

Rabdomiólisis y fracaso renal agudo

S. García de Vinuesa y F. J. Ahijado *

Hospital General Gregorio Marañón, de Madrid, y *Hospital Virgen de la Salud, de Toledo.

Signs of renal damage soon appear, and progress even though the crushed limb be amputated.
Bywaters and Beall. London, 1941.

Rabdomiólisis (RM) significa lesión de las células del músculo estriado. Su expresividad clínica viene determinada no sólo por las manifestaciones concernientes al grupo o grupos musculares afectados, sino por aquellas que se derivan de la liberación al plasma de los constituyentes celulares, hecho que a su vez permite con relativa facilidad su diagnóstico en la práctica clínica habitual.

Fue Fleischer, en 1881¹, quien por primera vez hace referencia a esta entidad como «una nueva forma de hemoglobinuria» secundaria a esfuerzos musculares intensos, pero su asociación con fallo renal no fue reconocida hasta 1917 por Hackradt y descrita posteriormente con cierto detalle por Minami en 1923². Sin embargo, sólo a partir de 1941, en los casos descritos por Bywaters³ durante los bombardeos de Londres en plena segunda guerra mundial, se admite una relación causal, implicándose a la mioglobina liberada y su depósito intratubular como responsable de la insuficiencia renal. Desde entonces se han descrito otros muchos casos de fracaso renal agudo (FRA) por rabdomiólisis, no ya de origen traumático, más frecuente en épocas o zonas de guerra, sino provocada por una multiplicidad de condiciones patológicas entre las que merece destacar, por su gran importancia social, el alcoholismo y el abuso de drogas, responsables de buena parte de los casos descritos en la última década. Ello, por otra parte, ha condicionado un creciente interés en nuestro medio por la RM no traumática como causa de FRA y una mejor caracterización de algunas de sus peculiaridades, con lo que su diagnóstico ha dejado de ser una curiosidad, permitiendo etiquetar así muchos casos de FRA que previamente lo fueron de etiología desconocida.

Etiología y patogenia de la rabdomiólisis

Se han descrito múltiples factores capaces de provocar RM (la gran mayoría de ellos aparecen en la tabla I), bien

a través de un efecto lesivo muscular directo o bien actuando de un modo predisponente frente a cualquier otro insulto, ya sea traumático, isquémico, tóxico, infeccioso, etcétera. De hecho, Gabow, en 87 episodios de RM, encuentra una etiología multifactorial en un porcentaje cercano al 60 %⁴. Las causas más frecuentemente asociadas hoy en día con la aparición de RM son el alcoholismo y el abuso de drogas por vía parenteral (sobre todo heroína y cocaína). Ambos son factores que suelen actuar de modo predisponente y que subyacen hasta en un 70 % de los casos en nuestra propia experiencia. Las convulsiones, compresión muscular, actividad muscular excesiva e isquemia por oclusión vascular (una de las causas más frecuentes de RM en el anciano), junto con una gran variedad de condiciones metabólicas (hipocaliemia, hipofosfatemia, cetoacidosis, etc.), suelen ser los factores responsables directos de la necrosis muscular.

El mecanismo patogénico último de la lesión muscular no es bien conocido, pero parece probable que, en determinados casos, sea necesario un estado de déficit energético previo, ya sea como consecuencia de la falta de sustratos o por una alterada capacidad de utilización de los mismos, con lo que cualquier nuevo estrés metabólico impediría el mantenimiento de la integridad de la membrana celular⁵. Esta secuencia de hechos ha sido demostrada por Knochel en el caso de la hipercaliemia⁶, la cual condicionaría simultáneamente un descenso del potencial de reposo de la membrana, una disminución de la capacidad de síntesis y almacenaje del glucógeno muscular y una menor capacidad de vasodilatación durante el esfuerzo. En estas condiciones, una actividad muscular excesiva, que requiere gran aporte de nutrientes y la integridad de la membrana celular, desencadenaría la lesión. De un modo similar ocurriría en la hipofosfatemia (frecuentemente asociada al alcoholismo crónico y a los estados de desnutrición) o en presencia de un déficit enzimático muscular (como en el síndrome de McArdle o deficiencia de miofosforilasa). No obstante, no es imprescindible que exista ninguna de estas condiciones previas para que ocurra RM; así, por ejemplo, la exagerada actividad muscular que acompaña a las crisis convulsivas prolongadas o la que realizan determinados deportistas (sobre todo los mal entrenados o los corredores de maratón), la

Correspondencia: Dra. S. García de Vinuesa.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

