no mostrados).

Discusión

Se ha postulado que existe una asociación entre el exceso de peso y el cáncer. El exceso de peso es un factor tanto para el desarrollo como para el pronóstico de diferentes tipos de cáncer^{23,24} y se han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación²⁵. El riesgo relativo de cáncer asociado con el exceso de peso puede ser de 2-3.5²⁶.

El cáncer endometrial fue el primero en ser asociado a un exceso de peso²⁶ y Giovannucci²⁷ fue el primero en proponer que un IMC elevado, particularmente con "obesidad central", incrementa el riesgo de cáncer de colon, a través del efecto sobre la producción de insulina la que, junto con los IGFs, promueven el crecimiento de las células neoplásicas in vitro.

En humanos el ácido úrico es el principal producto final del metabolismo de las purinas; es filtrado en los riñones y subsecuentemente reabsorbido o excretado en el túbulo proximal bajo la acción de un transportador de urato²⁸. Un alto consumo de carnes y mariscos correlaciona directamente con la hiperuricemia (HU), mientras que el consumo de lácteos correlaciona inversamente con la HU²⁸.

La HU es asintomática y frecuentemente transitoria; la HU crónica se ha implicado en la patogénesis de muchas enfermedades como el cáncer^{6,20}. Existe una fuerte asociación entre las concentraciones de AUS y factores de riesgo establecidos para enfermedad CV, síndrome metabólico y cáncer, como los niveles de colesterol y triglicéridos y el IMC^{3,16}.

En cuanto a la asociación directa del ácido úrico con el cáncer ésta continúa en controversia. Las propiedades antioxidantes del ácido úrico pueden jugar un papel protector contra la carcinogénesis al prevenir la formación de radicales libres²⁹. Sin embargo, se ha demostrado una asociación entre altos niveles de AUS y la incidencia de cáncer en hombres³⁰. Se ha

demostrado también que el AUS incrementa significativamente el riesgo de la mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres^{20,31}. Kuo et al., sin embargo, reportaron una asociación negativa entre los niveles de AUS y la mortalidad cuando los niveles de AUS estaban entre 0.3 a 0.4 mmol/l (5 a 6.9 mg/dl)¹⁸. Estos autores sólo reportaron una asociación positiva con la mortalidad por cáncer digestivo, respiratorio e intra-torácico¹⁸. Nuestros pacientes con cáncer digestivo característicamente tuvieron IMC normal con AUS normal, lo que pudiera estar en relación con la alteración en la absorción.

Los efectos del AUS no sólo dependen de su concentración, sino que están asociados a factores metabólicos ambientales y genéticos³². Otros autores no han detectado una asociación significativa del cáncer con la concentración de AUS^{20,33} después de controlar factores confusores, por lo que ha propuesto que los niveles elevados de AUS pueden reflejar más bien un estilo de vida “no sano” con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer, más que como un factor de riesgo independiente o como una sustancia carcinogénica²⁰. Se ha visto que los niveles de AUS en la población general tienden a incrementarse, lo cual es debido a cambios en el estilo de vida³⁴. Los niveles aumentados de AUS pueden constituirse en un valioso marcador a largo plazo²⁰.

El AUS resultó más elevado en nuestros pacientes varones con cáncer como era de esperarse⁸, más la diferencia fue marcada a favor de no obesos (5.98 mg/dl vs. 4.64 mg/dl), lo que sugiere que la neoplasia per se, más que el estilo de vida del paciente con obesidad, está asociado a los niveles más altos de AUS, a pesar que el exceso de peso es factor de riesgo para ambos, el desarrollo de cáncer²³⁻²⁶ y el aumento de las concentraciones de AUS^{3,16}. Lo anterior también está apoyado por el hallazgo de niveles similares de AUS en pacientes obesos y no obesos mayores de 45 años, edad en la cual el cáncer resulta más frecuente, mientras que las concentraciones más elevadas de AUS fueron detectadas principalmente entre pacientes menores de 45 años y obesos (*figura 1*), en los cuales quizá tuvo un mayor efecto carcinogénico-metabólico el irregular estilo de vida de estos pacientes^{35,36}.

