

# Nefropatía obstructiva intrarrenal aguda

L. Mesa, L. Bolaños, C. Vázquez, J. Lavilla, P. Errasti y A. Purroy

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Pamplona.

## RESUMEN

Presentamos un caso clínico de un paciente afecto de sarcoma de próstata, en el que la realización de una vejiga ileal condicionó la persistencia de infecciones urinarias de repetición por *Proteus mirabilis*. Con el objetivo de corregir un pH ácido de la orina, recibió dosis altas de ácido ascórbico. Un mes más tarde presentó una IRA. La biopsia renal reveló múltiples depósitos intratubulares de oxalato cálcico. La falta de respuesta a un tratamiento conservador hizo necesario el empleo de tratamiento sustitutivo.

En la discusión del presente caso se revisan las circunstancias en que se puede presentar una obstrucción intratubular, las diferentes causas que la pueden producir, la evolución clínica y las medidas preventivas y de tratamiento en cada uno de ellos.

Palabras clave: **Insuficiencia renal aguda. Obstrucción intratubular. Acido ascórbico. Oxalosis.**

## ACUTE OBSTRUCTIVE INTRARENAL NEPHROPATHY

### SUMMARY

We present a case of a patient with a prostate sarcoma. Where an ileal bladder realization conditioned the persistence of repetitive *Proteus mirabilis* urinary infections. With the objective of obtaining a low urinary pH, he received high doses of ascorbic acid. A month later, he developed an acute renal failure. The renal biopsy revealed diffuse calcium oxalate intratubular deposits.

The discussion of the case allowed us to review the circumstances where intratubular obstruction may appear, the various etiologies, the clinical evolution and the measures that can be taken to prevent and to treat the different processes.

Key words: **Acute renal failure. Intratubular obstruction. Ascorbic acid. Oxalosis.**

### Introducción

Dentro de los procesos que pueden conducir a una insuficiencia renal aguda (IRA) hay que incluir la obstrucción intratubular. Clásicamente se describía cómo las sulfamidas primeras, por su baja solubilidad, podrían producir estos cuadros. Actualmente, las posibilidades de una IRA

por obstrucción intratubular han aumentado en relación, sobre todo, con situaciones relacionadas con procesos neoplásicos y en relación con mecanismos que pueden conducir a una rhabdomiólisis. Resulta difícil poder precisar su incidencia, ya que un porcentaje de ellos pueden quedar sin ser diagnosticados. Su diagnóstico requiere pensar en ello, que exista una causa capaz de producirlo y que se objetive el deterioro funcional renal. Por la falta de clínica específica, y en situaciones de moderada afectación funcional, puede pasar inadvertida. Es diferente cuando se trata de una insuficiencia renal anúrica. En estas circunstancias, la concomitancia con una causa potencialmente productora de estos procesos y el estudio del

Correspondencia: Dr. L. Mesa.  
Servicio de Nefrología.  
Clínica Universitaria.  
Avenida Pío XII, s/n.  
31008 Pamplona.

sedimento urinario puede ser suficiente para su diagnóstico.

Aunque ha venido siendo considerado como una IRA obstructiva propiamente intrarrenal, hay autores que piensan que debe ser incluido dentro de las IRA intrínsecas, teniendo en cuenta que el daño renal es del propio parénquima y no de las vías de excreción, ya que la orina está todavía en fase de elaboración. Fisiopatológicamente, y en los comienzos de la obstrucción, el proceso semeja a la obstrucción renal bilateral. Sin embargo, el desarrollo posterior puede encuadrar más a una nefritis tubulointersticial aguda.

Queremos presentar un caso clínico y unos comentarios al respecto con un interés eminentemente práctico. Aspectos fisiopatológicos han sido magistralmente recogidos en la editorial del profesor S. Klahr de este mismo número monográfico.

