

Rabdomiolisis asociada a torniquete en cirugía de rodilla: importancia del estrés oxidativo y el rol del alopurinol en su prevención

Andrés Miranda M.⁽¹⁾, Jaime González M.⁽¹⁾, Carlos Infante C.⁽²⁾, Aníbal Debandi C.⁽²⁾, Jaime Catalán G.⁽²⁾

⁽¹⁾ *Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾ *Servicio de Traumatología, HCUCH.*

SUMMARY

Orthopedic knee surgery using a tourniquet has allowed surgeons to operate with a bloodless field. Nevertheless, tourniquet application produces an ischemia-reperfusion cycle in the skeletal muscle. As a consequence of the reoxygenation of the muscle, an enhancement on the production of reactive oxygen species leads to cell dysfunction, apoptosis and necrosis. A mild rhabdomyolysis is ascertained from the average 7-fold increase in plasma creatine phosphokinase and myoglobin in these patients, with release of intracellular content such as uric acid and phosphate. Altogether, these factors ascertain a distant response, determined by systemic inflammation and renal involvement by means of glomerular and tubular damage. In contrast, it is likely that acute kidney injury remains under diagnosed due to the recent change in acute kidney failure diagnostic paradigm. As a plausible evidence-based intervention, a diminution on the production of reactive oxygen species seems the pathophysiological treatment. Indeed, allopurinol supplementation constitutes a reasonable, innocuous and cheap alternative for these patients, because of inhibition of xanthine oxidase, the latter being the main source of reactive oxygen species in the setting of ischemia-reperfusion. This review focuses on the pathophysiology of rhabdomyolysis and acute kidney injury in the context of tourniquet knee surgery and therapeutics on allopurinol.

INTRODUCCIÓN

La cirugía de rodilla es una intervención practicada en una cantidad creciente en los servicios hospitalarios y que ha permitido sustanciales avances en el tratamiento de lesiones

deportivas y degenerativas. La cirugía de rodilla con torniquete ha permitido a los cirujanos ortopédicos operar con un campo visual libre de sangre. Este procedimiento se ocupa en la artroplastia de rodilla, la reconstrucción de ligamento cruzado y la reducción de fracturas expuestas de miembro inferior.

No obstante, el torniquete produce un evento de isquemia-reperusión en el músculo esquelético, es decir, como consecuencia de la reoxigenación del músculo isquémico se gatilla una gran producción de radicales libres lo que lleva a disfunción celular, apoptosis y necrosis. Éstos inducen disfunción endotelial e infiltración de neutrófilos, los que son responsables de la llamada injuria por isquemia-reperusión. Los efectos citotóxicos de las especies reactivas derivadas del oxígeno (EROS) incluyen la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de membrana, la carboxilación de proteínas y la oxidación del DNA y la inhibición directa de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial.

Esto trae como consecuencia una rdbdomiolisis moderada evidenciable a partir del aumento promedio de 7 veces el valor basal de la creatina fosfoquinasa y la mioglobina en estos pacientes, con la concomitante liberación al torrente sanguíneo de contenido intracelular como enzimas, mioglobina y solutos.

Todos estos factores redundan en una respuesta a distancia, evidenciable en la respuesta inflamatoria sistémica y en la disfunción renal de estos pacientes, observable como compromiso tanto a nivel glomerular como tubular. Por otro lado, es probable que el daño renal de estos pacientes no esté siendo diagnosticado apropiadamente a propósito de las recientes clasificaciones validadas para “injuria renal aguda”, que implican un aumento variable de los valores de creatinina para realizar este diagnóstico, fenómeno que puede ocurrir tardía o subrepticiamente en esta enfermedad. Basándonos en la evidencia disponible, parece ser que el tratamiento más lógico para este fenómeno sería una disminución de la producción de radicales libres. Efectivamente, el tratamiento con alo-

purinol se presenta como una alternativa razonable e inocua para estos pacientes. Esto por ser un inhibidor de la xantino oxidasa, mayor fuente de radicales libres en el contexto de la isquemia-reperusión.