Tabla I. Causas de rabdomiólisis

Actividad muscular excesiva: Deportes violentos. Convulsiones. Delirium tremens. Status asmático. Psicosis.	Tóxicos: Etanol. Metanol. Alcohol isopropílico. Monóxido de carbono. Mercurio. Etilenglicol. Tolueno. Arsénico. Mordedura de serpientes. Picadura de avispas y arañas. Enfermedad de Haff.
Lesión muscular directa: Traumatismos. Quemaduras.	
Isquemia: Compresión. Oclusión vascular. Rasgo drepanocítico. Embolia aérea.	Infecciones: Bacterianas: Tétanos. Legionelosis. Mycoplasma. Leptospira. Salmonela. Neumococo. Virus: Influenza. Mononucleosis. Otros.
Enfermedades inmunológicas: Dermatomiositis. Polimiositis.	Enfermedades genéticas: Metab. H de C: Déficit de miofosforilasa. Déficit de alfa-glucosidasa. Déficit de fosfohexomerasa. Déficit de fosfofructokinasa. Metab. lípidos: Déficit de carnitina. Déficit de carnitina palmitil transferasa. Déficit de la subunidad M de la LDH. Distrofias musculares.
Trastornos metabólicos: Diabetes mellitus. Coma hiperosmolar. Cetoacidosis. Hipocaliemia. Hiponatremia. Hipernatremia. Hipofosfatemia. Mixedema.	
Drogas: Heroína. Cocaína. Metadona. Fenciclidina. Anfetaminas. LSD. Glutetimida. Salicilatos. Succinilcolina. Teofilina. Terbutalina. Clofibrato/besafibrato. Lovastatina/simvastina. Gemfibrozil. Acido épsilon-aminocaproico. Difenhidramina. Molindone. Litio.	Miscelánea: Idiopática, recurrente. Hipotermia/hipertermia. Electrocución.

Modificada de Gabow⁴.

isquemia por oclusión vascular o compresión muscular, infecciones virales o bacterianas y procesos inflamatorios musculares de tipo inmunológico, constituyen noxas de suficiente importancia para provocar mionecrosis por sí mismas. Respecto a la patogenia de la lesión muscular en el seno del uso de drogas hay que destacar que, si bien en casi dos tercios de los casos otros factores pueden haber contribuido a la RM (compresión muscular en los estados de coma, convulsiones, agitación psicomotriz, hi-

perpirexia o hipotermia), en otros casos la droga parece haber sido el único agente causal⁷⁻¹⁰. Así, el alcohol parece afectar directamente la estabilidad de la membrana celular, como se ha demostrado en voluntarios sanos¹¹, y en el caso de la cocaína se asume un mecanismo lesivo tisular por intensa vasoconstricción al aumentar la actividad simpática a nivel de la unión neuromuscular en virtud del bloqueo de la recaptación presináptica de neurotransmisores⁹. No se conoce bien el mecanismo por el que la heroína puede inducir rabdomiólisis en ausencia de convulsiones o compresión muscular por coma prolongado; quizá sean los compuestos adulterantes más que la droga por sí misma.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La RM *per se* no suele producir mucha sintomatología. El dolor muscular es referido en un 25-50 % de los casos, constatándose ocasionalmente depresión o ausencia de los reflejos tendinosos profundos. El edema a nivel de uno o varios grupos musculares es aún menos frecuente y su aparición viene condicionada no sólo, como es lógico, por la intensidad de la necrosis muscular, sino también por el estado de hidratación del paciente. Teniendo en cuenta que suele existir evidencia de deshidratación en casi la mitad de los casos, puede suceder que sólo tras el aporte de fluidos intravenosos el edema se haga aparente. El secuestro de líquidos a nivel muscular en casos de necrosis masiva puede ser tan importante como para inducir hipovolemia y shock a la vez que los propios grupos musculares sufren isquemia por compresión de los vasos nutricios dentro del inexpandible compartimiento miofascial, lo que puede conducir a la gangrena. Otros síntomas y signos, como náuseas, vómitos, diarrea, agitación psicomotriz, convulsiones, estupor o coma, suelen ser atribuibles a la causa que provoca la RM.

Un signo característico de RM es la aparición de orinas oscuras (típicamente de color rojo intenso «como el del vino de Burdeos», debido a la presencia de mioglobina, un pigmento proteico liberado al plasma por los miocitos necrosados y que se filtra fácilmente por el glomérulo; de aquí que antaño se utilizase el término «mioglobinuria» como sinónimo de RM. Sin embargo, la presencia de mioglobinuria macroscópica es advertida en pocas ocasiones (<50 %) por varios motivos: 1) para que la mioglobina tiña la orina es necesario que alcance una concentración superior a 100 mg/dl, lo cual, a su vez, depende de su concentración plasmática (sólo se filtra si su valor supera 1,5 mg/dl —unos 100 g de músculo necrosado—), de la capacidad de unión a las proteínas, del filtrado glomerular y del flujo urinario; 2) la mioglobinuria es un fenómeno que sucede muy precozmente en el curso de la RM, dado que su vida media es muy corta, de una a tres horas, con lo que en seis horas es aclarada totalmente del plasma por su metabolismo a bilirrubina y filtración glomerular, generalmente antes de que el paciente llegue al hospital.

Los datos de laboratorio son los que permiten llegar al diagnóstico en la RM. Son consecuencia de la liberación al plasma de los constituyentes celulares, fundamentalmente mioglobina, enzimas (CPK, aldolasa, LDH, ASAT, ALAT), electrólitos (k+), hidrogeniones, fósforo, purinas, etcétera.

— La CPK es el marcador más utilizado para el diagnóstico por su fácil determinación en la mayoría de los laboratorios y su alta sensibilidad si se han descartado necrosis miocárdica o cerebral. Suele considerarse como criterio diagnóstico la elevación de la actividad CPK en plasma al menos cinco veces su valor normal⁴. Dado que el pico máximo de CPK aparece a las veinticuatro horas y su vida media es de unas treinta y seis-cuarenta y ocho horas, es muy probable encontrar niveles aún muy elevados cuando el paciente acude al hospital. Una posterior elevación de la CPK tras el descenso inicial (fenómeno de la segunda ola) puede acontecer a los dos o tres días en los casos de RM muy severa que desarrollan un síndrome compartimental por edema muscular e isquemia subsecuente.