### Caso clínico

Varón de sesenta y dos años de edad, diagnosticado dos años antes de sarcoma de próstata. Tras realización de prostatectomía recibió quimioterapia y radioterapia. Posteriormente presentó una obstrucción ureteral, por lo que requirió una derivación ileal bilateral. A partir de ese momento, infecciones urinarias de repetición por *Proteus mirabilis*, por lo que siguió diversas pautas de antibioterapia, y últimamente se había añadido al tratamiento ácido ascórbico, a razón de 6 gramos al día. Un mes más tarde acudió al hospital por presentar vómitos de repetición, astenia, adinamia, anorexia, junto con diuresis disminuida y orinas coléricas.

A la exploración física, paciente en mal estado, con marcada palidez de piel y mucosas, deshidratación, con signo de pliegue positivo y fetor urémico. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando, ligeramente distendido y doloroso a la palpación global, sin signos de defensa abdominal. Percusión lumbar bilateral positiva. Peristaltismo lento.

### Exploraciones anallíticas

Sangre: Hb, 9,0 g %; Hcto, 26 %; VCM, 89,5; CHCM, 35,7; plaquetas, 200.000; leucocitos, 10.200 (N, 90,5 %, L, 6 %, M, 2,2 %, E, 1,1 %, BO, 2 %).

Ionograma: Sodio, 125 mM/l; potasio, 4,8 mM/l; cloro, 99 mM/l; reserva alcalina, 16.

Creatinina, 6,7 μM/l; urea, 2,3 mM/l; ácido úrico, 7,6 mg %; proteínas totales, 5,4 g %; SGOT, 7 U/l; SGPT, 8 U/l; glucemia, 80 mg %; bilirrubina total, 0,73 mg %; directa, 0,07 mg; calcio, 8,0 mM/l; fósforo, 6,5 mM/l; osmolalidad, 284 mOsm/kg; C3, 98 mg %; C4, 18 mg %.

Orina: Densidad, 1.010; pH, 9; proteínas (++++); hemoglobina (+++); bacteriuria. Sedimento: 120-150 hematias por campo, 30-40 leucocitos por campo, cristales de oxalato cálcico.

Sodio, 99 mM/l; potasio, 9 mM/l.

Ac. oxálico, 0,86 mM/24 horas (VN: menor de 0,56 mM/24 h).

Calcio de 24 horas: 132 mg (volumen, 2.200 cc).

Cultivo de orina: positivo para *Proteus* y *Streptococcus faecalis*.

Radiografía de tórax: Discreta elongación aórtica sin cardiomegalia. Parénquima pulmonar sin alteraciones.

Ecografía abdominal: Presencia de calcificaciones en pelvis renal y origen de uréteres.

TAC abdominal: Calcificación difusa bilateral de pelvis renal. Cálices y uréteres sin signos de hidronefrosis.

La biopsia renal puso en evidencia, a nivel glomerular, un aumento mesangial de diferente grado de afectación en la mayor parte de los 25 glomérulos. Como dato más significativo de la biopsia se encontró un alteración tubular consistente en atrofia marcada y con la luz ocupada por gran número de cristales birrefringentes y a veces asociados a microcalcificaciones. En el intersticio se apreciaba un moderado infiltrado, con carácter difuso, de células mononucleares y signos iniciales de fibrosis intersticial. No había lesiones vasculares.

Se inició tratamiento conservador con fluidoterapia, perfusión de dopamina a dosis prebeta y furosemida en perfusión. La falta de respuesta adecuada hizo preciso el tratamiento sustitutivo.

### Discusión

La cristalización de oxalatos en la luz tubular, cuando se produce de forma extensa, conduce a la obstrucción tubular, con la consiguiente insuficiencia renal aguda<sup>1</sup>. Esto es lo que ha sucedido en este enfermo. La excreción urinaria aumentada de oxalato puede ser primaria (se transmite con carácter autosómico recesivo) o adquirida. Dentro de esta última, la ingestión accidental o voluntaria de etilenglicol (presente en anticongelantes) es la causa más frecuente<sup>2,3</sup>. A las veinticuatro-cuarenta y ocho horas de la ingestión se produce el fallo renal, que se caracteriza por el depósito masivo de cristales de oxalato cálcico, sobre todo a nivel del túbulo proximal<sup>1,2</sup>. También se ha descrito la obstrucción tubular por oxalato en enfermos en los que se ha utilizado el metoxifluorano<sup>4</sup> y en enfermos que han utilizado dosis altas de ácido ascórbico<sup>5</sup>, el cual se metaboliza directamente a glioxilato o bien a oxalato. Otras causas de cristalizaciones intratubulares por oxalatos, como pueden ser determinadas alteraciones gastrointestinales<sup>6</sup> (resección intestinal, derivaciones intestinales como tratamiento de la obesidad...) o el déficit de piridoxina, dan origen a procesos crónicos<sup>1</sup>.

