

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE TACUBA DEL I.S.S.S.T.E

“ El Ácido úrico como marcador de los diferentes tipos de Neoplasia ”

TESIS

Que para obtener el grado de :
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

Presenta el :

DR. JUAN MANUEL SAUCEDO TORRES

ASESOR DE LA TESIS :
DR. LUIS ROMERO GALLEGOS



ISSSTE

México , D.F.

2005

m348535



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**HOSPITAL GENERAL DE TACUBA
I.S.S.S.T.E**

“ El Ácido úrico como marcador de los diferentes tipos de Neoplasia”

Autor de la Tesis :

Dr. Juan Manuel Saucedo Torres
Residente de 4º. Año de la Especialidad de Medicina Interna
Jefe de Médicos Residentes del Hospital General de Tacuba

Asesor de la Tesis :

Dr. Luis Romero Gallegos
Médico Internista , Adscrito al Servicio de Medicina Interna
de la Unidad Hospitalaria

AUTORIZACIONES

Vo.Bo.

Rosalinda Carreño Hernández
Dra. Rosalinda Carreño Hernández
Directora del Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.

Vo.Bo.

Jesús Cruz Santos
Dr. Jesús Cruz Santos
Coordinador de la División de Enseñanza e Investigación
del Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.

Vo.Bo.

Enrique Rodrigo Jiménez
Dr. Enrique Rodrigo Jiménez
Coordinador de la División de Medicina Interna y
Profesor Titular del Curso de Postgrado en Medicina Interna
del Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.

Vo.Bo.

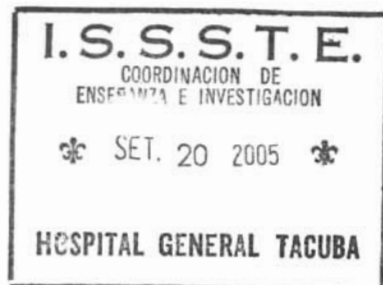
Ana Patricia Macías Belman
Dra. Ana Patricia Macías Belman
Profesora Adjunta del Curso de Especialización y
Jefe del Servicio de Medicina Interna
del Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.

Vo.Bo.

Luis Romero Gallegos
Dr. Luis Romero Gallegos
Asesor de la Tesis y
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
del Hospital General de Tacuba del I.S.S.S.T.E.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DEDICADA A :

MI BUEN DIOS

Principio y Fin del tiempo y del cosmos ,
porque con su Palabra siempre eterna y viva
me sostuvo en los momentos difíciles de esta
Etapa dé mi vida enseñándome a aprovecharla
como un período de superación personal
rodeándome de valiosas amistades y de sabios consejos
para que sea capaz de prodigar amor
a través de la noble profesión médica
en este mundo sufriente y en mi caminar diario.

A LOS DOS TESOROS QUE DIOS ME CONCEDIO COMO MADRES :

Francisca y Socorro

Por enseñarme a recibir la vida como un
hermoso regalo de Dios
Y con su ejemplo darme la visión renovadora
y serena , amable y optimista de la realidad
Por ser mi mejor ejemplo de entrega generosa
y mi mejor escuela para enfrentar los desafíos
y sufrimientos de la vida.

A MI HERMANO

Porque en este mundo violento me muestra cómo
ser un constructor de la paz
- Y en medio de los egoísmos de nuestro aquí y ahora
me recuerda
lo que significa el servicio fraterno
y que el mayor mérito consiste en cultivar las mejores
virtudes

AGRADECIMIENTOS :

A DIOS

¡ Gracias Señor , Dueño del tiempo y de la vida !
Por impregnar de eternidad mi diario existir
¡ Mi mayor riqueza eres Tú !

A MI FAMILIA

¡Gracias por los momentos sacrificados
al aceptar la exigencia de mi profesión!
¡Gracias por su ayuda efectiva y el cobijo
de su presencia siempre cercana!

A MIS PROFESORES DE LA ESPECIALIDAD

¡Gracias!
Por todas sus enseñanzas y experiencias compartidas
que me han mostrado cómo Dios ha puesto el trabajo
como centinela de la virtud.
¡Gracias por ofrecerme no sólo su saber
sino también su amistad sincera!

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

Por la aceptación de mi persona con sus fragilidades
y con sus aciertos y capacidades.
Por ayudarme a creer cada vez más en el
valor de la amistad y la solidaridad
Por las inolvidables lecciones sobre :
El amor , la honestidad , el servicio , la tolerancia
y la sencillez
Por permitirme servirles como líder y aceptarme como tal
¡Gracias! ... ¡Amigos , muchas gracias!

INDICE :

1.1 RESUMEN (SUMMARY)	1
1.1.1 Palabras Clave (Key words)	1
1.2 INTRODUCCION	3
1.2.1 Antecedentes y marco contextual	3
1.2.2 Importancia del estudio	7
1.2.3 Objetivos del estudio	8
1.3 MATERIALES Y METODOS	
1.3.1 Tipo de estudio , criterios de inclusión , eliminación y exclusión	9
1.3.2 Recopilación , Organización y Procesamiento de la información	9
1.3.3 Análisis Estadístico	10
1.4 RESULTADOS	10
1.5 DISCUSION	15
1.6 CONCLUSION	18
1.7 BIBLIOGRAFIA	18
1.8 ANEXOS	21

EL ACIDO URICO COMO MARCADOR DE LOS DIFERENTES TIPOS DE NEOPLASIA

Dr. Saucedo Torres Juan Manuel () Dr. Luis Romero Gallegos (&)*

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue comprobar la sensibilidad y especificidad del ácido úrico como marcador de neoplasia y determinar en que tipo de neoplasias existe mayor tendencia a la hiperuricemia, en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna, independientemente de su causa y con reporte de hiperuricemia.

El diseño fue retrospectivo, abierto, observacional y de aplicación clínica básica durante el período de enero del 2004 a febrero del 2005 en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Tacuba ISSSTE .

Se revisó un total de 274 expedientes de pacientes con posibilidad de hiperuricemia por el tipo de patología de ingreso al servicio. Se identificaron aquellos pacientes con hiperuricemia registrada al menos en una ocasión, correlacionándola con la patología de base, los medicamentos y toxicomanías asociadas.

De los 274 expedientes revisados , sólo 100 correspondían a pacientes con hiperuricemia , de los cuales 46 fueron de pacientes con neoplasia asociada y en 54 se encontró que la alteración metabólica correspondía a otras causas . La edad promedio de los pacientes fue de 65.6 años y las 5 neoplasias más fuertemente asociadas a hiperuricemia fueron :

Cáncer broncogénico (15.21 %) , Cáncer hepático (13.04 %) , Leucemias (10.6%) , Linfomas no Hodgkin (8.6 %) , Neoplasias del SNC (6.52%) . Las neoplasias en que se registró mayor nivel de hiperuricemia fueron Cáncer Laringeo de células escamosas , Cáncer Broncogénico , Cáncer Cervicouterino y de Ovario.

Un 58.68 % de los pacientes con neoplasia tuvieron antecedentes de toxicomanías como etilismo y tabaquismo crónicos y un 78.82 % de la población, recibieron fármacos que causan hiperuricemia. Se encontró a diferencia de otros estudios , que las malignidades hematológicas , que con mayor frecuencia se asocian a alteraciones del ácido úrico, son rebasadas ahora por neoplasias sólidas y altamente progresivas como el Cáncer Pulmonar y Hepático.

Se pudo establecer que la sensibilidad de la hiperuricemia para neoplasia es de un 46 % , con una especificidad del 97% .

Dentro de las causas no neoplásicas vinculadas a hiperuricemia en orden de frecuencia están la cardiopatía isquémica , la insuficiencia renal crónica , las enfermedades reumatológicas y el hipotiroidismo.

Se concluye que , la hiperuricemia y su fatal complicación (el Síndrome de Lisis Tumoral) y la nefropatía aguda , están asociados a neoplasias agudas hematopoyéticas , al Cáncer broncogénico y de hígado y que pueden prevenirse y sospecharse en todo aquel paciente con esta alteración metabólica de causa no atribuible a otra patología . Por lo tanto es un marcador confiable con alta especificidad para neoplasias malignas.

Palabras clave : Acido úrico, Hiperuricemia, Neoplasia, radicales libres , estrés oxidativo , Síndrome de Lisis Tumoral .

SUMMARY

The objective of this work was to verify the sensitivity and specificity of uric acid like marker of neoplasia and to determine in that type of neoplasia exists greater tendency to hyperuricemia, in patients hospitalized in the service of internal medicine, independently of its cause and with report of hyperuricemia.