— La elevación de la mioglobina plasmática es un dato específico de necrosis muscular esquelética o cardíaca. Normalmente sus valores oscilan desde 0 a 0,003 mg/dl, pudiendo determinarse por espectrofotometría o RIA. Es ésta una proteína muy similar a la hemoglobina, de la que se diferencia en su cadena proteica y en su menor peso molecular (17.800). Permanece unida a una alfa-2-globulina en un 50 %, pero no se une a la haptoglobina (en contraste con la hemoglobina), por lo que en la RM nunca hay hipohaptoglobinemia, como en la hemólisis. Otra característica que diferencia estos dos procesos es la ausencia de tinción del suero en la mioglobunemia (tiene que lisarse gran cantidad de músculo, al menos 7 kg⁵), mientras que en la hemólisis, tras el centrifugado de la sangre, el suero suele mostrar un color rosado. También puede cuantificarse la mioglobina en orina por los mismos métodos o detectarse su presencia por la reacción de la ortotoluidina, tan sensible como las técnicas de inmunodifusión⁴, positiviéndose con niveles de mioglobinuria de hasta 0,5 mg/dl. Puesto que también la ortotoluidina reacciona con la hemoglobina, el test es inespecífico en presencia de hematuria. De cualquier modo, la detección de mioglobina en sangre o en orina, por las características de su metabolismo, anteriormente referidas, es un hallazgo demasiado precoz, por lo que su ausencia no descarta que se haya producido RM.

— Es habitual encontrar niveles elevados de ASAT y ALAT (fundamentalmente de la primera), así como de LDH, aunque no existe buena correlación con los niveles de CPK quizá por su diferente vida media. La elevación de transaminasas puede ir acompañada de hiperbilirrubinemia e hipoprotrombinemia, indicando que existe hepatopatía aguda asociada, un hallazgo poco frecuente, aunque descrito en casos severos, que suelen cursar también con fracaso renal y CID.

— La hiperuricemia es muy común en la RM, y aun-

que, como veremos más tarde, es mucho más pronunciada en presencia de FRA, también se encuentra en pacientes con función renal normal, dado que existe una sobreproducción de ácido úrico como consecuencia del metabolismo hepático de sus precursores purínicos liberados tras la destrucción hística. En la RM, tras ejercicio exhaustivo, los niveles de ácido úrico son mucho más marcados, puesto que suele tratarse de individuos con gran masa muscular, haciendo que la uricemia guarde buena correlación con el grado de RM⁴, a diferencia de lo que sucede en la RM del paciente alcohólico, no sólo por la menor masa muscular, sino porque la posible presencia de hepatopatía disminuye la síntesis de ácido úrico.

— Otros hallazgos, como hipercaliemia, acidosis metabólica con elevación del anión gap e hiperfosfatemia, son también característicos, así como la presencia de hipocalcemia, atribuida al depósito de sales cálcicas en el músculo lesionado. No obstante, puesto que son mucho más acentuados en aquellos pacientes que desarrollan FRA, serán tratados posteriormente con más detalle.

— A nivel urinario, aparte de la mioglobina, se describe la presencia de elevadas cantidades de ácido úrico, creatinina e incluso ocasionalmente glucosuria sin hiperglucemia, que se atribuye a una supuesta lesión del túbulo renal¹². El pH urinario suele ser bajo y en el sedimento aparece microhematuria y proteinuria en un 30 y 65 % de los casos, respectivamente⁴, así como cilindros pigmentarios si se analiza precozmente en los casos más severos.

Fracaso renal agudo por rabdomiólisis

1. Incidencia

Es difícil conocer la verdadera frecuencia de presentación de FRA en el seno de RM. La mayoría de los trabajos no comparan este subgrupo con el de los pacientes con RM y función renal normal. Las estimaciones de algunas series, como la de Grossman¹³, con una incidencia de FRA del 44 %; la de Gabow⁴, con un 33 %, o la de Veenstra¹⁴, que lo encuentra en un 55 % de sus pacientes con RM, son probablemente más altas que la frecuencia real. No es extraño que así ocurra, puesto que muchos casos de RM pasan totalmente desapercibidos si no se complican con deterioro de la función renal, y además se establece un importante sesgo al considerar en ocasiones sólo ciertos grupos de etiologías. Una aproximación más cercana a la realidad ha sido apuntada por Ward¹⁵, que, tratando de evitar errores de selección mediante un estudio retrospectivo de 157 pacientes con RM, observa una incidencia de FRA del 16,5 %.

Se ha mencionado, por otra parte, que la frecuencia de este tipo de FRA en relación al resto de etiologías en un hospital general oscila entre el 5¹³ y el 7 %⁷. Probablemente tal incidencia, en este caso, se vea subestimada por los mismos motivos mencionados anteriormente y, a

medida que se vaya incluyendo la RM entre las causas de FRA de origen incierto, su porcentaje aumente considerablemente.