El depósito intratubular de estos cristales frecuentemente se acompaña de nefropatía tubulointersticial relacionada con el daño tubular. El edema intersticial y la infiltración de células inflamatorias acompañan a la zona del daño tubular. La luz tubular suele estar ocupada por depósitos cristalinos, que unas veces adquieren la forma de sobre y otras un aspecto de abanico<sup>1-3</sup>.

Hay estudios *in vitro*<sup>7</sup> donde se demuestra que los cristales de oxalato inducen agregación leucocitaria, producción de superóxidos, aumento de la hexona monofosfato y liberación plaquetaria de serotonina. Clínicamente, y junto a los datos acompañantes a la IRA, es característica la acidosis metabólica con anión gap muy elevado (sobre todo cuando el origen del proceso es la ingesta de etilenglicol), que puede plantear el diagnóstico diferencial

con otros cuadros de aumento del anión gap, como son la ingesta de metanol, la cetoacidosis diabética, la acidosis láctica y el fallo renal crónico.

#### ¿Qué otros procesos pueden producir una obstrucción intratubular?

Como queda recogido en la tabla I, la obstrucción intratubular puede tener relación con el depósito de cristales, pigmentos o material proteico.

Dentro de las cristalizaciones, el cuadro más frecuente es la nefropatía aguda por uratos<sup>8,9</sup>. Se presenta fundamentalmente en relación con procesos neoplásicos de origen linfoproliferativo y leucémico. Dentro del metabolismo de las purinas, el ácido úrico es el último eslabón. Por una parte, la guanina da origen a la xantina, y por otra, la adenina es metabolizada a hipoxantina. Mediante la enzima xantinaoxidasa, la hipoxantina se transforma en xantina y la xantina en ácido úrico. En el hombre, la ausencia de la uricasa convierte al ácido úrico en el producto final del metabolismo de las purinas. Su solubilidad guarda una estrecha relación con el pH: aumenta con un pH elevado y disminuye con un pH ácido. Cuando la concentración plasmática es muy elevada, las posibilidades de precipitación intratubular aumentan en relación directa sobre todo a nivel del túbulo colector en razón a un menor pH y a una mayor concentración del ácido úrico en el fluido tubular a este nivel tubular. En el fallo renal secundario a la hiperuricemia hay que considerar la presencia concomitante de hiperfosforemia, que podría precipitar en la luz tubular. Se ha descrito que también lo podrían hacer los cristales de xantina en pacientes tratados con alopurinol, donde este precursor del ácido úrico alcanza elevadas concentraciones<sup>8,10</sup>.

La lisis tumoral, origen de la hiperuricemia, se puede producir previamente a la iniciación del tratamiento quimioterápico, pero su presentación clínica típica es en relación con el tratamiento<sup>8</sup>. Menos frecuentemente se

puede presentar en otros procesos de destrucción celular. Se manifiesta como una IRA oligoanúrica, acompañándose de hiperfosforemia y aumento de la LDH. En orina, junto a los hallazgos sugestivos de necrosis tubular, suele poder objetivarse la presencia de cristales de ácido úrico (tabla II) y una concentración de ácido úrico muy elevada (incluso 200 mg %).

La cristalización intratubular se puede presentar también en enfermos tratados con sulfamidas<sup>11</sup> y en tratados con metotrexate<sup>12</sup>.