Este manuscrito revisa el rol del estrés oxidativo en el evento de la isquemia-reperusión generada por el torniquete; la fisiopatología de la rdbdomiolisis y su conexión con la injuria renal aguda y la respuesta inflamatoria sistémica en el contexto de la cirugía de rodilla con torniquete y la nueva estrategia antioxidante utilizando alopurinol.

TORNIQUETE, ISQUEMIA-REPERUSIÓN Y RDBDOMIOLISIS

Los orígenes del torniquete neumático moderno se remontan a la época del Imperio Romano (199 a.C.-500 d.C.), cuando se usaban dispositivos de bronce y cuero no neumáticos para controlar hemorragias secundarias a amputaciones de miembro durante la guerra⁽¹⁾. Con el advenimiento de la anestesia general, Joseph Lister (1817 – 1912 d.C) fue el primero en usar un torniquete para crear un campo quirúrgico exangüe⁽²⁾, en 1864.

Isquemia y desarrollo de estrés oxidativo

La injuria por reperusión es una fuente sustancial de morbilidad y mortalidad en varios campos de la medicina⁽³⁾. Cuando se libera el torniquete ocurre una formación excesiva de radicales libres producto de la reperusión y reoxigenación. Esto conlleva una gran producción de radicales libres dando origen al proceso fisiopatológico conocido como estrés oxidativo, acarreamdo la injuria por reperusión.

El estrés oxidativo constituye un mecanismo unificador de injuria celular caracterizado por

un desbalance entre la generación de EROS y las defensas antioxidantes, siendo estas últimas sobrepasadas⁽⁴⁾. Las EROS son parte de una familia de especies altamente reactivas que son formadas enzimática y no enzimáticamente. En el metabolismo celular, la molécula de oxígeno es reducida a agua, formando como sucesivos intermediarios, superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo.

En condiciones fisiopatológicas, las fuentes de EROS incluyen la activación de la xantina oxidasa por la isquemia-reperfusión, la cadena transportadora de electrones de la respiración mitocondrial, la activación de los neutrófilos a través de la enzima NADPH oxidasa y el metabolismo del ácido araquidónico, entre otros. En la isquemia-reperfusión, la producción enzimática de superóxido resulta del efecto conjunto de la xantina oxidasa, NADPH oxidasa y del desacoplamiento – disfunción - de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

El efecto del estrés oxidativo a nivel de la microcirculación es el reclutamiento y activación de los neutrófilos y su adhesión a las células endoteliales, creando un círculo vicioso de inflamación y estrés oxidativo y determinando un fenómeno conocido como no-reperfusión. A nivel celular ocurre la oxidación del DNA y las proteínas junto con peroxidación de las membranas lipídicas, llevando a alteraciones en la permeabilidad de membrana, modificación de la estructura proteica y cambios funcionales enzimáticos⁽⁵⁾. También ocurre daño oxidativo a la membrana mitocondrial, resultando en despolarización y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y en una alteración de la respiración celular normal y disfunción energética celular⁽⁶⁾. Esto lleva últimamente a daño mitocondrial con liberación del citocromo c y activación de las caspasas con el consiguiente proceso de apoptosis⁽⁷⁾.

Los productos formados por el ataque de las EROS a las biomoléculas son una herramienta útil para la determinación del estrés oxidativo. En un estudio previo, se demostró que la producción de radicales libres incrementa significativamente entre los 5 y 20 minutos después de la liberación del torniquete en artroplastia total de rodilla⁽⁸⁾. El malondialdehído (MDA) se produce como subproducto del ataque de las EROS a los fosfolípidos de membrana, dando cuenta del daño por radicales libres en los pacientes sometidos a este procedimiento. Asimismo, numerosos estudios han reportado la elevación del MDA en pacientes sometidos a cirugía de rodilla^(9,10). Más aún, la generación de EROS ha sido claramente establecida como proceso fundamental en la aparición de la injuria por perfusión en el músculo esquelético⁽¹¹⁾.