The design retrospective, was opened, observational and of basic clinical application during the period of January of the 2004 to February of the 2005 in the service of Internal Medicine of the General Hospital of Tacuba ISSSTE. A total of 274 files of patients with possibility of hyperuricemia by the type of pathology of entrance to the service was reviewed. Those patients with hyperuricemia registered at least in an occasion identified themselves, correlating it with the base pathology, the medicines and drug addictions associated.

Of the 274 reviewed files, only 100 corresponded to patients with hyperuricemia, of which 46 were of patients with neoplasia associated and in 54 it was that the metabolic alteration corresponded to other causes. The age average of the patients was of 65.6 the 5 years and neoplasia more strongly associated to hyperuricemia were bronchogenic Cancer (15.21 %), liver Cancer (13.04 %), Leukemia (10.6%), non-Hodgkin Lymphoma (8.6 %), Neoplasia of the Central Nervous System (6.52%). Neoplasias in which it was registered greater level of hyperuricemia was Laryngeal Cancer of escamosas cells, Bronchogenic Cancer, Cervical Cancer and Ovarian Cancer.

58.68 % of the patients with neoplasia had antecedents of drug addictions like chronic alcoholism and tobaccoism and 78,82 % of the population, received drugs that cause hyperuricemia. One was unlike other studies, that the hematologic malignances, that most frequently are associated to alterations of uric acid, are exceeded now by neoplasias solid and highly progressive like the Lung Cancer and Liver Cáncer..

It was possible to be established that the sensitivity of hyperuricemia for neoplasia is of 46 %, with a specificity of 97%.

Within the tie nonneoplásicas causes to hyperuricemia in frequency order they are the ischaemic cardiopathy, the chronic renal failure, the rheumatologic diseases and the hypothyroidism.

In conclusion : hyperuricemia and his fatal complication (Tumor Lysis Syndrome) associated to acute renal failure, has relationship to acute haematopoyetic neoplasia, bronchogénic and liver Cancer and they can be prevent and suspected in all patient with this metabolic alteration of non attributable cause to another pathology. Therefore it is a reliable marker with high specificity for neoplasias you vitiate.

Key words : Uric Acid, Hyperuricemia, Neoplasia, free radicals, oxidative stress, Tumor Lysis Syndrome

() Residente de 4o. año de la especialización en Medicina Interna, del Hospital General de Tacuba del ISSSTE (&) Médico Internista, Asesor del Protocolo y Adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Tacuba del ISSSTE*

INTRODUCCION

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata de un ácido débil y los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predominan en el plasma , líquido extracelular y líquido sinovial , de manera que aproximadamente el 98 % de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico , en presencia de un pH de 7.4 .

El plasma se encuentra saturado con urato monosódico en una concentración de 415 mmol/l (6.8 mg/dl) a 37°C , por lo tanto , ante concentraciones superiores el plasma se encuentra sobresaturado de uratos y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato .^{1,2}

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su desintegración tienen lugar en todos los tejidos , el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo hígado e intestino delgado . La cantidad de uratos corporales, es el resultado neto obtenido entre la cantidad producida y la cantidad excretada . La síntesis de uratos varía en función del contenido de purina en la dieta y de las velocidades de biosíntesis, degradación y ahorro de purinas .³

La hiperuricemia se define como una concentración superior a 7 mg/dl (0.42 mmol/l). Se acepta como normal una concentración sanguínea de ácido úrico entre 4 y 6 mg/dl (promedio 0.24 mmol/l) .

Los niveles normales de uricemia dependen del sexo y también de la edad, en edades prepuberales, hombres y mujeres tienen niveles bajos de uricemia ,al llegar a la pubertad, en los hombres los niveles de uricemia suben al nivel que mantendrán a lo largo de la vida , por ello la posibilidad de hiperuricemia comienza a raíz de la pubertad.

Los niveles de uricemia en la mujer se elevan nuevamente al llegar la menopausia y esencialmente existen dos razones para que aumenten los niveles de uricemia :

- el aumento en la cantidad de ácido úrico producido por el organismo
- La disminución de la excreción renal

Coexistiendo ambos mecanismos en algunas ocasiones.

El aumento de la producción de ácido úrico se debe bien a una mayor cantidad de purinas ingeridas o a un aumento de las purinas endógenas catabolizadas como ocurre en el curso de algunas neoplasias o como consecuencia de su tratamiento. También ocurre en relación a enfermedades linfó y mieloproliferativas y anemias hemolíticas. La ingesta de alcohol puede contribuir a la hiperuricemia al promover el catabolismo de nucleótidos de adenina.⁴

Los defectos enzimáticos en las vías metabólicas aumentan el ácido úrico.

El ácido úrico es filtrado para ser en gran parte reabsorbido en el túbulo proximal, por lo que la causa más común (alrededor del 90%) de hiperuricemia resulta de una disminución en la aclaramiento renal de ácido úrico .

En las neoplasias el ácido úrico elevado se debe a la degradación acelerada de los nucleótidos de purina por ejemplo en condiciones de intercambio celular rápido, proliferación y muerte celular . Los ácidos nucleicos liberados de las células neoplásicas se hidrolizan mediante la activación secuencial de nucleasas y fosfodiesterasas hasta formar monofosfatos , bases y uratos . ^{5, 21, 27}

Cuando la cantidad elevada de ácido úrico supera la capacidad de filtración de los riñones, origina la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales y provoca insuficiencia renal aguda que perpetúa la alteración metabólica de la hiperuricemia y convierte este proceso en un ciclo vicioso y de importante morbilidad ya que los niveles elevados de nitrógeno ureico séricos junto con la insuficiencia renal aguda pueden también ocasionar arritmias, pericarditis, disfunción plaquetaria e inmunodepresión ,entre otras . ^{13,19}

Se sabe que las neoplasias pueden producir sintomatología clínica por tres mecanismos: por efectos debidos a la invasión o compresión de tejidos normales; por liberación de citocinas ,hormonas y otras sustancias biológicamente activas y relacionadas con el estrés oxidativo que se genera en el organismo primeramente a un nivel local y posteriormente a un nivel sistémico ^{4,33} y por último por efectos psicológicos generados en el paciente .

En relación al estrés oxidativo podemos decir que es el proceso de oxidación de los diferentes componentes de la célula, mediado por especies reactivas derivadas del oxígeno, denominadas radicales libres. Este proceso produce daño celular y ha sido asociado a procesos fisiológicos como el envejecimiento y también a diferentes patologías como aterosclerosis, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, y otras. El daño oxidativo depende del balance entre la generación de radicales libres y el sistema antioxidante del organismo. Este último se divide en el sistema enzimático, constituido por enzimas tales como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GSHpx) y el sistema no-enzimático, constituido principalmente por la vitamina E (alfa-tocoferol), ácido ascórbico, carotenoides (β -caroteno y licopeno), albúmina, ácido úrico, bilirrubina y otros . ^{6,7, 8, 9, 33}

Entonces varios agonistas, en condiciones patológicas (por ejemplo un cáncer, o aterosclerosis y cardiopatía isquémica) o en intervenciones terapéuticas (Ej. La quimioterapia) pueden modular la expresión y la función de enzimas antioxidantes incluyendo al NADH, a la sintetasa del óxido nítrico endotelial, a la xantina

oxidasa, la mieloperoxidasa, la superóxido dismutasa , las catalasas , la reductasa de tioredoxin y la glutatión peroxidasa

Y así se producen moléculas biológicamente activas que influyen en los múltiples sistemas enzimáticos que usan diferentes sustratos y cuya fuente de electrones es capaz de producir a su vez una variedad de radicales libres como el superóxido , el peróxido de hidrógeno, el peróxido nítrico, el hipoclorito y radicales lipídicos que contribuyen a la lesión tisular, cuyo mejor ejemplo se tiene a nivel endotelial en los padecimientos cardiovasculares.^{2, 8, 9, 33}

Habrá que recordar que purinas y pirimidinas fisiológicamente provienen de los ácidos nucleicos de la dieta; sin embargo en situaciones de estrés oxidativo , la lisis celular conlleva a una mayor formación de ellas en el hígado a partir de los nucleótidos liberados, así las pirimidinas son catabolizadas hasta CO₂ y NH₃ y las purinas son convertidas en ácido úrico por síntesis directa a partir del 5 fosforribosilpirofosfato (5 FRPF) y de la glutamina.³

En este contexto la Xantina oxidasa, cataliza la oxidación de la Xantina y la Hipoxantina durante el metabolismo de las purinas y estas enzimas reducen el Oxígeno e inducen a la formación de Superóxido y Peróxido de Hidrógeno. La Xantina oxidasa entonces es capaz de producir una gran cantidad de radicales libres en condiciones patológicas.