Los primeros son muy poco frecuentes por la relativa poca utilización de las sulfamidas y por la mayor solubilidad de las sulfamidas actuales<sup>11</sup> (sulfametoxazol fundamentalmente). En cuanto al metotrexate<sup>12</sup>, éste se elimina fundamentalmente por vía renal, lo mismo que su metabolito, el 7-OH metotrexate. Ambos son relativamente insolubles en pH ácido, precipitando a nivel tubular, con la consiguiente obstrucción. Además se produce la lesión de las células del epitelio tubular.

Por último, y dentro de los procesos obstructivos por cristaluria, hay que mencionar el aciclovir<sup>12</sup>. Si se administra por vía endovenosa y a dosis elevadas puede precipitar en la luz tubular, con la consiguiente insuficiencia renal.

Un apartado importante dentro de las tubulopatías obstructivas lo constituyen las llamadas pigmenturias o nefropatías por pigmentos<sup>10</sup>. Aquí se incluye tanto la mioglobinuria como la hemoglobinuria<sup>13</sup>. La mioglobinuria<sup>14</sup> puede ser un factor importante en un 5-10 % de los casos de IRA, aunque es muy probable que un porcentaje mayor de casos pueda pasar clínicamente inadvertido. La rabdomiólisis<sup>14</sup> es un proceso que tiene por encima de cien causas posibles, aunque su severidad no es suficiente en todos los casos como para producir una IRA. El proceso bioquímico que produce la rabdomiólisis es consecuencia de la entrada de calcio en la célula muscular. Este aumento del calcio va a condicionar una alteración en el funcionamiento de las mitocondrias y otras organelas intracelulares y, por tanto, en mecanismos fundamentales de la vida celular. En la tabla III se recoge una clasificación de causas de rabdomiólisis, teniendo en cuenta que el alcohol, los procesos traumáticos, el ejercicio excesivo,

**Tabla I.** Causas de obstrucción intraluminal

#### Cristales

- Acido úrico.
- Oxalato.
- Sulfamidas.
- Metotrexate.
- Aciclovir.

#### Pigmentos

- Mioglobina.
- Hemoglobina.

#### Proteínas

- Mieloma.
- Mucoproteínas (adenocarcinoma).
- Nefropatía por cadenas ligeras.

**Tabla II.** Análisis de orina en los procesos obstructivos tubulares

- Orina turbia.
- Densidad: 1.010.
- pH: 6-7.
- Proteínas: 1+.
- Hemoglobina: 1+.
- Sedimento:
  - Hemáties
  - Leucocitos
  - Células epiteliales
 Número variable, aunque moderado
- Cristaluria según la etiología del proceso.
- Cilindros según la etiología del proceso.

**Tabla III.** Causas de rabdomiolisis

<b>1. Aumento del consumo de energía</b>
– Ejercicio excesivo.
– Convulsiones, tétanos, delirio tremens.
– Hiperactividad inducida por drogas.
<b>2. Insuficiente producción de energía</b>
– Diabetes mellitus.
– Depleción de potasio, fósforo.
– Hipotiroidismo.
– Abuso de alcohol.
– Déficit genético de camitina palmitoil transferasa.
– Distrofia muscular.
<b>3. Inadecuada oxigenación</b>
– Oclusión arterial.
– Hipotensión severa.
– Sedación-anestesia prolongadas.
<b>4. Daño muscular</b>
– Trauma.
– Quemaduras severas.
<b>5. Procesos infecciosos</b>
– Bacterianos: Clostridium, Leptospiras, Shigellosis, Legionela, Estreptococo anaerobio y otros.
– Virales: Influenza, Mononucleosis, Herpes, Coxsackie y otros.
<b>6. Fármacos y otras sustancias químicas</b>
– Productores de miopatía necrotizante: opiáceos, anfetaminas, colchicina, alcohol, clofibrato, cloroquina, vincristina.
– Aumento de trabajo muscular: anfetaminas, succinilcolina, teofilina.
– Inmovilización por sedación: opiáceos, sedantes.
– Productores de hipopotasemia: teofilina, diuréticos, laxantes, anfoterina B.
<b>7. Venenos</b>
– Picadura de serpiente, araña y avispa.

el abuso de fármacos, la infección y los problemas de riego son las causas más frecuentes en nuestro medio<sup>10, 13, 14</sup>.