2. Patogenia

La patogenia del FRA en el seno de RM es multifactorial. La toxicidad de la mioglobina o de los productos resultantes de su descomposición, el depósito intratubular de ácido úrico, la hipovolemia, la isquemia cortical por mediadores vasoconstrictores y la presencia de coagulación intravascular se han implicado en mayor o menor grado sin ofrecer de manera individual una explicación concluyente. La mioglobina por sí misma no parece ser nefrotóxica a juzgar por los modelos experimentales basados en la inyección de mioglobina aislada en conejos¹⁶⁻¹⁹; sin embargo, estos mismos estudios demuestran que la coexistencia de deshidratación y acidosis con la consiguiente producción de una orina ácida y concentrada hace de la mioglobina un producto altamente nefrotóxico. En condiciones de bajo pH urinario (< 5,6), se sabe que la mioglobina se disocia en el radical ferrihemato (hematina) y su grupo globina. El ferrihemato ha demostrado ser tóxico glomerular y tubular en modelos experimentales²⁰, interfiere con el transporte tubular²¹ y conduce a la formación de radicales libres²². Además, este compuesto precipita en el túbulo renal si la orina es muy concentrada, al igual que lo hace el ácido úrico. Todas estas condiciones se dan con mayor frecuencia en los casos de rhabdomiólisis por ejercicio exhaustivo⁵ en los que existe deshidratación, acidosis láctica, elevada uricosuria e importante concentración urinaria de mioglobina.

Otro mecanismo patogénico, sugerido ya inicialmente por Flanigan y Oken²³, es la reducción del filtrado glomerular como consecuencia de alteraciones hemodinámicas intrarrenales. Trabajos posteriores, utilizando un modelo animal de fracaso renal mioglobinúrico mediante la inyección de glicerol²⁴⁻²⁶, han comprobado que existe un aumento de las resistencias vasculares intrarrenales con disminución del flujo sanguíneo renal y caída del filtrado glomerular que es mucho más acentuada en las primeras horas de la administración del tóxico. Dicha precocidad en los cambios hemodinámicos, junto con la evidencia de que en fases tardías (no en las primeras horas), a pesar de la normalización del flujo renal mediante la infusión de Ringer lactato, no se consigue mejorar el filtrado glomerular²⁶, aboga en favor de que la hipoperfusión glomerular sólo juega un papel relevante en los estadios iniciales del fracaso renal²⁷. Varios mediadores se han propuesto como responsables de la vasoconstricción intrarrenal, incluyendo el sistema de renina-angiotensina, catecolaminas, vasopresina, desbalance en la producción de prostaglandinas y formación de microtrombos glomerulares en el seno de CID. Incluso recientemente se han atribuido a la mioglobina propiedades vasoconstrictoras²². De nuevo en esta ocasión todo parece indicar que ninguno de ellos es suficiente para reproducir, al menos experimentalmen-

te y de modo individual, el curso que sigue el FRA por RM en humanos.

Parece, en resumen, que varios mecanismos patogénicos se ven imbricados en la lesión renal asociada a RM. Una primera fase de vasoconstricción e hipoxia renal, que en muchos casos se ve favorecida por la presencia de deshidratación y acidosis, predispone al epitelio tubular a un posterior insulto tóxico por parte de los derivados férricos de la mioglobina, los cuales, a su vez, por precipitación intratubular contribuirán a la reducción del filtrado glomerular.

3. Manifestaciones clinicobiológicas

Aparte de las manifestaciones derivadas de la enfermedad causal y de la propia rhabdomiólisis, que ya se han tratado previamente, el FRA, en estos casos, suele cursar a grandes rasgos de forma similar al de otras etiologías, presentándose de forma oligúrica en un porcentaje que varía entre un 35 y un 65 % según las series. Nosotros, sobre un grupo de 44 pacientes con FRA por RM, encontramos un curso oligúrico en el 55 % de los casos. Existen, no obstante, algunas peculiaridades en este tipo de FRA que lo diferencian del producido por otras causas:

- Elevación desproporcionada de la creatinina respecto al BUN. La rápida liberación de creatina muscular que se transforma en creatinina conduce a una exagerada elevación de sus niveles plasmáticos incluso en las primeras horas de la evolución. Ello hace que la relación BUN/Cr sea sensiblemente inferior a la que suele encontrarse en otros casos de necrosis tubular.

- Hiperpotasemia: Aunque la función renal es el mayor determinante de la elevación del potasio sérico en la RM⁴, no cabe duda que la liberación del potasio intracelular al plasma por parte de las células necrosadas puede conducir a niveles extremadamente altos, sobre todo si coexisten acidosis y oliguria. Esta complicación suele ser más llamativa entre las doce y treinta y seis horas del daño muscular.

- Marcada acidosis y elevación del anión gap: Aparte de la elevada carga de ácido que alguna de las causas de RM conlleva *per se* (ácido láctico en los estados de hipoxia tisular del ejercicio, sepsis, etc.; cuerpos cetónicos en la cetoacidosis diabética, ácidos derivados de intoxicación por determinadas drogas, etc.), existe como consecuencia de la propia lisis muscular una importante elevación del anión gap, mayor que en otros casos de fracaso renal agudo, probablemente por la liberación en grandes cantidades de ácidos orgánicos no identificados.