Por eso el Alopurinol al inhibir a la Xantina oxidasa y al suprimir con ello la generación de radicales libres , se puede emplear para disminuir el estrés oxidativo que sufren pacientes diabéticos , con hiperuricemia o hipercolesterolemia.³³

Se ha visto que las concentraciones plasmáticas de alfa tocoferol y uratos (ambos son dos antioxidantes) están relacionados con los diferentes tipos de cáncer , pero principalmente con las neoplasias de glándula mamaria y gastrointestinales , sin embargo hay una mayor relación con el alfa tocoferol . Sin embargo no se descarta la posibilidad de que el ácido úrico sea un posible indicador del grado de neoplasia, ya que éste se relaciona con un papel de defensa celular en los procesos malignos¹⁰

Ahora bien la capacidad antioxidante del ácido úrico así como de otros nutrientes endógenos como la lactoferrina , la criptoxantina , los beta carotenos , el alfa tocoferol y el ácido ascórbico entre otros , depende del sitio de localización del proceso patológico y de la capacidad de éste para generar radicales libres y no tanto de su función en medio acuoso o lipídico de los compartimentos del organismo , principalmente a nivel plasmático .^{11, 12}

Con frecuencia diversas neoplasias cursan con hiperuricemia , pero ésta es más evidente y está fuertemente relacionada con aquellas que desencadenan el Síndrome de Lisis Tumoral. .

El Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) ocurre en tumores que tienen una fracción de crecimiento muy rápida y que son altamente sensibles a quimioterapia. Su mayor incidencia ocurre en neoplasias de estirpe hematopoyética, como en los linfomas de tipo Burkitt, en el síndrome de leucemia – linfoma y en las leucemias linfoides de células T. Ocurre también en ciertos tumores sólidos cuyas células tienen una velocidad de crecimiento alta, como el caso de neuroblastoma.²⁷

El SLT es un desbalance metabólico que ocurre como consecuencia de la ruptura celular y liberación de potasio, fósforo y ácido úrico en cantidades que exceden la capacidad excretora del riñón. El SLT puede complicarse con hipocalcemia y con falla renal.

Puede ocurrir de manera espontánea, incluso antes del inicio del tratamiento, en casos como lo anteriormente mencionados, en los cuales el alto recambio celular produce lisis de las células tumorales, y el paciente llega con evidencias de SLT desde el momento mismo del diagnóstico. Puede ocurrir también dentro de los primeros días del tratamiento, en el momento en que la quimioterapia empieza a ejercer su efecto citolítico.

Antes de que se comprendiera la fisiopatología de la lisis tumoral, los pacientes con leucemia o linfomas fallecían por causas ya no solo del cáncer, si no por el grave desequilibrio metabólico que conlleva este síndrome. La elevación del ácido úrico ocurre a consecuencia de la ruptura de ácidos nucleicos. El ácido úrico tiene un pka de 5.4 y se mantiene monovalente y soluble al pH fisiológico. El ácido úrico puede precipitarse en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón, situación que es facilitada por la acidocis atribuible al ácido láctico que se libera durante la lisis tumoral.^{13, 27}

Este síndrome también causa otras alteraciones electrolíticas ya que cuando las células tumorales se rompen, liberan fosfato y potasio. La liberación masiva de fosfatos, rompe el equilibrio calcio-fósforo, de tal manera que la hiperfosfatemia trae como consecuencia una hipocalcemia, con precipitación de fosfato de calcio en la microvasculatura.

La hipercalemia puede deberse a la liberación de potasio por los blastos que se lisan, y además puede empeorarse o ser consecuencia de la falla renal. La hipercalemia puede causar arritmias ventriculares e, incluso, la muerte del paciente.

En pacientes con linfoma de Burkitt, además de todo el desbalance metabólico producido por la lisis tumoral, se añade el elemento obstructivo que produce la

masa, la disminución del retorno venoso, y la posibilidad de infiltración renal por parte del tumor.^{13, 14}

Se ha visto que en las malignidades hematológicas como leucemia linfoblástica aguda, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma no Hodgkin, los desórdenes de las células plasmáticas como el Mieloma múltiple y la amiloidosis y otros síndromes mielodisplásicos, la hiperuricemia y el SLT se asocia a altos grados de severidad o de estadiaje.²¹ Por ejemplo se ha reportado que un paciente con neoplasia de estadio avanzado, al momento de su admisión puede cursar con hiperuricemia promedio de 6.5 a 7 mg/dl y durante la terapéutica, incrementar drásticamente las cifras de ácido úrico hasta 30 mg/dl.^{22,23,24,26}

También hay tumores sólidos reportados con alta relación al SLT como cáncer de mama, cáncer testicular, meduloblastoma, carcinoma de la célula de Merkel, carcinoma broncogénico de células pequeñas y no pequeñas, melanoma, coriocarcinoma, carcinoma hepatocelular, cáncer vulvar y colorectal, neuroblastoma y teratomas.^{24,26}

El SLT puede presentarse en pacientes con quimioterapia para alto grado de Linfoma No Hodgkin así como de Leucemia aguda o Linfoma de Burkitt (Bocia et. al. 1985) Carcinoma metastático de mama (Cech et. al. 1986; Barton 1989) Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (Vogelzang, et. al, 1983) Seminoma (Barton, 1989) Meduloblastoma metastático (Tomlinson y Solberg,1984) y Carcinoma de célula de Merckell (Dirix, et. al. 1991)^{22,24,25,27, 28,29 y 30}

Y puede ocurrir en pacientes tratados con corticoesteroides y sin quimioterapia (Sparano 1990) terapia hormonal (Cech et. al. 1986) y citocinas (Fer et.al.1984). Pero mientras no se reciba quimioterapia el tiempo para presentar el SLT puede extenderse.^{23,29,31}

Así entonces, el SLT y sus anomalías metabólicas pueden ocurrir durante el tratamiento de cualquier cáncer, y raramente en forma espontánea en un paciente con patología maligna no tratada específicamente. Y por lo anteriormente comentado, podríamos decir que sus datos cardinales son la hiperuricemia hipercalemia, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia.

Ahora bien la importancia de este estudio radica en que hay investigaciones sobre el papel y la concentración de los diferentes antioxidantes como el retinol, el alfa o gamma tocoferol que de acuerdo a su nivel plasmático pueden ser marcadores útiles para el estadiaje de tumores, como puede suceder con el Cáncer Laríngeo, en el cual muestran una fuerte relación¹⁵. Sin embargo en la literatura médica aún no hay suficientes estudios que correlacionen las concentraciones plasmáticas del ácido úrico con las diferentes neoplasias que afectan a la población usuaria de los servicios de medicina interna.

Se menciona que los radicales libres están implicados en muchas enfermedades tales como aterosclerosis, enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide y en numerosas neoplasias.^{2,8} , pero aún no se ha definido el valor diagnóstico y pronóstico del ácido úrico en estas patologías.

En reumatología por ejemplo, se ha estudiado la reacción del ácido úrico con estos radicales libres (hidroxilo e hipoclorito) que resulta en la producción de alantoína y entonces se ha considerado útil considerar como marcador pronóstico, los niveles séricos de alantoína y los productos de oxidación del ácido úrico , ya que éstos están fuertemente vinculados con la producción de radicales libres en artritis reumatoide por ejemplo .¹⁶

Para entender cómo el ácido úrico puede ser un valioso marcador tumoral y pronóstico de la actividad neoplásica , consideramos conveniente mencionar que recientes estudios han demostrado que una elevación sérica del ácido úrico esta asociada a la circulación de los mediadores del proceso inflamatorio y a una variedad de condiciones, incluyendo alteraciones hemodinámicas como la Insuficiencia Cardíaca. De esta manera, el ácido úrico induce mediadores como el la cinasa extracelular (ERK) la protein cinasa activadora de mitógeno (MAPK) la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento de derivado de plaquetas (PDGF).³⁸

Por lo tanto las variadas observaciones bioquímicas y biomoleculares actuales , sostienen la hipótesis que el ácido úrico esta directamente relacionado con efectos pro-inflamatorios que explicarían su alta relación con otros procesos patológicos , aparte de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular , como los procesos malignos o neoplásicos en donde se presumiría que el ácido úrico elevado sería un dato de defensa celular ante el estrés oxidativo al regular en forma paralela mediadores de la inflamación como el Factor de Necrosis Tumoral alfa , la interleucina beta y el MCP-1 en un lapso de 24 horas a partir de iniciarse la lesión celular o tisular como ocurre cuando hay evidencia de citotoxicidad por la Lactato Deshidrogenasa (DHL).³⁸