La destrucción del músculo esquelético libera mioglobina con un peso molecular de 17.000 daltons, que prácticamente no se une a las proteínas (por lo que se filtra relativamente fácil a nivel glomerular). En medio ácido, la globina se disocia del hem, el cual puede producir un daño en las células del epitelio tubular. Por tanto, la mioglobina filtrada se va a disociar al final del túbulo proximal una vez reabsorbido el bicarbonato, con lo que además de la obstrucción hay que considerar el daño tubular producido por el hem. Por otra parte, las purinas liberadas de la célula muscular se van a metabolizar, dando niveles elevados de ácido úrico. La experiencia clínica apoya el hecho de que para que se produzca una IRA por mioglobinuria es necesario que exista una hipovolemia con hemoconcentración, una vasoconstricción renal o bien la asociación con otra causa potencial de nefrotoxicidad.

El diagnóstico de la mioglobinuria<sup>10, 13, 14</sup> en las situaciones de franca destrucción muscular se acompaña de oliguria e incluso anuria. La orina inicial es de color oscuro, con positividad (mediante el método de la tira) a la presencia de sangre en la orina. Sin embargo, no hay hemáties en el sedimento. Es muy frecuente la presencia de cilindros granulados de coloración marrón. La analítica presenta hiperpotasemia, hiperfosforemia, acidosis, hiperuricemia e hipocalcemia inicial con hipercalcemia posterior. Junto a ello, cambios enzimáticos significativos: CPK muy elevada inicialmente, con elevaciones posteriores de transaminasas (AST) y LDH. Dentro de los datos de insuficiencia renal es característica la disminución evidente del cociente urea/creatinina por desproporcionado aumento de la creatinina en relación a la liberación de la creatina desde la célula muscular.

Las posibilidades de IRA secundaria a una hemoglobinuria son mucho menores que con la mioglobina<sup>13, 14</sup>. Por una parte existe una proteína (haptoglobina) que se une a la hemoglobina circulante, con lo que ésta no se filtra. Cuando se supera la capacidad de unión de la haptoglobina, el propio peso molecular de la hemoglobina (68.000 daltons) dificulta en gran medida su filtrado glomerular. Al igual que sucede con la mioglobinuria, la nefrotoxicidad de la hemoglobinuria está en función de la depleción de volumen, de la acidosis y de la hipotensión. También, lo mismo que se ha comentado más arriba, la disociación en medio ácido del hem supone un daño de éste sobre las células del epitelio tubular. La IRA por hemoglobinuria se acompaña de una disminución de la hemoglobina en sangre, con aumento de leucocitos, aumento de bilirrubina, disminución de haptoglobina, aumento de la LDH. En orina, los datos son superponibles a los observados en la mioglobinuria. En la tabla IV se recogen una serie de causas de hemólisis intravascular productoras de IRA.

**Tabla IV.** Causas de hemólisis productoras de IRA

**Incompatibilidad transfusional.**

**Infección:**

- Malaria.
- Clostridium.
- Leptospirosis.

**Daño físico de los hematíes:**

- Prótesis valvular.
- Quemaduras extensas.
- Hemoglobinuria de la marcha.
- Coagulación intravascular diseminada.

**Agentes químicos:**

- Agua intravenosa.
- Quinina.
- Glicerol.
- Tiopental.
- Rifampicina.

**Defectos genéticos:**

- Defecto de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Por último, se debe considerar la precipitación intratubular de material proteico<sup>15,16</sup>, tanto en el mieloma múltiple como en la enfermedad por cadenas ligeras. En el primer caso, la obstrucción intratubular produce una IRA que se viene a sumar a la relacionada con la hipercalcemia, los medios de contraste yodado con deshidratación o los antibióticos nefrotóxicos. Este material proteico suele producir un daño en las células del epitelio tubular con manifestaciones tipo síndrome de Fanconi. La enfermedad por cadenas ligeras se puede acompañar también de una obstrucción intratubular por precipitación de estas cadenas ligeras al unirse con la proteína de Tamm-Horsfall.