- Hiperuricemia: Como ya se comentó previamente, los niveles de ácido úrico aparecen llamativamente elevados en la RM y especialmente en aquellos casos que cursan con FRA, existiendo una gran desproporción respecto a los niveles de BUN cuando se compara con la observada en los FRA de otras etiologías.

- Baja excreción fraccional de sodio (EFNa): A diferencia de lo que podría esperarse como un caso más de ne-

crisis tubular aguda, en la asociada a RM es característica encontrar una baja EFNa²⁸⁻³¹. En estos pacientes, la presencia de deshidratación o hipovolemia por secuestro de líquido muscular es relativamente frecuente; sin embargo, en muchos casos persisten los bajos valores del test a pesar de haber corregido los factores prerrenales. La elevada creatinuria no justifica por sí sola este hallazgo, puesto que existe un descenso real en natriuresis³². Los mecanismos hemodinámicos citados anteriormente podrían explicar este hecho.

— Alteraciones del metabolismo fosfocálcico y función paratiroidea: La hipocalcemia es un hallazgo muy frecuente en la RM, no siendo imprescindible la presencia de FRA, aunque en su presencia aquélla es mucho más severa. Aparece en un porcentaje muy elevado de pacientes con RM, 63 % en la serie de Gabow⁴, siendo casi constante cuando coexiste insuficiencia renal. Suele presentarse precozmente en las primeras veinticuatro-cuarenta y ocho horas⁵ y su severidad es desproporcionada al grado de deterioro de la función renal. Rara vez se acompaña de tetania, salvo si se infunden cantidades masivas de bicarbonato, quizá por la protección que ofrece la acidosis. La causa de la hipocalcemia es el rápido depósito de sales cálcicas a nivel del músculo lesionado, como ya demostró experimentalmente Meroney en perros³⁵, y que luego se ha comprobado clínicamente en humanos mediante estudio histológico³⁶ y radiológico con radioisótopos (PPTc99) o TAC³⁷⁻⁴². Este fenómeno se vería favorecido por la intensa hiperfosforemia, a su vez resultado de la lisis celular y de la insuficiencia renal, ya que se ha demostrado una buena correlación entre intensidad de la rabdomiólisis y la hiperfosforemia con el descenso de la calcemia^{33,43}. Algunos autores han postulado que existe, como consecuencia de la hiperfosforemia^{44,45} y el descenso de los niveles de 1,25-(OH)₂-colecálciferol durante las fases iniciales del FRA⁴⁶, una elevada resistencia ósea a la acción de la PTH, por lo que, a pesar de sus altos niveles, no conseguiría normalizar la calcemia.

Una de las alteraciones más llamativas del FRA por RM es la aparición de hipercalcemia tardía, generalmente ya en la fase poliúrica, aunque también se han descrito en pacientes oligúricos⁴⁷⁻⁴⁹. Su frecuencia oscila entre un 25-35 % de los casos, es de duración muy variable, de uno-treinta y cinco días⁵⁰, y casi siempre se ha visto precedida de una mayor hipocalcemia inicial y lógicamente de un grado más extenso de lesión muscular cuando se comparan estos pacientes con aquellos que no desarrollan hipercalcemia³³. Su explicación más aceptada es la resolución de los depósitos cálcicos a nivel de los músculos lesionados, fenómeno que ha sido comprobado por técnicas radioisotópicas³⁷. La detección de hipercalcemia durante la fase de recuperación de la función renal se vería favorecida por el descenso de las cifras de fósforo que induciría la liberación del calcio de los depósitos. Sin embargo, puesto que también se ha detectado hipercalcemia en pacientes en fase oligúrica con elevada fosforemia^{47,49,50}, otros mecanismos deben ser operativos. La

persistencia del hiperparatiroidismo de las fases iniciales, comportándose, pues, como autónomo, ha sido también propuesta por Llach y cols.⁴⁶, entre otros autores⁵¹⁻⁵³, sosteniendo que la inadecuada elevación de la PTH en el momento en que la función renal mejora y disminuye la resistencia ósea a la hormona, al aumentar la síntesis de 1,25-(OH)₂D, sería la responsable de la hipercalcemia. Sin embargo, muchas evidencias no apoyan esta secuencia de hechos al menos de modo universal: en algunos de los trabajos previamente referidos se midieron fragmentos de la PTH y no hormona intacta que refleja con mayor precisión las variaciones del calcio plasmático en presencia de insuficiencia renal; otros autores^{47,54-56} encuentran niveles de PTH bajos o indetectables durante el pico de hipercalcemia, con una buena correlación inversa entre el calcio y la PTH⁵⁶; Miach⁵⁵, en un caso de hipercalcemia de larga duración, encuentra no sólo niveles suprimidos de PTH, sino persistencia de la hipercalcemia tras paratiroidectomía subtotal con normalidad histológica en las glándulas. Nuestra experiencia particular aboga también en contra del hiperparatiroidismo autónomo en estos pacientes al encontrar una muy buena correlación inversa entre la PTH-intacta y los niveles de calcio (total e iónico) que se mantiene independientemente de la presencia o no de insuficiencia renal³³. Uno de nuestros pacientes, que presentó hipercalcemia severa aun en la fase oligúrica del FRA, tenía niveles suprimidos de PTH-i⁴⁹. Todo ello, en resumen, indica que el eje Ca-PTH parece funcionar de modo adecuado en los pacientes con FRA por RM. La hipercalcemia, no obstante, en cualquier caso, es transitoria y muchas veces no ofrece complicaciones, salvo si aparece cuando los niveles plasmáticos de fósforo son aún elevados, pudiendo en tal caso conducir a la formación de calcificaciones metastásicas.