En este contexto, nosotros planteamos la conveniencia de medir y comparar los niveles séricos del ácido úrico, con las diferentes neoplasias de los pacientes de medicina interna, para determinar si el ácido úrico es un marcador pronóstico ya que el nivel de agresividad y estadiaje del tumor puede estar directamente relacionado con los niveles séricos de éste, en virtud de que su producción anómala es consecuencia directa del grado de degradación de nucleótidos de purina y ácidos nucleicos por las mismas células neoplásicas , del estrés oxidativo generado por el mismo proceso neoplásico y de las consecuencias clínicas en diferentes órganos y sistemas de la economía como el renal .^{18, 27, 33}

Por consiguiente, se ha propuesto que los elevados niveles séricos de lactato y de la lactato deshidrogenasa (DHL) pueden ser factores predictivos o de riesgo para desarrollar SLT (Síndrome de Lisis Tumoral) en pacientes con malignidades hematopoyéticas y no hematopoyéticas y se piensa que una elevación importante de los niveles séricos de uratos independientemente de su función renal pueden ser indicativos de presentación súbita y progresiva del SLT ²⁷

Dado lo anterior consideramos que como la cuantificación del ácido úrico es un estudio de bajo costo y de fácil determinación en cualquier medio hospitalario o de fácil acceso para el personal médico y los pacientes , su determinación ayudará a un diagnóstico temprano y disminuirá los costos de estudios más sofisticados y así también el riesgo de complicaciones intrahospitalarias , reduciendo los días de estancia de los pacientes con el consiguiente beneficio y ahorro de recursos económicos y de personal en las instituciones de salud.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período de enero del 2004 a marzo del 2005 , se realizó un estudio retrospectivo abierto , observacional y de aplicación clínica en el servicio de medicina interna del Hospital General de Tacuba del ISSSTE , mediante la revisión de expedientes de pacientes con posibilidad para presentar hiperuricemia por el tipo de patología de ingreso al servicio .

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años de edad, con reporte por laboratorio de hiperuricemia en por lo menos una ocasión, que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna de la unidad hospitalaria, independientemente de su causa y en el período señalado para el estudio.

Los criterios de exclusión y eliminación: todos aquellos pacientes con hiperuricemia comprobada y que era secundaria a otro tipo de patología no neoplásica ; pacientes cuyo expediente se extravió o se encontró incompleto y no permitió la corroboración de la información en este documento legal , o bien que carecieron de diagnóstico al final del estudio y/o fallecieron durante el estudio sin diagnóstico definitivo.

Se procedió a realizar la búsqueda de expedientes a partir de los censos o registros diarios de pacientes hospitalizados en medicina interna en el período especificado y de acuerdo a la asociación reportada en la literatura médica , entre la patología de base del paciente y los niveles séricos de ácido úrico , se elaboró una relación o listado de expedientes a buscar en el archivo clínico del hospital.

Posteriormente se identificaron solamente a aquellos que tuvieron hiperuricemia y se procedió con cada uno de ellos a registrar los datos señalados en la Tabla I.

Tabla I . Cédula de Recopilación de datos para pacientes estudiados

Nombre del Paciente :				
Número de Expediente :				
Edad	Sexo	Dx. Principal de Ingreso	Tipo de Neoplasia Diagnósticada	Patologías asociadas o APP
Niveles de Acido Úrico (al ingreso)		En su evolución		
Tabaquismo () Alcoholismo () Obesidad () Dislipidemia () Medicamentos hiperuricemiantes _____ Estudio Histopatológico o Dx . Definitivo _____ Destino del paciente () 3er. nivel () Consulta Externa () Defunción () Otro ()				

Los datos fueron organizados y analizados a través de un gran concentrado o sábana matriz de información y sometidos a análisis estadístico mediante el programa SPSS versión , la sensibilidad y especificidad como indicadores independientes de la eficiencia con la cual una prueba clínica permite emitir un juicio de diagnóstico correcto , se efectuó a través de la tabla de 2x2 para obtener estos índices así como el valor predictivo positivo y negativo y obtener un índice más : el de validez.

Se ejecutaron también las medidas de tendencia central y porcentajes necesarios.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 274 expedientes de pacientes con posibilidad para hiperuricemia por el tipo de patología de base.

63 de ellos (22.9%) , fueron de pacientes ingresados por neoplasia al servicio de Medicina Interna, de los cuales solamente 46 pacientes (16.78 %) tuvieron diagnóstico de neoplasia e hiperuricemia y 17 pacientes (6.2 %) aunque tuvieron diagnóstico de patología oncológica fueron excluidos o eliminados del estudio por expediente o protocolo de diagnóstico incompleto.

Se incluyeron 100 pacientes (47 hombres y 53 mujeres) cuya edad osciló entre los 15 y 96 años de edad con una mediana de 65.6 años . (Tabla II y Figuras No. 0 y 1)

Tabla II . Distribución por Sexo de la Población estudiada con Hiperuricemia

Sexo	Pacientes con Neoplasia	Pacientes sin Neoplasia y con otras patologías	Total de Pacientes
Femenino	21	32	53
Masculino	25	22	47
TOTAL	46	54	100

54 pacientes registraron hiperuricemia por causas diferentes a neoplasia, según se indica en la Tabla III .

157 pacientes No tuvieron neoplasia y sus valores de ácido úrico fueron normales.
8 pacientes fueron excluidos por extravío de expediente
9 pacientes se eliminaron por tener diagnóstico inconcluso al término del estudio

Tabla III. Patologías No neoplásicas de la población muestra asociadas a Hiperuricemia

274 expedientes revisados 100 expedientes de pacientes incluidos en el estudio		
46 con registro de Hiperuricemia + Neoplasia	54 con hiperuricemia por otras patologías sin neoplasia	
Total de Pacientes con Hiperuricemia sin Neoplasia		
PATOLOGÍA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Insuficiencia Renal Crónica	11	20.37
Cardiopatía Isquémica *	20	37.03
Hipotiroidismo	5	9.25
Enfermedades Reumáticas #	9	16.66
Enfermedad Vascular Cerebral	1	1.85
Tuberculosis &	2	3.70
Desnutrición	1	1.85
Insuficiencia Hepatocelular	4	7.40
Neumonía °	1	1.85
TOTAL	54	100%

* De éstos 18 pacientes se reportaron con infarto al miocardio (IAM) anteroseptal y 2 pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica antigua con IAM anterior.

De este grupo , 3 pacientes tuvieron Artritis Reumatoide ; 2 Osteoartritis , 2 pacientes gota y 2 pacientes Sjögren

& Un caso se detectó a nivel pulmonar y otro a nivel renal

° Corresponde a un paciente con Neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica

De acuerdo a los parámetros reportados como de referencia por el laboratorio del Hospital , se consideró como normal hasta una concentración sérica de ácido úrico de hasta 6.0 mg/dl.

Las concentraciones de ácido úrico en pacientes con Neoplasia , oscilaron entre 6.7 y 13.3 mg/dl (promedio 8.515 mg/dl)

52.17% de los pacientes (n= 24) con hiperuricemia asociada a neoplasia , presentaron niveles de ácido úrico entre 6.5 y 8.0 mg/dl, mientras que el 30.43 % de los pacientes (n= 14) presentaron hiperuricemia entre 8.1 y 10 mg/dl y sólo un 19.56 % (n=9) de los pacientes con neoplasia tuvieron niveles de ácido úrico superiores a 10 mg/dl, según se muestra en la Tabla IV y en la Figura No.2 Y 2b

Tabla IV. Niveles de Acido úrico y frecuencia de Neoplasias Reportadas en pacientes de Medicina Interna

Nivel de ácido úrico reportado en mg/dl	Número de Pacientes con Neoplasia relacionados
6.5- 7.0	9
7.1-7.5	8
7.6-8.0	7
8.1-8.5	4
8.6-9.0	5
9.1-10	4
10.1-11.0	4
11.1-12.0	1
12.1-14.0	4
TOTAL	46

En comparación, los pacientes que presentaron hiperuricemia por otras patologías diferentes a neoplasia , presentaron los siguientes niveles séricos de ácido úrico :

- 81.48 % (n= 44) entre 6.5 y 8.0 mg/dl
- 14.81 % (n=8) entre 8.1 y 10 mg/dl y un
- 3.7 % (n=2) de estos pacientes desarrollaron hiperuricemia superior a 10 mg/dl.

Los niveles séricos de ácido úrico en la población con neoplasia fueron significativamente más elevados (10-13.3 mg/dl) en pacientes con : Cáncer Laríngeo de Células escamosas , Cáncer Broncogénico, Cáncer Cervicouterino con Metástasis y Cáncer de Ovario con Metástasis y Leucemias agudas (Figura No. 3)

Mientras que en pacientes con otra patología no asociada a neoplasia , la hiperuricemia fue más alta (10-10.9 mg/dl) en procesos infecciosos agudos como

Neumonía Nosocomial Bilateral asociada a ventilación mecánica, Infarto al Miocardio e Hipotiroidismo.