#### Prevención y tratamiento

El mejor tratamiento tiene como primer objetivo prevenir la precipitación intratubular, lo cual se puede realizar a través de tres acciones diferentes: reducir la concentración plasmática (y por supuesto evitarla), aumentar la cantidad de fluido tubular y, en general, alcalinizar la orina.

En el caso clínico motivo de esta revisión<sup>17</sup>, el primer objetivo debe ser suspender la administración de ácido ascórbico y, junto a ello, aumentar la diuresis mediante la utilización de manitol y/o furosemida y, por último, la administración de bicarbonato por vía endovenosa para conseguir una reserva alcalina en sangre entre 26 y 30 mM/l.

En la toxicidad por etilenglicol<sup>4</sup>, y al objeto de competir con la deshidrogenasa que va a convertir el etilenglicol en glicolaldehído, se debe administrar etanol, que utiliza la misma enzima para convertirse en acetaldehído. De esta forma se bloquea el inicio de la producción de ácido oxálico a partir del etilenglicol (fig. 1). Se administra una infusión de alcohol por vía gástrica y por infusión en-

dovenosa. Otra posibilidad ha sido utilizar el 4-metilpirazol, que inhibe la misma deshidrogenasa.

En la nefropatía úrica debe administrarse alopurinol<sup>4,5,17</sup>, que inhibe la xantinaoxidasa, a razón de 300-600 mg/día y empezando previamente al inicio de la quimioterapia. Junto a ello, aumentar la diuresis a base de suero fisiológico y alcalinizar la orina con infusión de bicarbonato y administración de acetazolamida (diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica). El objetivo es conseguir un pH en orina superior a 7. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la eficacia de una diuresis aumentada es mayor que la conseguida con la alcalinización de la orina.

Quando es preciso utilizar metotrexate<sup>12</sup> se debe conocer cómo es la función renal previa, descartar una uropatía obstructiva y conseguir una diuresis abundante a base de solución salina isotónica y alcalinización para conseguir un pH en la orina superior a 7. Cuando existe una afectación renal previa se debe disminuir la dosis y utilizar, por ejemplo, leucovorin a las veinticuatro-treinta y seis horas para evitar efectos secundarios que pueden ser letales.

En el mieloma múltiple<sup>15,16</sup> son fundamentales las medidas preventivas, que se pueden resumir en evitar la deshidratación y evitar agresiones nefrotóxicas, que pueden concretarse en contrastes yodados, antibióticos nefrotóxicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Por último, tanto en la mioglobinuria como en la hemoglobinuria<sup>10,13,14</sup>, sigue siendo importante la prevención, evitando todas aquellas circunstancias potencialmente productoras de ambos procesos. Una vez puesta en marcha, la precoz expansión de volumen con la correspondiente alcalinización puede ser muy eficaz. Se han descrito buenos resultados con la administración de una solución glucosada al 5%, a la que se añaden 25 gramos por litro de manitol y 100 mM/l de bicarbonato. El objetivo es conseguir una buena diuresis y un pH en la orina alcalino. Si no se consigue rápidamente un adecuado volumen, se debe realizar depuración extrarrenal mediante hemodiálisis. En el caso de la rabdomiólisis, se debe tener una actitud activa en lo que se refiere a suprimir focos de necrosis muscular.