— Otra complicación descrita en algunos casos de FRA por RM, sobre todo en los casos muy severos, es la CID, con trombopenia, hipofibrinogenemia y elevación de los PDF⁵. Su causa podría residir en la liberación al plasma de tromboplastina tisular⁵⁷.

4. Factores predictivos de la aparición de FRA en la RM

Desde un punto de vista clínico-práctico tiene especial relevancia tratar de definir qué factores individuales predisponen la aparición de fracaso renal en esta situación. No hay muchos estudios que hayan desarrollado modelos predictivos amplios, multifactoriales y validados de modo prospectivo que permitan, con escaso margen de error, diferenciar qué grupo de pacientes con RM va a desarrollar FRA. Ward¹⁵, en uno de los análisis más completos, considerando tanto factores etiológicos como clínicos y analíticos en el momento de presentación del cuadro, encuentra mayor riesgo de FRA en función de la edad y antecedentes de hipertensión arterial; isquemia, drogas, quemaduras y sepsis parecen los factores etiológicos más comunes; la presencia de deshidratación e hipotensión al inicio del cuadro y mayor elevación en plasma de CPK,

potasio y fósforo se correlacionan directamente con la presencia de insuficiencia renal, así como el grado de acidosis. La calcemia, albuminemia y pH urinario guardan una correlación inversa, con valores significativamente más bajos en los pacientes con FRA. En nuestra propia experiencia³³ también hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a los valores máximos de CPK, hiperfosforemia e hipocalcemia inicial comparando ambos grupos de pacientes. Otros autores, asimismo, han encontrado mayores niveles de ácido úrico inicial en aquellos pacientes que posteriormente cursarán con FRA^{4,34}. Todo ello indica que la extensión de la rhabdomiólisis parece ser uno de los factores determinantes de la aparición de insuficiencia renal.

5. Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de este tipo de FRA es muy similar al secundario a otras etiologías. La frecuencia de oliguria y necesidad de tratamiento sustitutivo no difiere llamativamente de la observada en otros casos de FRA²⁷ y la recuperación de la función renal suele ser completa. La mortalidad global oscila entre el 2-8 %, si bien algunas de las etiologías de rhabdomiólisis confieren peor pronóstico al FRA, como la relacionada con patología isquémica y la derivada del uso de determinadas drogas (cocaína, heroína), cuando se asocian con fallo hepático y CID.

La rhabdomiólisis no tiene tratamiento específico, salvo las medidas quirúrgicas que se exijan cuando exista un síndrome compartimental y las destinadas al tratamiento etiológico de la RAM (soporte intensivo de las intoxicaciones, tratamiento adecuado de los estados sépticos, etcétera). Es fundamental corregir la hipovolemia, lo que en muchos casos puede restaurar la diuresis. No está claramente demostrado que la administración de manitol o furosemida, junto con alcalinización de la orina mediante la infusión de bicarbonato, prevenga la aparición de FRA. Ward¹⁵ ha observado similar incidencia de FRA en una amplia serie de pacientes con RM así tratados. Sin embargo, sobre una base teórica, el aumento del flujo urinario con diuréticos y la alcalinización, al disminuir las concentraciones de mioglobina y la formación de ferriheme, pueden atenuar su toxicidad e impedir asimismo su precipitación, al igual que la de ácido úrico. Eneas y cols.⁵⁸ encuentran que los pacientes que responden con incremento en la diuresis y mejoría de la función renal con la infusión de manitol y bicarbonato son aquellos que presentan menor grado de depleción de volumen y menor extensión de la RM en comparación con los que no responden. Parece, pues, razonable, una vez corregida la hipovolemia, el uso de diuréticos y/o alcalinización, con las consabidas precauciones en todo paciente oligúrico, en un intento al menos de convertir el FRA en no oligúrico. Respecto a las alteraciones electrolíticas, merece especial atención la hiperpotasemia y acidosis metabólica (su coexistencia con hipocalcemia es especialmente cardiotóxica). Un punto conflictivo en el tratamiento de es-

tos pacientes es la necesidad o no de corrección de la hipocalcemia. A pesar de que puede ser severa, la administración de calcio en las fases iniciales puede favorecer la aparición y/o persistencia de hipercalcemia tardía. Por ello parece prudente no administrar suplementos de calcio a menos que se asocie hiperpotasemia grave o ante la presencia de signos de disfunción cardíaca o tetania. La hipercalcemia de las fases tardías suele ser transitoria, pero conviene controlar estrechamente las cifras de fósforo para evitar calcificaciones extraóseas.

La necesidad de diálisis se presenta aproximadamente en un 50-60 % de los casos, siendo igualmente efectivas tanto la hemodiálisis como diálisis peritoneal e incluso técnicas de hemofiltración⁵⁹⁻⁶¹ o hemodiafiltración arteriovenosa continua⁶² en pacientes con catabolismo elevado.