TORNIQUETE Y ESTRÉS OXIDATIVO MUSCULAR

Desde un punto de vista histopatológico, el cese del flujo sanguíneo al músculo estriado causa alteraciones bioquímicas que son evidenciables como cambios en la morfología de los miocitos. Si la isquemia continúa más allá de 30±40 min, como ocurre en la cirugía de rodilla, los cambios metabólicos y morfológicos ocurren rápidamente. La restitución del flujo sanguíneo después de la isquemia determina una injuria celular que no está presente durante la isquemia. Dentro de los cambios histopatológicos se cuentan la necrosis segmentaria, pérdida de estriación, centralización de los núcleos y cambios de diámetro de los miocitos.

La rhabdomiólisis es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por la ruptura del músculo esquelético, resultando en la liberación del contenido intracelular al torrente sanguíneo. Este contenido incluye enzimas

como la creatina fosfoquinasa (CK), aspartato transaminasa (GOT) y deshidrogenasa láctica (LDH), mioglobina, electrolitos como potasio y fosfato y purinas y sus derivados como el ácido úrico⁽¹²⁻¹⁴⁾. La aparición de la rabdomiolisis está relacionada a una serie de entidades como uso del torniquete, trauma, síndrome compartimental, fármacos, toxinas, etc. Clínicamente la rabdomiolisis puede manifestarse desde elevaciones asintomáticas de la CK plasmática hasta mioglobinuria, falla renal y muerte⁽¹⁵⁾. La CK es un marcador sensible de daño miocítico relacionado a la rabdomiolisis cuando se eleva 5 veces sobre el límite normal, habiendo descartado isquemia cardiaca o cerebral. Se han reportado elevaciones de las concentraciones séricas de CK del orden de más de 7 veces el nivel basal en pacientes sometidos a cirugía de rodilla con torniquete^(16,17). Esto evidencia una rabdomiolisis moderada en estos pacientes, secundaria al evento de isquemia-reperfusión provocado por el uso del torniquete.

Asimismo, el uso de torniquete en la cirugía de rodilla determina una respuesta inflamatoria sistémica⁽¹⁸⁾, que ha sido recientemente descrita, demostrándose un aumento de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6), proteína C reactiva (PCR), velocidad de hemossedimentación (VHS) y leucocitos⁽¹⁹⁾. En otro estudio se ha descrito un nivel promedio máximo de la PCR de 150 mg/L⁽²⁰⁾.

A pesar de todos los antecedentes aquí presentados, no hay estudios que evalúen variables traumatológicas ni inflamatorias en pacientes sometidos a cirugía de rodilla que hayan recibido terapias antioxidantes. Sólo un estudio en ratas demuestra que existiría beneficio de una terapia antioxidante, en términos de la masa muscular y producción de fuerza del territorio sometido a isquemia⁽²¹⁾. Por último, un estudio

en humanos demostró beneficio de una terapia antioxidante en términos de reducción del consumo de morfina posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de rodilla⁽¹⁷⁾.

Daño renal

El daño renal es una complicación postoperatoria seria y frecuente de la gran mayoría de cirugías mayores, que conlleva aumento en la morbimortalidad asociada a estas cirugías. Un estudio utilizando pacientes sometidos a cirugía de rodilla con torniquete documenta elevación de la CK a 5 veces el basal con incremento continuo de la creatinina, el clásico marcador de filtración glomerular⁽²²⁾. La concentración urinaria posoperatoria de albúmina fue máxima al primer día postoperatorio, mientras que la concentración de proteína HC fue máxima en el día 2. Pequeños aumentos en la concentración urinaria de albúmina dan cuenta de disfunción glomerular de importancia clínica. Asimismo, siendo la proteína HC un marcador de daño tubular, habría un daño multimodal al nefrón en la cirugía de rodilla. Estos hallazgos sugieren que los riñones se exponen a un grado moderado de isquemia medular o a algún otro factor asociado a la cirugía que causaría disfunción tubular. Asimismo, estudios previos también indican disfunción tubular desde el 2º día en adelante⁽²³⁻²⁵⁾. Concordantemente, el daño renal tanto isquémico como hipóxico desencadena disfunción tubular⁽²⁶⁾.