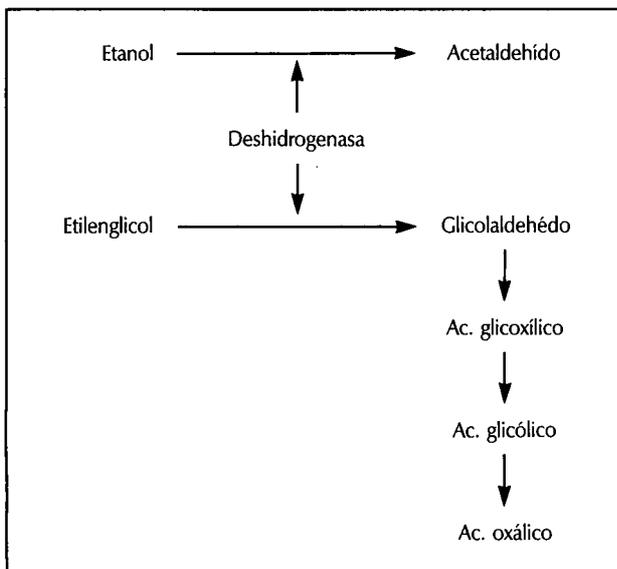


Fig. 1.—Metabolismo del etilenglicol.

#### Bibliografía

1. Weeden RP y Bateman V: Tubulo interstitial nephritis induced by heavy metals and metabolic disturbances. *Contemp Issues Nephrol*, 10:211-241, 1983.
2. Khan SR y Hackett RL: Ultrastructural events in early calcium oxalate crystal formation in rats. *Kidney Int*, 15:640-650, 1979.
3. Frommer JP y Ayus JC: Acute ethylenglycol intoxication. *Am J Nephrol*, 2(1):1-5, 1982.
4. Sweny P, Farrington K y Moorhead JF: Drug induced renal disease. En *The Kiney and its Disorders*. Blackwell Scientific Publ. Oxford, pp. 720-7249, 1989.
5. Bennett WM, Elzinga LW y Porter GA: Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy. En Brenner BM y Rector FC Jr (eds.). *The kidney*, fourth edition. WB Saunders Company Philadelphia, pp. 1430-1496, 1991.
6. Zawada ET Jr, Johnson WH y Bergstein J: Chronic interstitial neph-

L. MESA y cols.

- ritis. Its occurrence with oxalosis and antitubular basement membrane antibodies after jejunoileal bypass. *Arch Pathol Lab Med*, 105:379-383, 1991.
7. Boogaerts MA, Hammerschmidt DE, Roelant C, Verwilgham RL y Jacobs HS: Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: Crystal induced granulocyte mediated, endothelial injury. *Tromb Haemost*, 50:576-580, 1983.
  7. Andreoli SP, Clark H, McGuire WA y Bergstein JM: Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr*, 159:292-298, 1986.
  9. Klinenberg JR, Kippen I y Bluesome R: Hyperuricemic nephropathy. *Arch Intern Med*, 138:88-93, 1978.
  10. Humphreys MH: Pigment —and crystal— induced acute renal failure. En Jacobson HR, Striker GE y Klahr S (eds.). *The principles and practice of Nephrology*, first edition. Inc. Philadelphia, Hamilton, pp. 650-659, 1991.
  11. FDA: Drug Bull. *Serious adverse reactions with sulfonamides*, 14:5, 1984.
  12. Garnick MB, Mayer RJ y Abelson HT: Acute renal failure associated with cancer treatment. En Brenner BM y Lazaruz JM (eds.) *Acute renal failure, second edition*. Churchill Livingstone Inc. New York, pp. 621-657, 1988.
  13. Dubrow A y Flamenbaum W: Acute renal failure associated with mioglobinuria and hemoglobinuria. En Benner BM y Lazaruz JM (eds.). *Acute renal failure*, second edition. Churchill Livingstone Inc. New York, pp. 279-293, 1988.
  14. Knochel JP: Rhabdomyolysis and Myoglobinuria. *Sem Nephrol*, 1:75-86, 1981.
  15. Hill GS, Morel-Maroger L, Mery JP y cols.: Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis*, 2(4):423-438, 1983.
  16. Bernstein SP y Humes HD: Reversible renal insufficiency in multiple mieloma. *Arch Intern Med*, 142(12):2083-2086, 1982.
  17. Cuppage FE y Chanko AM: Urate and uric acid nephropathy, cystinosis and oxalosis. En Tisher CC y Brenner BM (eds.). *Renal Pathology with clinical and functional correlations*. JB Lippincott Company. Philadelphia, pp. 1335-1362, 1989.