En otro estudio, los niveles elevados de AUS se asociaron con menor riesgo de mortalidad por cáncer en hombres de la población general³⁷; así mismo, se han asociado con una mayor sobrevida en cáncer de colon³⁸; esto sugiere que el AUS actúa como el principal antioxidante, eliminando los radicales libres y estabilizando al ácido ascórbico³⁸.

Cualquier lesión celular eleva el AUS, trayendo consigo un poderoso disparador de inflamación, los cristales de urato monosódico³⁵. El ácido úrico activa el complejo inflamasoma NLRP3/ASC/Caspasa-1 (NAC), lo que lleva a la conversión de pro-IL-1 β a su forma activa secretada³⁵. El ácido úrico liberado por células agónicas no participa en el evento citotóxico inicial, pero recluta neutrófilos con amplificación de la inflamación³⁹. Las mitocondrias disfuncionales neoplásicas a su vez activan el inflamasoma NAC, llevando a un incremento de las citocinas pro-inflamatorias promotoras de tumor³⁶.

Podría suceder que la medicina moderna quizá ha minimizado el papel crucial del ácido úrico en la patogénesis de varias enfermedades incluido las neoplásicas. Ahora se pone énfasis en su papel en la generación de estrés oxidativo mitocondrial³⁶ sobre todo en aspectos nutricionales.

Disminuyendo el AUS por bloqueo el receptor XOR (xantina-oxidoreductasa) se provoca el desarrollo de tumores⁴⁰. El XOR es una enzima ubicuita que cataliza la conversión de hipoxantina y xantina al ácido úrico. Se ha demostrado un incremento en su expresión en isquemia y en respuesta a niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias⁴¹.

En estudios metabólicos, se ha asociado la regulación del ácido úrico a tres diferentes agregados de metabolitos⁴²; además

de la conexión ya bien conocida con el metabolismo púrico, hay diferentes asociaciones con varios aminoácidos y hormonas esteroideas, con evidentes diferencias sexuales en 25 de los 38 metabolitos dentro de la red⁴². Dichos metabolitos mostraron dependencia a uricostáticos, que podrían representar nuevas vías y mecanismos moleculares regulatorios⁴².

Se deben descartar factores confusores subyacentes a desórdenes de comorbilidad que puedan ser responsables de una asociación entre los niveles de AUS y cáncer. Un incremento en el AUS ocurre como resultado del catabolismo púrico secundario a hipoxia tisular⁴³. Una vez excluidos los pacientes con falla renal crónica, los niveles elevados de AUS pueden estar verdaderamente asociados con el incremento en la producción de ácido úrico.

La HU está asociada con una mala evolución en pacientes con falla cardíaca sin enfermedad renal crónica, pero no lo está en aquellos con enfermedad renal crónica, sugiriendo que la HU puede predecir pobres resultados cuando está relacionada a una actividad incrementada de la XO, pero no por falla en la excreción renal de ácido úrico⁴⁴.

En nuestro estudio, los niveles de hemoglobina correlacionaron ($p=0.007$) inversamente con la elevación de la concentración de AUS, sobre todo en mujeres, independientemente del IMC. Para buscar una relación entre el AUS y la hemoglobina es necesario excluir cualquier interferencia del efecto de la obesidad. Aunque una relación entre el ácido úrico y la hemoglobina ha sido notada entre pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria⁴⁵, Acheson y O'Brien⁴⁶ fueron los primeros en reportar una correlación entre el AUS y los niveles de hemoglobina en la población general. Esta relación es directa y más prominente entre varones, contrario totalmente a nuestros hallazgos, una relación inversa y más prominente entre mujeres. Sin embargo, no existe profundización en la investigación sobre dicha relación en la literatura consultada.

Actualmente, el ácido úrico está bajo mucha investigación por los inmunólogos, ya que actúa como un DAMP (“damage-associated molecular pattern”)⁴⁷. Es posible que los “patrones moleculares asociados a lesión” (“damage-associated molecular patterns” o DAMPs) participen en la carcinogénesis en pacientes obesos con cáncer que son menores de 45 años de edad. Matzinger en 1994⁴⁸ desarrolló la hipótesis del peligro, en la cual propuso que las células presentadoras de antígenos (APCs por sus siglas en inglés) pueden detectar las señales endógenas liberadas por las células y tejidos dañados (señales que luego llamó “DAMPs”) para disparar una respuesta inmune en ausencia de “pathogen-associated molecular patterns” (PAMPs), por ejemplo, bajo condiciones de esterilidad, lo que se ha denominado inflamación estéril. Existen varias sustancias endógenas que son candidatos DAMPs, incluyendo al ácido úrico³⁹ y se piensa que estas sustancias son liberadas de las células lesionadas que median las respuestas inflamatorias en ausencia de PAMPs.