Las 10 neoplasias más encontradas en los pacientes de la población muestra se mencionan en orden de frecuencia en la Tabla V y Figura 4

Tabla V. Principales Neoplasias encontradas en el estudio en orden de frecuencia

TIPO DE NEOPLASIA	NUMERO DE PACIENTES	PROCENTAJE (%)
Cáncer Broncogénico	7	15.21
Cáncer Hepático	6	13.04
Leucemias &	5	10.6
Linfomas No Hodgking	4	8.6
Neoplasias del SNC *	3	6.52
Cáncer Cervicouterino IV B	3	6.52
Cáncer de Próstata	2	4.34
Cáncer Papilar de Tiroides	2	4.34
Cáncer renal	2	4.34
Mieloma Múltiple	2	2.17

& = Corresponden a los tipos de Leucemia : Linfocítica crónica , Mielocítica M2 , Mielocítica M4 , Linfocítica L2

* = Corresponde a los Diagnósticos de Glioblastoma multiforme y Astrocitoma

En la Tabla VI y Figura 5 se reporta la incidencia de toxicomanías e hiperuricemia .

Tabla VI. Principales toxicomanías registradas en pacientes con hiperuricemia en un servicio de Medicina Interna

PATOLOGIA ASOCIADA	TOXICOMANIA REFERIDA	NUMERO DE PACIENTES
Neoplasia (46 pacientes)	Alcoholismo	9
	Tabaquismo	9
	Ambos	9
	Ninguno	19
Sin Neoplasia (54 pacientes) Cardiopatía Isquémica , IRC, Enf. Reumatológicas , IHC, Endocrinopatías , etc.	Alcoholismo	10
	Tabaquismo	14
	Ambos	3
	Ninguno	27
TOTAL		100

En la Tabla VII , se dan a conocer el tipo de medicamentos mayormente preescritos en los últimos 3 años a los pacientes con hiperuricemia asociada a

neoplasia como de aquellos con patología diversa no oncológica y como podrá observarse sólo un 8.69 % (n=4) y 9.25% (n=5) respectivamente no recibieron tratamientos que favorecieran la hiperuricemia .

Tabla VII. Principales Medicamentos preescritos en los pacientes con hiperuricemia

TIPO DE FARMACOS	PACIENTES CON NEOPLASIA	PACIENTES CON OTRO TIPO DE PATOLOGIA
AINES	1	0
Aspirina	41	37
Antibióticos	27	4
Esteroides	15	1
Diuréticos	16	23
Otros medicamentos *	27	14
Sin ningún medicamento hiperuricemiante	4	5

* Incluyendo la combinación de otros fármacos con alguno de los mencionados en la tabla.

Un 89.13 % de pacientes con neoplasia (n=41) y un 68.51% (n=37) sin ella , tuvieron tratamientos , por lo menos en los últimos 3 años, a base de antiagregantes plaquetarios como la aspirina y en orden de frecuencia , los antibióticos (58.69 % n= 27) y los diuréticos (42.59 % n=23) fueron los medicamentos más recibidos en todos los pacientes con hiperuricemia , siguiendo los esteroides (32.60% n=15) y por último los AINES (2.17% n=1)

El tipo diurético que mayor se preescribió en estos pacientes fue de asa (furosemide).

Todos los medicamentos señalados , han sido reportados en la literatura como favorecedores de hiperuricemia .

El motivo de su prescripción fue la comorbilidad con otras patologías crónico degenerativas como Hipertensión Arterial Sistémica , Diabetes Mellitas , Insuficiencia Vascular Periférica , Insuficiencia Cardíaca , entre otros .

En cuanto al destino de los pacientes incluidos en el estudio , 8 de ellos fallecieron por complicaciones asociadas al proceso neoplásico (17.39 %) 18 fueron referidos a tercer nivel de atención para tratamiento específico (39.13 %) de los cuales 13 % (n=6) se siguen vigilando en la consulta externa del servicio de la unidad médica , junto con 20 pacientes más (4.34 %) los cuales una vez diagnósticados han sido manejados en forma multidisciplinaria en la unidad hospitalaria.

Para aquellos pacientes con hiperuricemia asociada a neoplasia se encontró una sensibilidad del 46 % con una especificidad del 97 % y un riesgo relativo del 14. 9 , que para aquellos pacientes sin oncopatía y una razón de desigualdad del 26.74.

En comparación aquellos pacientes con otras patologías no oncológicas asociadas a neoplasia , el riesgo relativo es de 0.34

La Mediana de los pacientes con neoplasia e hiperuricemia es de 23.5 , mientras que la moda en relación a tipo de padecimiento corresponde al Cáncer

Broncogénico (n=7, 15.21%) y en cuanto a la concentración de ácido úrico es de 6.8 mg/dl (n=5, 10.86%).

La Moda para la edad en la cual se presentó un mayor número de casos de hiperuricemia y cáncer, fue a los 70 años.

DISCUSION

Este es un estudio donde se abordó de manera directa la relación entre el nivel de ácido úrico y el tipo de neoplasia que afecta con mayor frecuencia a la población de medicina interna de una unidad hospitalaria de segundo nivel como la nuestra, para determinar su valor diagnóstico y pronóstico.

Hasta ahora en la literatura médica, se conoce de manera indirecta, que ciertas patologías oncológicas pueden generar mayor hiperuricemia y trastornos del metabolismo asociados a la misma, por su capacidad de condicionar el Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), el cual sabemos, puede ocurrir cuando el paciente es expuesto a quimioterapia, radioterapia o corticoesteroides, pero también podemos observar que hay pacientes que pueden desencadenar hiperuricemia aún antes de la quimio o radioterapia, como sucedió en nuestro estudio, de tal manera que éstos pacientes que de inicio al ser diagnosticados tienen cifras importantes de hiperuricemia o datos de nefropatía, son más vulnerables a desarrollar este síndrome o a complicarse durante su aparición^{13, 19, 20.}

En contraste con lo reportado en la literatura, en nuestro estudio encontramos que las neoplasias que generan mayor nivel de hiperuricemia en los pacientes atendidos en un servicio de Medicina Interna, son: el Cáncer Laríngeo de células escamosas, el Cáncer Broncogénico, las oncopatías cervicouterinas y de ovario en estadios avanzados (IV A y B).

Observamos como una constante no sólo en nuestro estudio, sino en los reportes existentes en la literatura médica, que a mayor grado o estadíaje del tumor u oncopatía, mayor hiperuricemia en una relación directamente proporcional y por lo tanto hay mayor riesgo a presentar SLT con el correspondiente disparo de las cifras de hiperuricemia hasta niveles peligrosamente superiores a 20 mg/dl como sucede en los reportes médicos de los Linfomas No Hodgkin, el Linfoma de Burkitt de alto grado o las Leucemias agudas.^{23,26}

Nuestros resultados coinciden con la literatura médica, en que un porcentaje considerable de pacientes con leucemias y linfomas, desarrollan comúnmente hiperuricemia, ocupando en orden de frecuencia en nuestra serie de pacientes estudiados, el 3er. y 4º. sitio con un porcentaje del 10.6 y 8.6 % respectivamente, y esto se debe a que ambas malignidades hematológicas, desarrollan

espontáneamente citolisis con la subsecuente hiperuricemia , hiperkalemia e hiperfosfatemia. Es por ello que un paciente con hiperuricemia no atribuible a alguna causa, consideramos que debe ser protocolizado para descartar neoplasia, sobre todo hematológica y así prevenir las complicaciones bioquímicas potenciales, sobre todo en aquellos pacientes que reciben corticosteroides independientemente de la quimio o radioterapia a la que sean sometidos.²⁴

Nosotros encontramos en la serie estudiada que, los pacientes con malignidades hematológicas , presentan niveles de hiperuricemia entre 7.3 a 12.1 mg/dl , siendo más frecuente un reporte sérico de 7.2-7.3 mg/dl incluyéndose en este parámetro la cifra reportada para Linfomas , mientras que en el estudio de Coiffier y cols.³⁵ se observo que de un total de 100 pacientes con Linfomas en el adulto sólo 11% presentaron niveles de hiperuricemia > 450 mmol/l o > 7.56 mg/dl y que los parámetros para desarrollar hiperuricemia en todos los pacientes fueron : una masa tumoral mayor o igual a 5 cm de diámetro, un nivel de DHL alto y niveles de ácido úrico elevados o limítrofes, el incremento del nivel sérico de creatinina asociada a anormalidades electrolíticas y a un bajo volumen urinario. De tal manera que en el reporte de Coiffier todos los pacientes tuvieron pronóstico malo (según el índice pronóstico internacional) ya que se encontró que a mayor grado de estadiaje de las neoplasias (estadio III o IV) mayor complicación metabólica. Sin embargo , cabe señalar que se coincide en nuestra serie y en la de Coiffier que, el promedio de hiperuricemia encontrada para pacientes con Linfomas oscila en 7.5 mg/dl y de su reporte se infiere que éstos pacientes cuando tienen volúmenes tumorales superiores a 5 cm y/o elevación importante de DHL son de mayor cuidado por el potencial de complicaciones inherentes a la actividad tumoral.³⁵

