

# Rabdomiolisis isquémica y fracaso renal agudo

M. Madrazo Delgado<sup>a,\*</sup>, R. Uña Orejón<sup>b,\*\*</sup>, F. J. Redondo Calvo<sup>a,\*</sup>, A. Criado Jiménez<sup>c,\*\*</sup>

Servicio de Anestesia y Reanimación. <sup>a</sup>Hospital General de Ciudad Real. <sup>\*\*</sup>Hospital General "La Paz". Madrid.

## Resumen

La rabdomiolisis es un síndrome clínico caracterizado por la destrucción y posterior necrosis del músculo esquelético que produce un aumento de sus componentes intracelulares en la circulación sanguínea. Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, hasta un cuadro grave asociado a fracaso multiorgánico con alteraciones electrolíticas, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo renal agudo y coagulación intravascular diseminada. El diagnóstico se basa en la detección en la circulación general de los componentes normalmente contenidos en la célula muscular, principalmente las enzimas musculares y la mioglobina. El fracaso renal agudo es una de las consecuencias más importantes de la rabdomiolisis, presentándose en un 4%-33% de los casos. El tratamiento se basa en una reposición enérgica de volumen con cristaloides. A pesar de una adecuada reanimación y profilaxis contra el fallo renal mioglobi-núrico, uno de cada tres pacientes lo desarrollan, precisando alguna terapia continua de reemplazo renal.

### Palabras clave:

Rabdomiolisis. Fracaso renal. Trastornos electrolíticos. Mioglobina. Síndrome por aplastamiento. Técnicas de depuración extrarrenal.

## Ischemic rhabdomyolysis and acute renal failure

### Summary

Rhabdomyolysis is a clinical syndrome characterized by the breakdown and later necrosis of skeletal muscle, leading to the release of various intracellular components into the blood stream. The clinical expression of rhabdomyolysis ranges from asymptomatic to severe forms involving multiorgan failure with electrolyte imbalance, respiratory distress syndrome, acute renal failure and disseminated intravascular coagulation. Diagnosis is based on a finding of elevated serum levels of components that are normally found within the muscle cell, chiefly muscle enzymes and myoglobin. Acute kidney failure, one of the main consequences of rhabdomyolysis, occurs in 4% to 33% of cases. Treatment requires prompt volume replacement with crystalloids. In spite of successful resuscitation and prophylaxis against myoglobin-induced renal failure, 1 out of every 3 patients develops kidney damage and requires continuous replacement therapy.

### Key words:

Rhabdomyolysis. Renal failure. Electrolyte imbalance. Myoglobin. Crash injury. Renal replacement therapy.

## Índice

1. Introducción
2. Etiopatogenia
3. Diagnóstico
4. Complicaciones
5. Tratamiento
6. Conclusiones

## 1. Introducción

Rabdomiolisis significa destrucción del músculo estriado<sup>1</sup>. Se caracteriza por la desestructuración y posterior necrosis del músculo esquelético, lo que produce un aumento de sus componentes intracelulares en la circulación sanguínea<sup>2</sup>. Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático, con elevación en los niveles enzimáticos de creatinincinasa (CK), a un cuadro grave asociado a fracaso multiorgánico (FMO) con alteraciones electrolíticas importantes, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo renal agudo (FRA), síndrome compartimental y coagulación intravascular diseminada (CID).

Este síndrome está descrito en la literatura desde hace mucho tiempo. En la Biblia, aparece un cuadro clínico muy similar durante el éxodo de los judíos de Egipto, debido a una intoxicación con codornices, que

<sup>a</sup>Médico Adjunto. <sup>b</sup>Jefe de Sección. <sup>c</sup>Jefe de Servicio.

Correspondencia:  
M. Madrazo Delgado  
Servicio de Anestesia y Reanimación.  
Hospital Universitario La Paz.  
Pº de la Castellana, 261.  
28046 Madrid.

