

# Eficacia de la rasburicasa en el fracaso renal agudo obstructivo por litiasis: una nueva opción terapéutica

P. Segura Torres, F. J. Borrego Utiel, P. Pérez del Barrio, J. M. Gil Cunquero y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén.

*Nefrología* 2008; 28 (1) 102-105

## RESUMEN

La incidencia global de la insuficiencia renal crónica o aguda asociada a la litiasis renal es desconocida y probablemente esté infraestimada. Sin embargo, la uropatía obstructiva constituye una causa potencialmente curable de nefropatía que precisa con frecuencia manipulación quirúrgica de la vía urinaria. Rasburicasa es una enzima recombinante que metaboliza el ácido úrico en alantoína, un compuesto más hidrosoluble y fácilmente eliminable por el riñón. Su principal indicación es la prevención de la nefropatía por ácido úrico del síndrome de lisis tumoral. Pero, actualmente, también se considera una posible alternativa al alopurinol en el manejo de la hiperuricemia del paciente con gota tofácea crónica. Presentamos dos casos de fracaso renal agudo anúrico obstructivo provocados por litiasis que precisaron hemodiálisis y a los que se les administró rasburicasa por vía intravenosa (0,20 mg/kg/día durante 2 días). Tras 12-18 horas se observó una poliuria brusca y eficaz que se acompañó de rápida recuperación de la función renal y permitió suspender la hemodiálisis. En virtud del relativo bajo peso molecular de la rasburicasa podemos suponer que es capaz de atravesar el filtro glomerular y aparecer en la orina. Podría así disolver los cristales de ácido úrico formados en el fracaso renal agudo asociado al síndrome de lisis tumoral. Pero también podemos hipotetizar que la rasburicasa actuaría en la vía urinaria fragmentando los cálculos, facilitando su eliminación y liberando la obstrucción, lo que posibilitaría la resolución del fallo renal. Sugerimos que la rasburicasa debería ser ensayada con esta nueva indicación para probar su posible eficacia.

*Palabras clave:* Rasburicasa. Fracaso renal agudo obstructivo. Litiasis renal. Ácido úrico.

## SUMMARY

The overall incidence of nephrolithiasis-related acute and chronic renal failure is poorly known and surely underestimated. However, obstructive nephropathy represents a potentially curable form of kidney disease that often requires for managing an instrumentation of urinary tract. Rasburicase is an enzyme that transforms uric acid to allantoin, a compound more water soluble that will be excreted by the kidney more easily. Rasburicase has been proven to be an effective therapy for prevention of tumour lysis syndrome. But it also represents an interesting new option in managing hyperuricemia in patients with severe tophaceous gout. We administered rasburicase intravenously (0,20 mg/kg/day, for 2 days) in 2 adults with acute obstructive nephropathy from renal calculi, which was receiving temporary haemodialysis. Rasburicase produced a sharp polyuria 12-18 hours after its administration accompanied with a fast reduction of serum creatinine levels, that returned to normal range without further dialysis. If we suppose that rasburicase can pass through glomerular filter by its relatively low molecular weight, it could dissolve tubular uric acid crystals in acute renal failure associated to tumour lysis syndrome, providing the restoration of renal function. But we also could postulate that rasburicase can act in urinary tract, fragmenting renal calculi, promoting relief of obstructive uropathy and the resolution of renal failure. We suggest rasburicase should be tried in this new indication to prove its potential efficacy.

*Key words:* Rasburicase. Obstructive acute renal failure. Nephrolithiasis. Uric acid.

## INTRODUCCIÓN

La urato-oxidasa es una enzima que metaboliza el ácido úrico en alantoína, compuesto más soluble y eliminable por orina. La rasburicasa es una forma recombinante de dicha enzima que es empleada en la prevención de la nefropatía por ácido úrico que puede aparecer en el síndrome de lisis tumoral, tras el tratamiento de tumores sobre todo hematológicos<sup>1,2</sup>. Provoca un rápido descenso de los niveles séricos de ácido úrico, reduciendo así la carga filtrada por el riñón y pudiendo acortar la evolución del fracaso renal agudo facilitando su recuperación<sup>3</sup>.