En un estudio reciente que incluyó casi 18 mil pacientes, se revisó la tasa de complicaciones de la artroplastia total de rodilla⁽²⁷⁾. En esta serie se estimó un 0.55% de incidencia de falla renal aguda; sin embargo, en este ensayo se utilizó una definición poco sensible de injuria renal aguda, la que no se condice con las nuevas definiciones sugeridas por el *Acute Dialysis*

Quality Initiative (ADQI) ⁽²⁸⁾ y revisadas por el *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)⁽²⁹⁾, por lo que es altamente probable que la incidencia de injuria renal aguda - definida por la ADQI y la AKIN - sea bastante mayor que la estimada en esta serie.

Más aún, el concepto actual de falla renal aguda o insuficiencia renal aguda ha sido reemplazado, correspondiéndose más bien a injuria renal aguda. Esta última tiene a su vez 3 grados, siendo el tercero la falla renal, mientras el grado I y II son definiciones consensuadas para diagnosticar sensiblemente la injuria renal aguda⁽²⁹⁾. Además en ese estudio no se menciona que se haya realizado una búsqueda sistemática de esta complicación, por lo que es altamente probable que la incidencia de injuria renal aguda en la cirugía rodilla con uso de torniquete, definida según la AKIN, sea bastante mayor de la estimada en esa serie. La importancia clínica la reviste el hecho de que cada uno de estos grados de injuria renal aguda correlaciona aumento de la mortalidad (mayor a mayor grado) en distintos escenarios clínicos⁽²⁹⁾.

Cada vez hay más evidencia apuntando que pequeños incrementos en la creatinina plasmática están asociados, en variados escenarios clínicos, con peor pronóstico⁽³⁰⁻³²⁾ que son manifiestos en morbimortalidad de corto y largo plazo, incluyendo mortalidad a un año⁽³²⁾. Lastimablemente la práctica clínica actual no presta mucha atención a pequeños incrementos de la creatininemia, los que usualmente son erradamente atribuidos a variaciones del laboratorio⁽²⁹⁾.

Fisiopatológicamente una combinación de factores presentes en la cirugía de rodilla podrían precipitar una injuria renal aguda. En primer lugar habría un componente prerenal

dado por el secuestro de volumen del área sujeta a isquemia (edema muscular), además de cambios hemodinámicos secundarios a la respuesta inflamatoria sistémica determinada por esta cirugía. Segundo, la rhabdomiolisis produce una importante liberación de mioglobina al torrente sanguíneo, lo que produce una injuria renal mediada por pigmentos, dando pie a la obstrucción de los túbulos, daño celular del túbulo proximal por estrés oxidativo e isquemia medular por vasoconstricción^(33,34). En tercer término, la rhabdomiolisis produce acidosis y liberación de ácido úrico y fósforo, los que precipitan en los túbulos renales como urato y fosfato de calcio, favoreciendo la obstrucción tubular y el componente postrenal de la injuria renal aguda asociada a rhabdomiolisis. La determinación de la mioglobinemia puede ser más específica como marcador pronóstico de función renal, pero poco se sabe sobre la cinética de la mioglobina en la rhabdomiolisis, además de ser pocos los laboratorios clínicos que pueden hacer esta determinación⁽³³⁾. Por último, la lisis celular libera enzimas productoras de radicales libres, como la xantina oxidasa, las que se pueden depositar en el riñón y producir estrés oxidativo local⁽³⁵⁾.

ROL DEL ALOPURINOL

Se cree que la xantina oxidasa es la fuente más importante de EROS en la reoxigenación de los tejidos hipóxicos⁽³⁶⁾. Al reoxigenarse el tejido la xantina oxidasa produce grandes cantidades de superóxido, radical libre responsable de gran parte del daño celular.