Bibliografía

1. Fleischer R: Ueber eine neue form von haemoglobinurie beim menschen. *Berl Klin Wochenschr*, 18:691, 1881.
2. Minami S: Über Neierenveränderungen nach Verchüttung. *Virchows Arch Path Anat Physiol*, 245:247-267, 1923.
3. Bywaters EGL y Bell D: Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*, 1:427-432, 1941.
4. Gabow PA, Khaeny WP y Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*, 61:141-152, 1982.
5. Knochel JP: Rhabdomyolysis and myoglobinuria. En Suki WN, Eknayan G (eds.). *The Kidney Systemic Disease* (2nd ed.). New York, John Wilhey & Sons, p. 263, 1981.
6. Knochel JP y Schlein EM: On the mechanism of thabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest*, 51:1750-1758, 1972.
7. Koffler A, Friedler RM y Massry SG: Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*, 85:23-28, 1976.
8. Richter RW, Challenor YB y Pearson J: Acute myoglobinuria associated with heroin addiction. *JAMA*, 226:1172-1176, 1971.
9. Velvie A y Hazeline M: Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Am J Med*, 86:183-186, 1989.
10. Rhonda B y Neugarten J: Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. *Am J Med*, 86:551-553, 1989.
11. Song SK y Rubin E: Ethanol produces muscle damage in human volunteers. *Science*, 175:327-328, 1974.
12. Kagen LJ: Myoglobin: *Biochemical, physiological, and clinical aspects*. New York, Columbia University Press, 1973.
13. Grossman RA, Hamilton RW y Morse BM: Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med*, 291:807-811, 1974.
14. Veenstra J, Smit WM y Krediet RT: Severe rhabdomyolysis: causes, renal failure and mortality. *Abstracts from XXVIIIth Congress of the EDTA-ERA*, p. 58, 1991.
15. Ward MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Int Med*, 148:1553-1557, 1988.
16. Bywaters EGL y Popjak G: Experimental crushing injury. *Surg Gynecol Obstet*, 75:612-615, 1942.
17. Bywaters EGL y Stead JK: The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. *Q J Exp Physiol*, 33:53-70, 1944.
18. Perri GC y Gorini P: Uraemia in the rabbit after injection of crystalline myoglobin. *Br J Exp Pathol*, 33:440-444, 1952.
19. García G, Snider T y Feldman C: Nephrotoxicity of myoglobin in the rat: Relative importance of urine pH and prior dehydration. *Kidney Int* (abstr.), 19:200, 1981.
20. Flamenbaum W, McNeil JS y Kotchen TA: Glycerol-induced acute renal failure after acute plasma renin activity suppression. *J Lab Clin Med*, 82:587, 1973.
21. Braun SR, Weiss FR y Feller AI: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med*, 131:443-469, 1970.