Fuera de esta indicación también se ha empleado en la gota tofácea crónica con una experiencia inicial que parece prometedora<sup>4,5,6</sup>. Vogt<sup>4</sup> describe una trasplantada renal con tofos gotosos en manos muy invalidantes y con gran compo-

**Correspondencia:** Pilar Segura Torres

[psegurat@senefro.org](mailto:psegurat@senefro.org)

Complejo Hospitalario de Jaén. Avda. del Ejército Español, s/n. 23001 Jaén

nente inflamatorio, a la que administra rasburicasa observando buen control de los niveles séricos de ácido úrico y reducción del volumen de los tofos, sin efectos adversos. Diversos autores contemplan la rasburicasa como una posible alternativa al alopurinol o a la benzobromarona cuando estén contraindicados<sup>7,8</sup>.

El fracaso renal agudo de causa obstructiva es frecuente en el medio hospitalario, con una incidencia en torno al 3,8%. Sin embargo, se desconoce la incidencia exacta de fracaso renal agudo obstructivo por litiasis renal, aunque en algunas series suponen un 3,2% de las causas de enfermedad renal terminal, siendo de ácido úrico en un 17,8% de las ocasiones<sup>10</sup>.

Si se probara la eficacia de la rasburicasa, para disolver las litiasis con componente úrico, podría ser un abordaje interesante que permitiera reducir el tamaño de las litiasis y así facilitar su eliminación, evitando la manipulación de la vía urinaria y permitiendo la resolución del fracaso renal.

Presentamos dos casos clínicos de fracaso renal agudo obstructivo por litiasis que requirieron hemodiálisis y que se resolvieron de forma casi inmediata tras la administración de rasburicasa.

**CASO 1**

Varón de 28 años con antecedentes de hiperuricemia e intolerancia al paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos. Acude a Urgencias por cuadro compatible con cólico nefrítico izquierdo y hematuria con coágulos entrando en anuria en las últimas 36 horas, presentando en la analítica insuficiencia renal moderada (Cr 2,5 mg/dl). En la ecografía renal se observa riñón izquierdo de 17 cm con dilatación piélica, calicial y del uréter proximal, con pequeñas litiasis múltiples en grupos caliciales inferiores y ausencia de riñón derecho, datos que se confirman con una TAC abdominal que muestra además dilatación del uréter lumbar. Ante la clínica de hematuria y dolor en fosa renal se orienta como uropatía obstructiva por litiasis, por lo que se intenta cateterismo ureteral sin éxito. Ante la persistencia de la anuria con deterioro de la función renal (Cr 8 mg/dl), se coloca catéter venoso y se realiza hemodiálisis. En la analítica se descubre hiperuricemia de 17,6 mg/dl por lo que se decide administrar rasburicasa (0,20 mg/kg/día) durante dos días, presentando horas después de la primera dosis una poliuria importante (10 l en 18 horas) y manteniendo un ritmo decreciente de la misma en días posteriores (fig. 1). La función renal mejora rápidamente por lo que se suspende la hemodiálisis. Tras la resolución del cuadro se realiza TAC abdominal que muestra ausencia de dilatación de pelvis y uréter izquierdo.

**CASO 2**

Varón de 70 años con antecedentes de hemorragia digestiva alta por ulcus bulbar, duodenitis y hernia hiatal, hipertensión arterial y cólico nefrítico derecho hace 4 años en donde es informado de anulación funcional de riñón izquierdo.