El alopurinol es un efectivo inhibidor de la enzima xantina oxidasa y ha sido usado por décadas para el tratamiento de la gota y la hiperuricemia. Dado que la inhibición de esta enzima limita la formación de EROS, el alopurinol ha sido

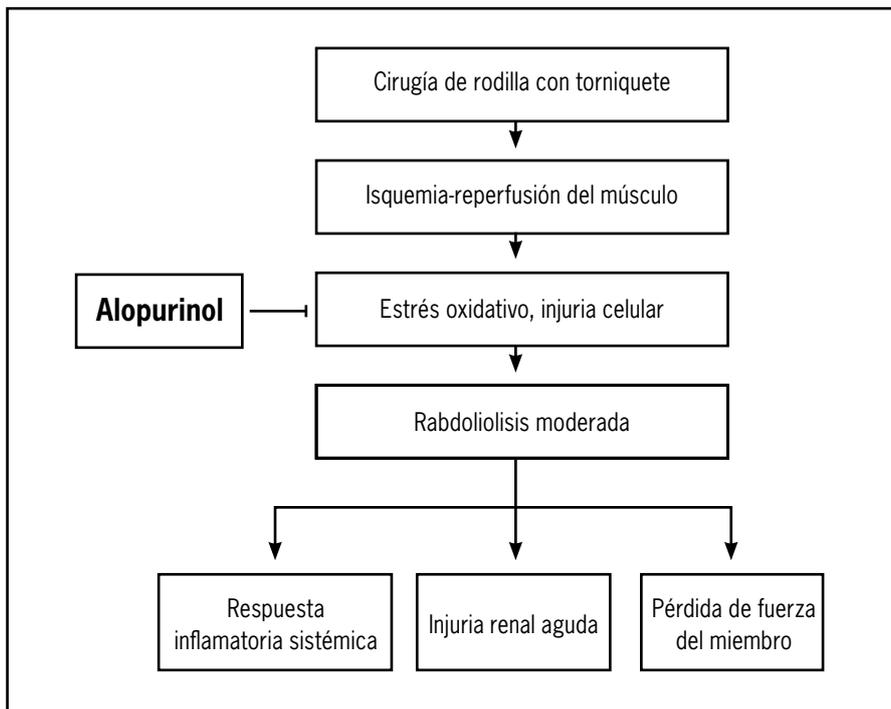


Figura 1. Rol de la suplementación antioxidante con alopurinol en la prevención de las complicaciones derivadas de la cirugía ortopédica de rodilla.

utilizado experimentalmente para el tratamiento de condiciones asociadas a estrés oxidativo e injuria por reperfusión. Así se ha demostrado su efecto en el bloqueo de la producción de superóxido en el contexto de órganos sufriendo de isquemia-reperfusión en corazón⁽³⁷⁾, riñón⁽³⁸⁾, hígado⁽³⁹⁾ e intestino delgado⁽⁴⁰⁾.

Dado que el mecanismo de la injuria por reperfusión es el mismo en el músculo esquelético que en el miocardio^(41,42), los resultados en miocardio son extrapolables a músculo esquelético. Así, un estudio usando alopurinol en pacientes con infarto agudo al miocardio sometidos a angioplastia primaria, demostraron una reducción significativa en la producción de lipoperóxidos en orina, producto del daño por radicales libres a las membranas celulares. Además, el grupo suplementado se benefició al presentar un mayor flujo TIMI en la angiografía de control versus placebo⁽⁴³⁾. Por lo tanto, se redujo el estrés oxidativo y el fenómeno de no

reperfusión en estos pacientes. Además, se ha estudiado el vasto efecto clínico de este fármaco en ratas en una reciente revisión⁽⁴⁴⁾.