22. Edwards DH, Griffith TM y Ryley HC: Haptoglobin-Hemoglobin complex in human plasma inhibits endothelium-dependent relaxation: Evidence that endothelium-derived relaxing factor acts as a local autotoxin. *Cardiovasc Res*, 20:549, 1986.
23. Flanigan EJ y Oken DE: Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*, 1:232, 1972.
24. Oken DE, Arce ML y Wilson DR: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat: I. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest*, 45:724-735, 1966.
25. Ayer G, Grandchamp A y Wyler T: Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res*, 29:128-135, 1971.
26. Reineck HJ, O'Connor GJ y Lifschitz MD: Sequential studies on the pathophysiology of glycerol-induced acute renal failure. *J Lab Clin Med*, 96:356-362, 1980.
27. Honda N: Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int*, 23:888-898, 1983.
28. Steiner RW: Low fractional excretion of sodium in myohemoglobinuric renal failure. *Arch Intern Med*, 142:1216-1217, 1982.
29. Corwin HL y Schreiber MJ: Low fractional excretion of sodium. Occurrence with hemoglobinuric- and myohemoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med*, 144:981-982, 1984.
30. Domínguez F, Orofino L, Quereda C y Ortuño J: Excreción fraccional de sodio (EFNa) baja en la necrosis tubular aguda por rabdomiólisis. *Nefrología*, 4:409-410, 1987.
31. Rosa JJ, Rivera ME, Teruel JL, Romero JR, Liaño F, Orofino L y Ortuño J: Fracaso renal agudo asociado a rabdomiólisis no traumática. *An C Intensivos*, 3:179-182, 1988.
32. Ahijado FJ, García de Vinuesa S y Muñoz J: Baja excreción urinaria de sodio en el fracaso renal agudo por rabdomiólisis. *Nefrología*, 8:192, 1988.
33. Ahijado FJ, García de Vinuesa S, Luño J, Gallego E, Franco A y López N: Metabolismo cálcico y función paratiroidea en la rabdomiólisis (RM) no traumática. *Nefrología*, 8 (supl. 12):46, 1988.
34. Cadnapahomchai P, Taher S y McDonald FD: Acute drug-associated rhabdomyolysis: An examination of its diverse renal manifestations and complications. *Am J Med Sci*, 280:66-72, 1980.
35. Meroney WH, Arney GK, Segar WE y Balch HH: The acute calcification of traumatized muscle, with particular reference to acute post-traumatic renal insufficiency. *J Clin Invest*, 36:825-832, 1956.
36. Bismuth C, Fréjaville JP, Pebay-Peyroula F y Leclerc JP: Rhabdomyolyse diffuse mortelle au cours d'une intoxication par salicylés et niuroxazide. *Press Méd*, 1:397-399, 1972.
37. Akmal M, Goldstein DA, Telfer N, Wilkinson E y Massry SG: Resolution of muscle calcification in rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ann Intern Med*, 89:928-930, 1978.
38. Frymoyer PA, Giammarco R, Farrar FM y Schroeder ET: Technetium Tc 99m medronate bone scanning in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*, 145:1991-1995, 1985.
39. Mangano FA, Zaontz M, Pahira JJ, Clark LR, Jaffe MH, Choyke PL y Zeman RK: Computed tomography of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis. *Comput Assist Tomogr*, 9:777-779, 1985.
40. Patel R y Mishkin FS: Technetium-99m pyrophosphate imaging in acute renal failure associated with nontraumatic rhabdomyolysis. *Am J Roentgenol*, 147:815-817, 1986.
41. Russ PD y Dillingham M: Demonstration of CT hyperdensity in patients with acute renal failure associated with rhabdomyolysis. *Comput Assist Tomogr*, 15:458-463, 1991.
42. Towers MJ, Downey DB y Poon PY: Psoas muscle calcification and acute renal failure associated with nontraumatic rhabdomyolysis: CT features. *Comput Assist Tomogr*, 14:1027-1029, 1990.
43. Meroney WH y Herndon RF: The management of acute renal insufficiency. *JAMA*, 155:877-883, 1954.
44. Massry SG, Arief AI, Coburn JW, Palmieri G y Kleeman CR: Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: studies on the mechanism of hypocalcemia. *Kidney Int*, 5:437-445, 1974.
45. Somerville PJ y Kaye M: Resistance to parathyroid hormone in renal failure: role of vitamin D metabolites. *Kidney Int*, 14:245-254, 1978.
46. Llach F, Felsenfeld AJ y Haussler MR: The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of Parathyroid Hormone, 25-Hydroxycholecalciferol, and 1,25-Dihydrocholecalciferol. *N Engl J Med*, 305:117-123, 1981.
47. De Torrente A, Berl T, Cohn PD, Kawamoto E, Hertz P y Schrier RW: Hypercalcemia of acute renal failure. Clinical significance and pathogenesis. *Am J Med*, 61:119-123, 1976.
48. Chugh KS, Singhal PC, Nath IVS, Pareek SK, Ubroi H y Sarkar AK: Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis. *Postgrad Med J*, 55:386-392, 1979.
49. García de Vinuesa S, Ahijado F y Luño J: Serum calcium and parathyroid hormone derangements in rhabdomyolysis. *Nephron*, 52:107-108, 1989.
50. Feinstein EI, Akmal M, Telfer N y Massry SG: Delayed hypercalcemia with acute renal failure associated with nontraumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*, 141:753-755, 1981.
51. Segal AJ, Miller M y Moses AM: Hypercalcemia during the diuretic phase of acute renal failure. *Ann Intern Med*, 68:1066-1068, 1968.
52. Gossman HH y Lange H: Hypercalcemia in acute renal failure. *Ann Intern Med*, 69:1066, 1968.
53. Leonard A y Nelms RJ: Hypercalcemia in diuretic phase of acute renal failure. *Ann Intern Med*, 73:137-138, 1979.
54. Turkington RW, Delcher HK y Neelon FA: Hypercalcemia following acute renal failure. *J Clin Endocr Metab*, 28:1224-1226, 1968.
55. Miach PJ, Dawbom JK, Douglas MC, Jerums G y Xipell JM: Prolonged hypercalcemia following acute renal failure. *Clin Nephrol*, 4:32-36, 1975.
56. Fuss M, Bagon J, Dupont E, Manderlier T, Brauman H y Corvilain J: Parathyroid hormone and calcium blood levels in acute renal failure: with special reference to one patient developing transient hypercalcemia. *Nephron*, 20:196-202, 1978.
57. Blachar Y, Fong JSC, De Chadarevian J-P y Drummond KN: Muscle extract infusion in rabbits: a new experimental model of the crush syndrome. *Circ Res*, 49:114-124, 1981.
58. Eneas FJ, Schoenfeld PY y Humphreys MH: The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med*, 139:801-805, 1979.
59. Winterberg B, Tenschert W, Niederlein G, Rolf N, Ramme K, Wendt M, Lison AE y Zunkley H: Acute myoglobinuric renal failure. Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) in a myorenal syndrome. *Fortschr Med*, 105:689-692, 1987.
60. Winterberg B, Tenschert W, Rolf N, Ramme K, Winterberg G, Wendt M, Teerling K, Lison A y Zunkley H: CAVH in myorenal syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 252:385-391, 1989.
61. Winterberg B, Ramme K, Tenschert W, Winterberg G, Rolf N, Wendt M, Teerling K, Lison AE y Zunkley H: Hemofiltration in myoglobinuric acute renal failure. *Int J Artif Organs*, 13:113-116, 1990.
62. Berns JS, Cohen RM y Rudnick MR: Removal of myoglobin by CAVH-D in traumatic rhabdomyolysis. *Am J Nephrol*, 11:73, 1991.