Una semana antes del ingreso sufre cólico nefrítico derecho que se trata con antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam). Acude a urgencias por oligoanuria de 24 horas de evolución sin fiebre ni hematuria. En la analítica destaca

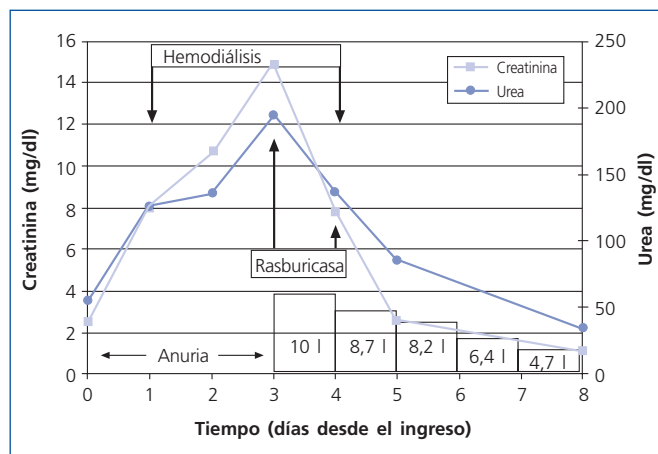


Figura 1. Caso 1: Evolución de la función renal y diuresis tras rasburicasa [(los rectángulos representan la diuresis (l/24 h)].

insuficiencia renal severa (Cr 7 y urea 167 mg/dl). La ecografía muestra riñón derecho de 13,5 cm, con litiasis en polo inferior y pelvis (17 y 15 mm respectivamente) y ausencia de riñón izquierdo. La TAC abdominal confirma las litiasis y muestra además dilatación del uréter distal con litiasis en meato ureteral derecho y atrofia cortical del riñón izquierdo (fig. 2). Se inicia tratamiento con sueroterapia y diuréticos sin lograr diuresis. Tras fracasar el intento de cateterismo ureteral y desestimar la nefrostomía por insuficiente dilatación de la pelvis se coloca catéter venoso central y se realiza hemodiálisis. A pesar de la hidratación no se observa incremento de la dilatación urinaria que permita realizar una nefrostomía percutánea, por lo que se decide administrar rasburicasa (0,20 mg/kg/día) durante 2 días, observando a las 6 horas recuperación brusca de la diuresis, recogiendo esa noche 6 litros de orina, manteniendo poliuria decreciente en días posteriores y con rápida mejoría de la función renal lo que permite suspen-

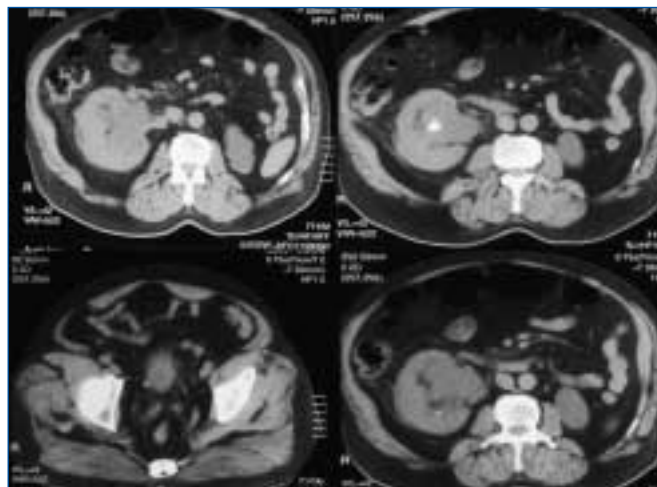


Figura 2. Arriba-izquierda: dilatación de pelvis de riñón derecho. Riñón izquierdo atrófico. Arriba-derecha: litiasis de contenido cálcico en pelvis. Abajo-izquierda: litiasis de contenido cálcico en meato ureteral. Abajo-derecha: litiasis de contenido cálcico en polo inferior.

der la hemodiálisis (fig. 3). Una nueva TAC abdominal realizada días más tarde mostró desaparición de la litiasis del meato ureteral derecho.