No obstante, dado que la cirugía de rodilla es un procedimiento electivo, se podría practicar una carga previa, racional y protocolizada con alopurinol, maximizando así su potencial efecto terapéutico. Considerando que la vida media del metabolito activo del alopurinol – oxypurinol – da cuenta de su efecto clínico, una precarga con alopurinol durante los 7 días previos a la cirugía y mantenido hasta 2 días después, sería una estrategia útil para estos pacientes. De hecho, esta estrategia ya ha sido planteada previamente como útil para pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor⁽³⁵⁾.

Ésta es una terapia segura, dado que ocupa un fármaco con una baja tasa de reacciones adversas, siendo la mayoría de éstas menores, tales como reacciones dérmicas alérgicas.

Dentro de las reacciones adversas severas, se cuenta el síndrome de Stevens-Johnson, la que ocurre a dosis de 200 mg/día y mayores⁽⁴⁵⁾. Por lo tanto, 100 mg/día por 9 días parece una excelente estrategia con un intervalo de seguridad amplio para aprovechar los efectos del alopurinol sin sus reacciones adversas. En un estudio reciente se utilizó alopurinol 600 mg/día por 6 semanas en 65 pacientes con patología coronaria, no evidenciándose efectos adversos en estos pacientes, dando cuenta de la seguridad del alopurinol a altas dosis y por períodos largos⁽⁴⁶⁾.

En la Figura 1 se aprecia un modelo descriptivo de la intervención con alopurinol para prevenir las complicaciones de la cirugía de rodilla.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La cirugía de rodilla con uso de torniquete es un procedimiento ampliamente practicado en los servicios traumatológicos de nuestro país y que da ventajas en el campo quirúrgico al cirujano, pero que trae complicaciones médicas aparejadas.

El evento de isquemia-reperfusión gatillado por el torniquete determina una gran producción de radicales libres, sobre todo por la enzima xantino oxidasa, lo que lleva a una rhabdomiolisis moderada. Ésta a su vez condiciona una respuesta inflamatoria sistémica y un daño renal en estos pacientes. Se espera que la suplementación con alopurinol, un inhibidor de la xantino oxidasa frene la cadena de eventos fisiopatológicos responsables de las complicaciones médicas de este procedimiento.

REFERENCIAS

1. Noordin S, McEwen JA, Kragh JF Jr, Eisen A, Masri BA. Surgical tourniquets in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2958-67.
2. Lister JB. Collected papers. Vol 1. Oxford: Clarendon Press; 1909:176.
3. Cheng YJ, Chien CT, Chen CF. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:679-82.
4. Juránek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species — cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 2005;24:263-78.
5. Zimmerman JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:616-7.
6. Nathan AT, Singer M. The oxygen trail: tissue oxygenation. *Br Med Bull* 1999;55:96-108.
7. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 2003;90:221-32.
8. Lee JY, Kim CJ, Chung MY. Effect of high-dose vitamin C on oxygen free radical production and myocardial enzyme after tourniquet ischaemia-reperfusion injury during bilateral total knee replacement. *J Int Med Res* 2010;38:1519-29.
9. Günaydin B, Çelebi h, Kulaksizoğlu S, Çevik C. Effects of tourniquet induced ischaemia on malondialdehyde and muscle enzymes under regional anaesthesia. *T J Klin Med Res* 2002;20:114-8.
10. Kahraman S, Kiliç K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997;78:279-81.
11. Akar H, Saraç A, Konuralp C, Yildiz L, Kolbakir F. Comparison of histopathologic effects of carnitine and ascorbic acid on reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:500-6.
12. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Phys* 2002;65:907-12.
13. Lane R, Philips M. Rhabdomyolysis has many causes, including statins, and may be fatal. *BMJ* 2003;327:115-6.
14. Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999;15:415-28.
15. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67:272-83.
16. Niki Y, Mochizuki T, Momohara S, Saito S, Toyama Y, Matsumoto H. Is minimally invasive surgery in total knee arthroplasty really minimally invasive surgery? *J Arthroplasty* 2009;24:499-504.
17. Orban JC, Levraut J, Gindre S, Deroche D, Schlatterer B, Ichai C *et al.* Effects of acetylcysteine and ischaemic preconditioning on muscular function and postoperative pain after orthopaedic surgery using a pneumatic tourniquet. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:1025-30.
18. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002;10:620-30.
19. Murphy T, Walsh PM, Doran PP, Mulhall KJ. Transcriptional responses in the adaptation to ischaemia-reperfusion injury: a study of the effect of ischaemic preconditioning in total knee arthroplasty patients. *J Transl Med* 2010;8:46.