Estudios anteriores han señalado que los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y leucemia mielocítica aguda por ejemplo , en una serie de 755 casos, sólo un 18.9% y 5.3% respectivamente desarrollaron hiperuricemia y que el SLT fue identificado en 13.6% de los pacientes. En el mismo contexto Holdsworth y cols. encontraron tasas de hiperuricemia en pacientes con Leucemia mielocítica aguda (LMA), Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y Linfoma No Hodgkin (LNH), de 14.7% , 21.4 % y 19.6 % respectivamente , y una capacidad de desarrollar SLT en cada entidad patológica , del 3.4 % , 5.2 % y 6.1 % respectivamente.³⁶ Sin embargo en nuestro estudio sólo encontramos que la hiperuricemia se asocio en un 4.34 % (n=2) para LMA , en 2.17 % (n=1) para LLA y 6.52 % para LNH. Y al menos en el expediente clínico durante su evolución intra y extrahospitalaria no desarrollaron SLT.

Por otro lado, Pui Chi y cols.³⁷ entre 1996 y 1997 estudiaron a 131 pacientes de 20 años de edad de 22 instituciones y encontraron que la hiperuricemia estuvo más frecuentemente asociada a Leucemia y Linfoma (LLA y Linfoma en estadio III o IV) y que la concentración inicial de ácido úrico en promedio fue de 8.0 mg/dl , con elevaciones séricas de creatinina y de DHL al doble de los valores superiores

de referencia y que la hiperuricemia se presentó en un 65 % de los pacientes y de éstos el 28 % tenían datos de nefropatía asociada .

De lo anterior y de otros reportes bibliohemerográficos, se podría deducir que las malignidades hematológicas son las causas más frecuentes de hiperuricemia en el paciente oncológico. Nosotros en nuestro estudio, observamos que si bien son una causa principal de hiperuricemia en el paciente cautivo de los servicios de medicina interna, no se descarta que por las toxicomanías asociadas, un mayor porcentaje de pacientes, ahora estén desarrollando tumores sólidos como el cáncer broncogénico, fuertemente relacionado al tabaquismo crónico intenso y que por ello en nuestra serie encontremos que este tipo de Cáncer , ocupe la mayor frecuencia de casos (15%) seguida del Cáncer Hepático y posteriormente de las neoplasias hematológicas.

No hay que olvidar que el paciente usuario de los servicios de medicina interna en las unidades de salud , como en la nuestra , cursa frecuentemente con patologías no oncológicas que se han reportado asociadas a hiperuricemia, sin embargo dentro de este universo, nosotros encontramos que, las mayormente relacionadas con esta alteración metabólica están la cardiopatía isquémica y síndromes coronarios agudos , el Hipotiroidismo y las enfermedades reumatológicas y con menor frecuencia las infecciones (neumonías y tuberculosis), el EVC, algunas dermatosis como la psoriasis y la insuficiencia hepatocelular en Child B y C. Por lo que sugerimos que en todo paciente con hiperuricemia reportada en más de una ocasión, de causa no explicable por otras entidades clínicas como las mencionadas, debe protocolizarse para descartar neoplasia y dentro de éstas descartar aquellas fuertemente asociadas a esta alteración bioquímica.

Habrà que recordar siempre que la hiperuricemia y su fatal complicación : el SLT y la nefropatía aguda por hiperuricemia , son un común denominador de neoplasias agudas hematopoyéticas , particularmente de Linfoma no Hodgkin y de Leucemia aguda , sin embargo como vemos en nuestro estudio y en otros reportes médicos , no sólo puede presentarse en este tipo de oncopatías , sino también en pacientes con tumores rápidamente progresivos y avanzados como el cáncer broncogénico de células pequeñas , el carcinoma de mama , de útero y ovario en quienes el SLT puede ocurrir posterior a la quimioterapia , pero también espontáneamente (aunque esto sea menos frecuente) por su alto potencial necrótico.

Cuando hay un tumor masivo y de rápido crecimiento o actividad tumoral , se ha visto que los pacientes cursan con una elevada concentración sérica de ácido úrico (> 10 mg/dl) y que aproximadamente un 16 a un 21 % de estos pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda y alta mortalidad al iniciar quimioterapia (hasta de un 5-8 %) , por lo que la asociación del ácido úrico con los sistemas de defensa del organismo a nivel inmunológico y biomolecular , nos permitiría prever según sus niveles sanguíneos , las estrategias de abordaje terapéutico en nuestros pacientes oncológicos frecuentemente atendidos por el internista.³⁶

CONCLUSION:

Por lo tanto , nosotros consideramos que los niveles de ácido úrico pueden ser indicativos de sospecha de malignidad y de riesgo para SLT como se ha mencionado por Chasty ²⁷ y que por lo tanto un paciente con hiperuricemia no atribuible a otra patología relacionada amerita una estrategia diagnóstica y terapéutica por este riesgo y que si el ácido úrico tiene este papel fisiológico de participar como mediador o regulador de los procesos proinflamatorios , que pueden desencadenarse durante la fisiopatología de los tumores , podría ser un marcador pronóstico al hablarnos de actividad tumoral y como indicador de grado o estadio de la neoplasia , sin embargo hacen falta más estudios al respecto y esto podría ser motivo de próximas investigaciones.

Consideramos de acuerdo a la sensibilidad y especificidad encontrada para el ácido úrico como marcador de neoplasia que la determinación de sus niveles séricos es importante sobre todo en los pacientes con alta sospecha de patología oncológica , ya que a partir de su concentración sérica y del contexto clínico del paciente, podemos sospechar de aquellas malignidades que con frecuencia desarrollan hiperuricemia y con ello preveer en el transcurso de su evolución y tratamiento las complicaciones ya mencionadas , en especial del SLT.