**DISCUSIÓN**

La afectación renal por ácido úrico puede deberse a la obstrucción de la vía urinaria por litiasis, a la precipitación intratubular de cristales de ácido úrico en casos de sobreproducción (como en el síndrome de lisis tumoral) o a una nefropatía intersticial como en la nefropatía hiperuricémica. Además, las litiasis úricas suelen contener un núcleo de úrico sobre el que se deposita, con frecuencia, cristales de oxalato cálcico favoreciendo el aumento de tamaño de las mismas y variando sus propiedades radiográficas.

El diagnóstico diferencial entre ellas supone un ejercicio de conjunción de la patología de base del paciente, del contexto clínico en que se produce, de los hallazgos radiológicos, de parámetros analíticos y de la propia evolución clínica observada durante la recuperación del daño renal.

En ambos casos había datos que nos hicieron inclinarnos por una causa obstructiva del fallo renal: la brusquedad de la anuria, la hematuria y dolor lumbar (caso 2), la dilatación de la vía urinaria, las imágenes de litiasis y especialmente por la rapidez y el ritmo de reinstauración de la diuresis. En ambos casos vivimos la reaparición de la diuresis de forma explosiva, que recuerda claramente a la liberación de la vía urinaria tras una obstrucción de no muy larga evolución, con reducción de la dilatación ureteral en las pruebas de control, lo que apoyaría el diagnóstico de insuficiencia renal aguda obstructiva.

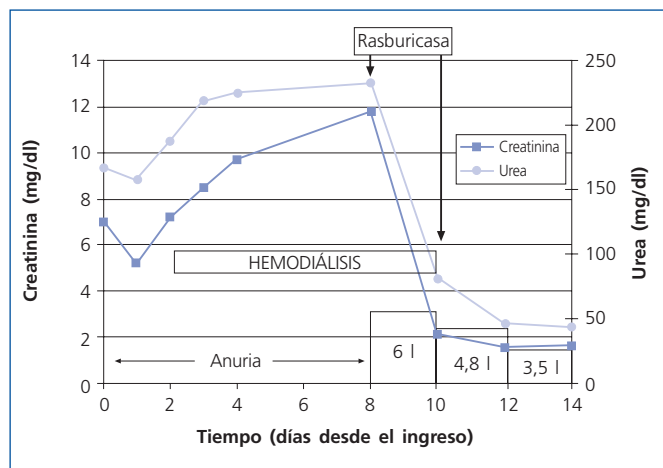
En el caso 1 encontramos además una marcada hiperuricemia que llevaría a postular que el fracaso renal agudo sería debido a precipitación intratubular de ácido úrico. La recuperación de la función renal en estas patologías es más lenta, con volúmenes de diuresis creciente día a día, y con descensos graduales de los productos nitrogenados en sangre,<sup>3</sup> pero no con la brusquedad con que lo hizo en este caso.

En ambos casos la relación temporal tan cercana y sorprendente entre la administración de la rasburicasa y la reinstaura-

ción de la diuresis hace pensar en qué mecanismo permitió la resolución del fallo renal. No tenemos la certeza de que las litiasis fueran de ácido úrico pero la no visualización en la radiología simple en ambos y el asociarse con hiperuricemia en el caso 1, resulta una posibilidad muy lógica. En el caso 2 podría tratarse de litiasis mixtas con núcleo de úrico. Basado en esto, postulamos que la rasburicasa tuvo que actuar sobre el cálculo reduciendo su tamaño, aunque fuera ligeramente, lo suficiente para permitir su movilización y eliminación a través del sitio más estrecho: el uréter más distal.