20. Gray A, McMillan DC, Wilson C, Williamson C, O'Reilly DS, Talwar D. The relationship between the acute changes in the systemic inflammatory response, lipid soluble antioxidant vitamins and lipid peroxidation following elective knee arthroplasty. *Clin Nutr* 2005;24:746-50.
21. Arieli D, Nahmany G, Casap N, Ad-El D, Samuni Y. The effect of a nitroxide antioxidant on ischemia-reperfusion injury in the rat in vivo hind limb model. *Free Radic Res* 2008;42:114-23.
22. Nergelius G, Vinge E, Grubb A, Lidgren L. Renal impairment after hip or knee arthroplasty. Urinary excretion of protein markers studied in 59 patients. *Acta Orthop Scand* 1997;68:34-40.
23. Wahlstrom O, Maller R, Djerf K, Ivarsson I. Renal function after hip arthroplasty and isoxazolyl penicillin prophylaxis. *Acta Orthop Scand* 1992;63:539-42.
24. Wahlstrom O, Maller R, Larsson R, KBgedal B. Effects of hip arthroplasty and peroperative dicloxacillin prophylaxis on renal function. *Scand J Infect Dis* 3992;24:85-8.
25. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I, Keller HE, Straub U, Huwer H *et al.* Effects of highdose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1076-80.
26. Sladen RN. Renal physiology. En: *Anesthesia*, 4th ed (Ed. Miller RD). New York : Churchill Livingstone, 1994:663-88.
27. Parvizi J, Mui A, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Total joint arthroplasty: When do fatal or near-fatal complications occur? *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:27-32.
28. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212.
29. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11: R31.
30. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
31. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005,14:265-70.
32. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-605.
33. Karcher C, Dieterich HJ, Schroeder TH. Rhabdomyolysis in an obese patient after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2006;97:822-4.
34. Rodrigo R, Bosco C, Herrera P, Rivera G. Amelioration of myoglobinuric renal damage in rats by chronic exposure to flavonol-rich red wine. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2237-44.
35. Mittal A, Phillips AR, Loveday B, Windsor JA. The potential role for xanthine oxidase inhibition in major intra-abdominal surgery. *World J Surg* 2008;32:288-95.
36. Parks DA, Granger DN. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. *Acta Physiol Scand* 1986;548:87-99.

37. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E, Cash TG, Freeman BA, Parks DA. Xanthine-oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radic Biol Med* 1993;15:407–14.
38. Terada LS, Dormish JJ, Shanley PF, Leff JA, Anderson BO, Repine JE. Circulating xanthine oxidase mediates lung neutrophil sequestration after intestinal ischemia–reperfusion. *Am J Physiol* 1992;263:L394–401.
39. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988;255:1269–75.
40. Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986;251:G567–74.
41. Gorman RC, Gardner TJ. Myocardial reperfusion injury. In: Pillai R, Wright JEC, editors. *Surgery for ischaemic heart disease*, New York: Oxford University Press, 1999: 81-97.
42. Harris K, Walker PM, Mickle DA, Harding R, Gatley R, Wilson GJ *et al.* Metabolic response of skeletal muscle to ischemia. *Am J Physiol* 1986;250:H213.
43. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H *et al.* Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:699-705.
44. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87-114.
45. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A *et al.* Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
46. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;75:2161-7.

CORRESPONDENCIA



Andrés Miranda Merchak
 Programa de Farmacología Molecular y Clínica,
 Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de
 Medicina, Universidad de Chile.
 Independencia 1027, Santiago
 Fono/ Fax: 978 6126
 E-mail: ar_miranda@med.uchile.cl