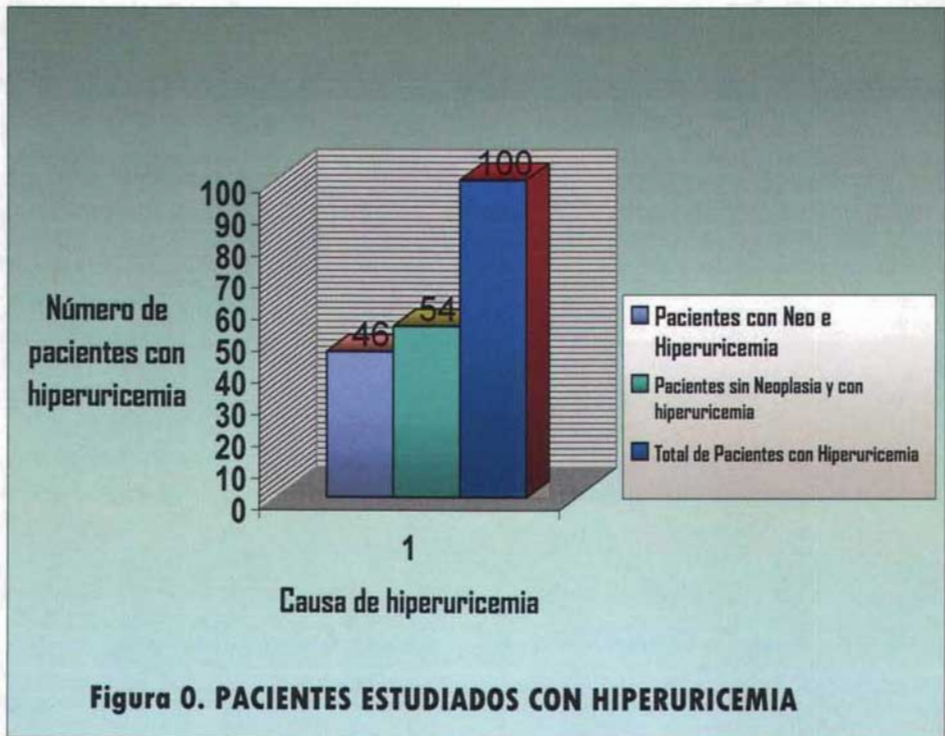
REFERENCIAS

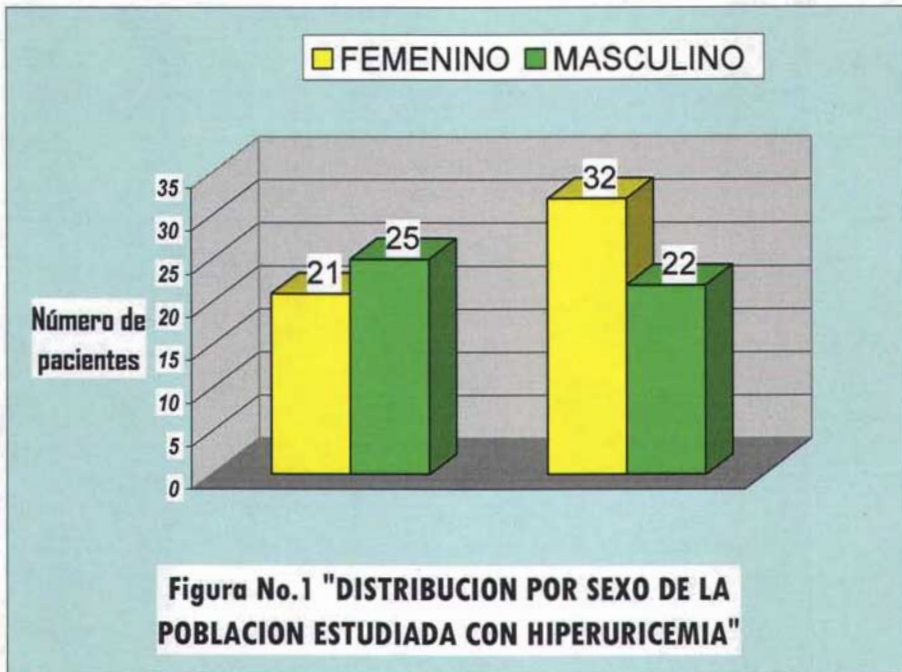
1. Michael W. King's Biochemistry , 1ª. Ed. Editorial MIT , USA 2001.
2. Bruce Alberts , Alexander Johnson , et. al. **Molecular Biology of the cell** , 4a. ed. Garland Publishing , USA , 2002 .
3. Murray , Granner , et. al. **Bioquímica de Harper** , 14a. ed. Manual Moderno , México , 2000 .
4. Braunwald I. , Wilson M. , Fauci K ., **Harrison , Principios de Medicina Interna** , 15a. ed. Interamericana Mc Graw Hill , México , 2003 .
5. Kufe Donald W . Pollock R., Bast R ., **Cancer Medicina** , 6a. ed. Decker, 2003
6. Jaime Rozowski N¹, Ada Cuevas M, Oscar Castillo V, Pedro Paulo Marín , et. al. **Differences in plasma antioxidants according to socioeconomic level in Chilean women**, *Rev. méd. Chile* 2001 ; 129 (1)
7. Cao G, Cutler RG. **Protein oxidation and aging**. *Arch Biochem Biophys* 1995; 320: 106-14.
8. Lunec J. **Free Radicals: their involvement in disease processes**. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 173-82.
9. Southorn P, Powis G. **Free radicals in Medicine I. Chemical Nature and Biologic Reactions**. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381-9.
10. Abiaka C **Plasma concentrations of alpha-tocopherol and urate in patients with different types of cancer**. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(4): 265-70
11. Ihara H **Antioxidant capacities of ascorbic acid, uric acid, alpha-tocopherol, and bilirubin can be measured in the presence of another antioxidant, serum albumin** - *J Clin Lab Anal* 2004; 18(1): 45-9

12. Yeum KJ , **The activities of antioxidant nutrients in human plasma depend on the localization of attacking radical species.** *J Nutr* 2003; 133(8): 2688
13. Michael B. Davidson, Snehal Thakkar, John K. Hix, et. al. **Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome** , *Am J of Medicine* 2004 ; 116 (8) : 546-553
14. Flombaum CD. **Metabolic emergencies in the cancer patient.** *Semin Oncol* 2000; 27:322-34.
15. Namysłowski G **Levels of nonenzymatic antioxidants depending on stage of laryngeal cancer** , *Otolaryngol Pol* 2003; 57(2): 237-41
16. Yardim-Akaydin S , **Oxidation of uric acid in rheumatoid arthritis: is allantoin a marker of oxidative stress?** *Free Radic Res* 2004; 38(6): 623-8
17. Inai K . **Hematologic Disease** , *Mc Graw Hill* , 2003 . pp. 299-30
18. Tsimberidou AM , **Hyperuricemic syndromes in cancer patients.** *Contrib Nephrol* 2005; 147: 47-6
19. Fox K. Macdonald J, Haller D, Mayer R **Oncologic emergencies.** eds. Manual of oncologic therapeutics. Philadelphia: Lippincott, 1995:347-77
20. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al, **Problems common to cancer and its therapy.** eds. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:355-599
21. Brigden ML. **Hematologic and oncologic emergencies: doing the most good in the least time.** *Postgrad Med* 2001;109(3):143-63
22. Gregory C. Tomlinson C. Lawrence A. et. al. **Acute Tumor Lysis Syndrome with Metastatic Medulloblastoma** , *Cáncer* 1984 ;53: 1783-1785
23. Sparano J. , Ramírez M. , Wiernik H. **Increasing recognition of corticosteroid-induced Tumor Lysis Syndrome in Non-Hodgkin Lymphoma** , *Cáncer* 1990; 65: 1072-1073
24. Dirix I., Prove A., Becquart D., Wouters., **Tumor Lysis Syndrome in a patient with Metastatic Merkel Cell Carcinoma** , *Cáncer* 1991; 67: 2207-2210.
25. Barton J , **Tumor Lysis Syndrome in Nonhematopoietic Neoplasms** , *Cáncer* 1989 ; 64: 738-740.
26. Sandlund J., Downing J. , Crist W., **Non Hodgkin Lymphoma** , *N Engl J Med* 1996 ; 334 (19) : 1238-1248.
27. Chasty RC., Liu Yin , **Acute Tumour Lysis Syndrome Review** , *Br J Hosp Med* 1993 ; 49: 488-492
28. Bocia RV. , Longo DL, Jaffe ES., **Multiple recurrences of an acute tumor lysis syndrome in an indolent non Hodgkin Lymphoma** , *Cancer* 1985; 56: 2295-2297.
29. Cech P. Block JB Cone LA., **Tumor Lysis after tamoxifen flare.** *N Engl j Med* 1986 ; 315: 263-264
30. Vogelzang NJ., Nelimark RA , **Tumor Lysis syndrome after induction chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma** , *JAMA* 249: 513-514.
31. Fer MF, Bottino GC., Sherwin SA. et. al. **Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell Lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon** . *Am J Med* 1984 ; 77:953-956.
32. Brigden ML. **Hematologic and oncologic emergencies: doing the most good in the least time.** *Postgrad Med* 2001;109(3):143-6
33. Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G., **Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells** *Am Heart Association* 2004 ; 44(4) : 381-386

34. Pui C-H. **Introduction-optimal treatment of malignancies associated with hyperuricemia.** *Semin Hematol* 2001; 38(Suppl. 10): 13.
35. Coiffier B., Mounier N., Bologna S , **Efficacy and Safety of Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the Prevention and Treatment of Hyperuricemia During Induction Chemotherapy of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) Study** , *J of Clin Oncology* 2003 ; 21(23): 4402-4406
36. Holdsworth, T., Nguyen P., **Role of i.v. allopurinol and rasburicase in tumor lysis syndrome** , 2003 ; *Am J of Health-System Pharmacists* 2003 ; 60(21): 2213-2224
37. Pui Chi ., Mahmoud H.,Wiley J., et. al. **Recombinant Urate Oxidase for the Prophylaxis or Treatment of Hyperuricemia in Patients With Leukemia or Lymphoma** *J of Clin Oncology* 2001 ; 19(3): 697-704
38. Kanellis J., Watanabe S., Li Jin. et. al. **Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2**, *Hypertension* 2003 ; 41(6): 1287-1293