Para que esta hipótesis sea plausible es preciso que la rasburicasa sea capaz de alcanzar el espacio urinario atravesando el filtro glomerular. Un 60% de las proteínas presentes en orina son de origen plasmático lo que implica que sí logran atravesar esta barrera<sup>11</sup>. El paso de moléculas a través de la membrana de filtración se ve limitado por la carga, tamaño y forma de las moléculas pudiendo caracterizarse cada molécula por su coeficiente de cribado. En numerosos trabajos se señala que la albúmina, con un peso molecular de 69 kDa, es rechazada por el filtro glomerular<sup>12</sup> aunque en la realidad pequeñas cantidades aparecen en la orina (15-20 mg/kg en mujeres y 18-25 mg/kg en hombres). Norden<sup>13</sup> estimó en humanos el coeficiente de cribado de 12 proteínas plasmáticas encontrando una clara relación con el peso molecular. La  $\alpha_1$ -microglobulina con un peso de 31 kDa presentaba un mayor coeficiente que la albúmina, lo que permite aventurar que la rasburicasa con unos 34 kDa sí podría estar presente en la orina.

Por tanto, teóricamente la rasburicasa podría ser capaz de atravesar el filtro glomerular y aparecer en la orina en una cantidad significativa, actuando así sobre el ácido úrico intratubular disgregando los cristales de ácido úrico y facilitando su eliminación de los túbulos renales. Esto serviría de ayuda en casos con fracaso renal agudo establecido en el síndrome de lisis tumoral permitiendo acortar su evolución<sup>3,14</sup>. Pero también postulamos que la rasburicasa podría llegar a la vía urinaria y actuar sobre las litiasis con componente úrico en cálices, pelvis o uréter, pudiendo disolverlas en parte para facilitar su eliminación. Si se confirmara *in vivo* o *in vitro* la capacidad de la rasburicasa para disolver los cálculos de ácido úrico, se podría incluso considerar su administración directa en la vía urinaria a través de sondas de nefrostomía, lo que abriría una nueva forma de tratamiento contra esta patología tan frecuente.



**Figura 3.** Caso 2: Evolución de la función renal y diuresis tras rasburicasa [(los rectángulos representan la diuresis (l/24 h)].

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, Van den Berg H. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with Cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 98 (5): 1048-54, 2003.
2. Zaidi S, Aljurf M. Is rasburicase needed for prevention of tumor lysis syndrome during treatment of less aggressive hematolymphoid malignancies? *Journal of Clinical Oncology* 22 (16): 3430-3431, 2004.
3. Viedma G, Borrego FJ, Pérez del Barrio P, De Santi C. Resolución rápida de fracaso renal agudo tras uso de rasburicasa en síndrome de lisis tumoral. *Nefrología* 25 (5): 572-573, 2005.
4. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 20: 431-433, 2005.
5. Moolenburgh JD, Reinders MK, Jansen TI. Rasburicase treatment in severe tophaceous gout: a novel therapeutic option. *Clin Rheumatol* 25 (5): 749-752, 2006.

6. Vogt B, Gugger M, Frey FJ. Rasburicase (Fasturtec). *Ther Umsch* 61 (9): 579-582, 2004.
7. Fam Ag. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep* 3 (1): 29-35, 2001.
8. De Bont JM, Pieters R. Management of hyperuricemia with rasburicase review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 23 (8-9): 1431-1440, 2004.
9. Klahr S. Urinary Tract Obstruction. En: Schrier RW editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins pp. 757-787, 2001.
10. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 44 (5): 799-805, 2004.
11. Kim MS, Corwin HL. Urinalysis. En: Schrier RW editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins pp. 317-331, 2001.
12. Arrizabalaga P. El diafragma de filtración glomerular. Orientación diagnóstica y terapéutica en el síndrome nefrótico. *Nefrología* 25 (4): 361-368, 2005.
13. Norden A, Lapsley M, Lee P, Pusey C, Scheinman S, Tam F, Thakker R, Unwin R, Wrong O. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney International* 60: 1885-1892, 2001.
14. Ronco C, Inguaggiato P, Bordon V, De Cal M, Bonello M, Andrikos E, Assuman Y, Rattanarat R, Bellomo R. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 147: 115-123, 2005.