El ácido úrico liberado por las células muertas induce inflamación por lo que es una señal endógena de peligro no redundante que regula la inflamación estéril in vivo³⁹. Cualquier muerte celular o lesión tisular puede inmediatamente elevar los niveles por arriba de los requeridos para precipitación (70 $\mu\text{g}/\text{ml}$), trayendo consigo un poderoso disparador de inflamación, los cristales de urato monosódico⁴⁹. Se ha reportado que el ácido úrico activa el complejo inflamasoma NLRP3/ASC/caspasa-1, lo que lleva a la conversión de pro-IL-1 β en su forma activa secretada⁴⁹. Las mitocondrias disfuncionales en las células neoplásicas activan el inflamasoma NLRP3, llevando a un incremento de las citocinas pro-inflamatorias promotoras de tumor⁵⁰. El ácido úrico no participa en el evento citotóxico agudo inicial; los neutrófilos acuden al llamado del ácido úrico liberado por las células agónicas, llevando a una inflamación

amplificada⁵¹. Ha sido también demostrado que el ácido úrico promueve el rechazo inmune del tumor⁵², favorece la respuesta inmune de células T a antígenos⁵³, y juega un importante papel en una inmunidad adaptativa⁵⁴.

El hecho que la proporción de varones obesos 77.8% con melanoma (y cáncer de piel no melanoma) fue más elevada en nuestro estudio y como el melanoma característicamente tiene una estrecha relación con el sistema inmune, puede estar sucediendo que en casos con inflamación crónica como sucede en la obesidad, en los individuos varones que característicamente se encuentran más expuestos a carcinogénicos ambientales (irradiación solar) la respuesta inmune contra el cáncer esté disminuida, resultando en el desarrollo de una neoplasia cutánea agresiva.

Conclusiones

Un AUS más elevado en varones con cáncer, marcadamente a favor de no obesos, sugiere que la neoplasia per se, más que el estilo de vida, se asocia a estos niveles altos. Los pacientes con cáncer digestivo característicamente se relacionaron a IMC normal y AUS normal, lo que puede estar en relación con alteración de la absorción. La significativa correlación inversa de la hemoglobina con el AUS en mujeres con cáncer, independiente del IMC, debe ser investigada.

Bibliografía

1. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010; 49: 2010-2015.
2. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, Shirakura T, et al. Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. *J Biol Chem*. 2013; 288:27138-27149.
3. Koenig W, Meisinger C. Uric acid, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases: Fueling the common soil hypothesis? *Clinical Chemistry*. 2008; 54:231-233.
4. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007; 120:442-447.
5. Wu L, Wu JT. Serum uric acid is a marker of inflammation and a marker predicting the risk of developing CVD, stroke, renal failure and cancer. *J Biomed Lab Sci*. 2008; 20:1-2.
6. Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11:185-191.
7. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 57:816-821.
8. Guerciolini R, Szumlanski C, Weinshilboum RM. Human liver xanthine oxidase: Nature and extent of individual variation. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 1991; 50:663-672.
9. Nongonierna AB, Fitzgerald RJ. Tryptophan containing milk protein-derived dipeptides inhibit xanthine oxidase. *Peptides*. 2012; 37: 263-272.
10. Albrecht E, Waldenberger M, Krumsiek J, Evans AM, Jeratsch U, Breier M, Adamski J, Koenig W, Zellinger S, Fuchs C, Klopp N, et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics* 2014; 10:141-151.
11. Wu W, Dnyanmote AV, Nigam SK. Remote communication through solute carriers and ATP binding cassette drug transporter pathways: an update on the remote sensing and signaling hypothesis. *Mol Pharmacol*. 2011; 79: 795-805.
12. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:6858-6862.
13. Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-Borne Biomarkers of Mortality Risk: Systematic Review of Cohort Studies. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):e0127550. 1/23.
14. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men—A prospective cohort study. *Arch Internal Med*. 2004; 164(14):1546-1551.
15. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125(2):232-239.
16. Wu CK, Chang MH, Lin JW, Caffrey JL, Lin YS. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis*. 2011; 216:226-36.
17. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993; 14:615-631.
18. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:127-134.
19. Fini MA, Elias A, Johnson RJ et al. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clin Transl Med*. 2012; 1:1-16.
20. Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, Oberaigner W, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control*. 2007;