ANEXOS





A = Pacientes con Neoplasia
 y
 B= Pacientes con otro tipo de patología

Figura No.2 NIVELES DE ACIDO URICO Y FRECUENCIA DE NEOPLASIAS REPORTADAS EN PACIENTES DE MEDICINA INTERNA

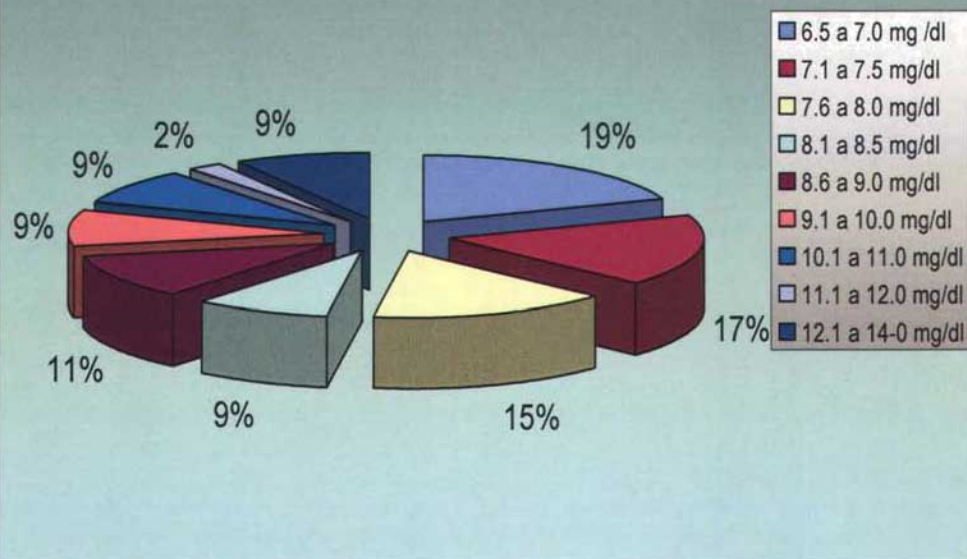
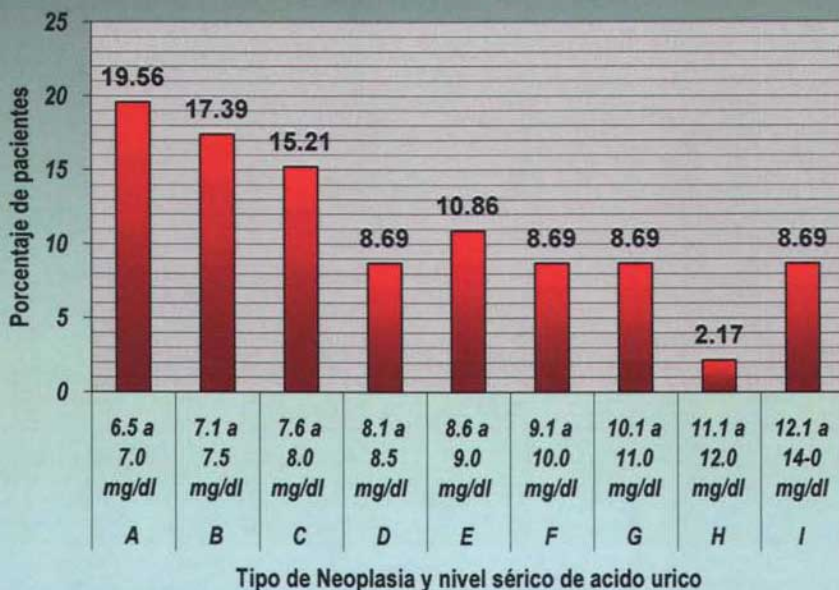


Figura 2b NIVELES DE ACIDO URICO Y TIPO DE NEOPLASIA



A continuación se indica los Tipos de Neoplasias asociadas al nivel sérico de ácido úrico reportado en la figura ...

- A = Ca de glándulas salivales, Ca Colon, Ca SNC
- B = Ca Papilar de Tiroides, Ca Broncogénico, Ca Próstata
- C = Ca Hepático, Ca Renal, Ca Páncreas, Linfomas
- D = Ca Próstata con Met's, CaCu, Ca Vesical, Leucemias
- E = Ca Broncogénico, Neuroglioblastoma, Leucemias y CaCu IVb
- F = Mieloma Múltiple, Ca Hepático, Mesotelioma, Ca Broncogénico
- G = Ca laríngeo, Ca Broncogénico, CaCu IVb, Mesotelioma
- H = Ca Broncogénico
- I = Ca Ovario y Leucemias

Figura No.3 NIVELES MAS ELEVADOS DE HIPERURICEMIA Y TIPO DE NEOPLASIA

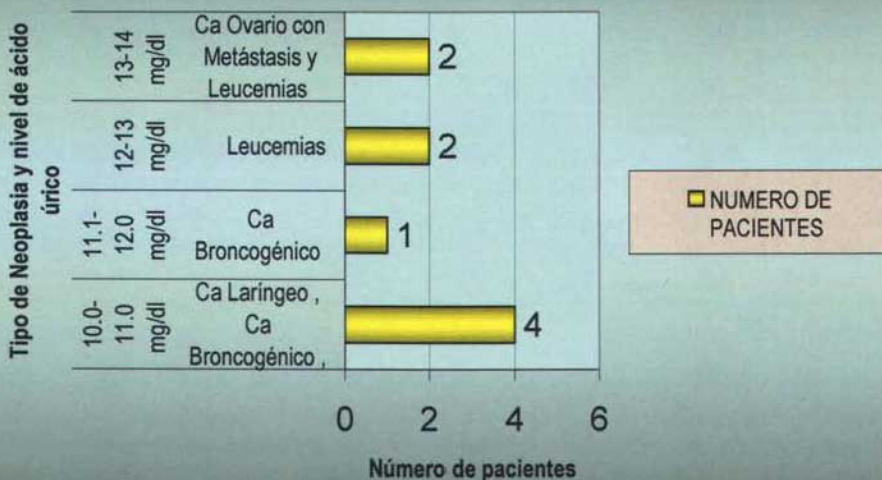
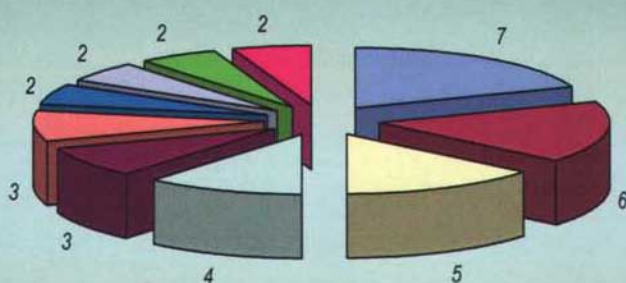
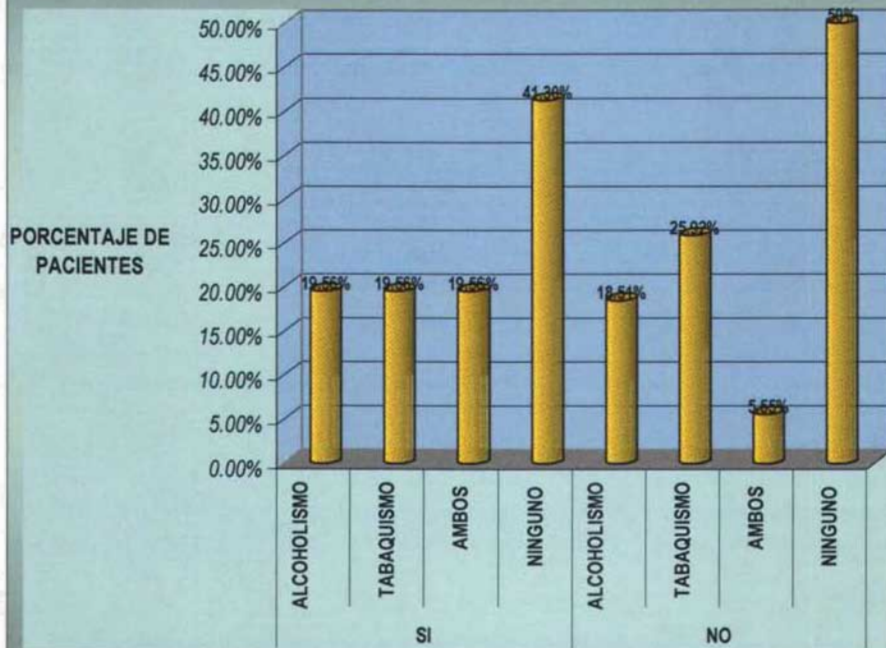


Figura No. 4 NEOPLASIAS CON MAYOR FRECUENCIA DE HIPERURICEMIA



- | | | |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cáncer Broncogénico | Cáncer Hepático | Leucemias |
| Linfomas No Hodgking | Neoplasias del SNC | Cáncer Cervicouterino IV B |
| Cáncer de Próstata | Cáncer Papilar de Tiroides | Cáncer renal |
| Mieloma Múltiple | | |

Figura No. 5 - PRINCIPALES TOXICOMANIAS E HIPERURICEMIA



SI = Pacientes con Neoplasia e Hiperuricemia

NO = Pacientes sin Neoplasia e Hiperuricemia