18:1021-1029.

21. Petersson B, Trell E. Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men: relation to death from cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 287:7-9.
22. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauserbraun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:2407-2413.
23. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev*. 2006; 7: 333-340.
24. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 901-909.
25. Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, Eichholzer M, Probst-Hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer. *Swiss Med Wkly*. 2007; 137: 50-56.
26. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 579-591.
27. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett W. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*. 1995; 122:327-334.
28. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:283-289.
29. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:6858-6862.
30. Strasak AM, Lang S, Kneib T, Brant LJ, Klenk J, Hilbe W, Oberaigner W, et al. Use of penalized splines in extended Cox-type additive hazard regression to flexibly estimate the effect of time-varying serum uric acid on risk of cancer incidence: A prospective, population-based study in 78,850 men. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(1):15-24.
31. Edlinger M, Nagel G, Hilbe W et al. Associations of serum uric acid and gamma-glutamyltransferase with cancer in the Vorarlberg health monitoring and promotion programme (VHM&PP)—a short review. *Mag Eur Med Oncol*. 2011; 4: 50-54.
32. Alvarez-Lario B, Macarron-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM*. 2011; 104:1015-1024.
33. Kolonel LN, Yoshizawa C, Nomura AMY, Stemmermann GN. Relationship of serum uric acid to cancer occurrence in a prospective male cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3:225-228.
34. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011; 31:410-419.
35. Shi Y. Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010; 120(6):1809-1811.
36. Lanaspa MA, Sánchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012; 287:40732-40744.
37. Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes Control*. 2014; 25:1075-1080.
38. Dziaman T, Banaszkiwicz Z, Roszkowski K, et al. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 10:1002.
39. Kono H, Chen C-J, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1939-1949.
40. Kim AW, Batus M, Myint R et al. Prognostic value of xanthine oxidoreductase expression in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;71:186-190.
41. Jasim NA, Mehdi WA. Correlation Between E3 SUMO-Protein Ligase NSE2 (NSMCE2) with 5'-nucleotidase, XOR, Uric acid and Total protein in Patients with Atherosclerosis. *Adv in Nat Appl Sci*. 2015; 9(2): 67-75.
42. Albrecht E, Waldenberger M, Krumsiek J, Evans AM, Jeratsch U, Breier M, Adamski J, Koenig W, Zeilinger S, Fuchs C, Klopp N, et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics*. 2014; 10: 141-151.
43. Elsayed NM, Nakashima JM, Poslethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 302: 228-232.
44. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, Sanders PW, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J*. 2011; 32:712-720.
45. Lewis JG, Gardner JE. The relation of serum uric acid to haemoglobin level in patients with cardiac and respiratory disease. *J Clin Pathol*. 1960; 13:502-505.
46. Acheson RM, O'Brien WM. Dependence of serum-uric-acid on haemoglobin and other factors in the general population. *Lancet*. 1966; 2:777-778.
47. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol. Rev* 2011; 241: 77-88.
48. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994; 12: 991-1045.
49. Shi Y. Caught red-handed: uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010; 120 (6): 1809-1811.
50. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012; 287: 40732-40744.
51. Kono H, Chen C-J, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010; 120(6): 1939-1949.
52. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Uric acid promotes tumor immune rejection. *Cancer Res*. 2004; 64: 5059-5062.
53. Ma XJ, Tian DY, Xu D, Yang DF, Zhu HF, Liang ZH, et al. Uric acid enhances T cell immune responses to hepatitis B surface antigen-pulsed-dendritic cells in mice. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 1060-1066.
54. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008; 205: 869-882.