Aceptado para su publicación en junio de 2006.

se habían alimentado con hierbas ricas en hierro<sup>3</sup>. Aunque síndromes clínicos similares a la rabdomiolisis habían sido descritos a finales del siglo XIX y principios del XX, la historia moderna de la rabdomiolisis y de los síndromes por aplastamiento comienza con la descripción clínica realizada por Bywaters y Beal en 1941 en las víctimas del bombardeo de Londres durante la Segunda Guerra Mundial<sup>4,7</sup>. Estos autores comunicaron cinco casos de síndrome por aplastamiento. Las víctimas presentaron un cuadro de shock, inflamación de las extremidades afectadas, orinas oscuras, y desarrollo progresivo de fracaso renal y muerte. El examen histológico de los riñones evidenció necrosis tubular y cilindros pigmentados. En 1944, Bywaters y Stead, identificaron la mioglobina como el pigmento urinario y propusieron su papel principal en el desarrollo del fallo renal<sup>8</sup>.

La isquemia aguda de miembros inferiores es una entidad clínica frecuente de etiología múltiple (embólica, trombótica, traumática, iatrogénica) que se asocia a una morbimortalidad importante. Se origina por la obstrucción al flujo arterial, originando una disminución en el aporte de oxígeno y ácidos grasos libres a los tejidos, lo que favorece la aparición de un metabolismo anaerobio y necrosis tisular en 4-6 horas. Toda esta situación se agrava durante la fase de reperfusión, en la cual, el organismo reacciona con una respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica, debido a las sustancias de la degradación muscular<sup>9</sup>.

El fracaso renal agudo es una de las consecuencias más importantes de la rabdomiolisis. La tasa de mortalidad varía entre 3%-50%, siendo mucho mayor en pacientes que presentan fallo multiorgánico, donde puede alcanzar un 70%<sup>10</sup>. A pesar de una adecuada reanimación y profilaxis contra el fallo renal, mioglobinúrico uno de cada tres pacientes lo desarrollan, precisando de alguna terapia continua de reemplazo renal.

## 2. Etiopatogenia

### Etiología<sup>9</sup>

La causa de la rabdomiolisis se identifica generalmente con facilidad, sin embargo, en algunos casos el diagnóstico etiológico se realiza por exclusión. Los traumatismos son actualmente la causa más frecuente de rabdomiolisis<sup>11</sup> (Tabla 1).

#### A. Rabdomiolisis de predominio isquémico

El aplastamiento prolongado de los miembros comunicado por Bywaters en 1941 permanece como la descripción principal de la lesión muscular. Ésta se produ-

TABLA 1  
Posibles causas de rabdomiolisis<sup>13</sup>

<b>Traumáticas:</b> aplastamientos, compresiones prolongadas, quemaduras.	Toxinas. Malaria.
<b>Postquirúrgicas:</b> (c.vascular, c. ortopédica con torniquete) debido a la compresión muscular o a la interrupción del flujo sanguíneo.	Infecciones bacterianas: piodermitis, sepsis...
<b>Alcoholismo.</b>	Infecciones virales: Influenza A y B, Coxsackie, Epstein-Barr, VHS, Parainfluenza, adenovirus, echovirus, HIV y Citomegalovirus.
Trastornos psiquiátricos: <i>delirium tremens</i> , agitación psicótica.	Alteraciones enzimáticas musculares hereditarias.
Hipertermia: golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno.	
Ejercicio físico extenuante.	
En negrita se destacan las causas más frecuentes.	

ce por lesión tisular directa a la que se asocia isquemia por compresión. Las obstrucciones arteriales agudas en troncos vasculares de grueso calibre (embolias, trombosis), las obstrucciones en la microcirculación (drepanocitosis) y el síndrome postural producen lesión muscular por mecanismos fisiopatológicos similares.

Los estados de inmovilización prolongada (como intervenciones quirúrgicas largas en posiciones concretas: genupectoral, litotomía...) también son causas de lisis muscular. Algunas veces la causa desencadenante es el ejercicio intenso, esfuerzos extenuantes y ciertas condiciones climáticas extremas (golpe de calor). En estas ocasiones se produce una deshidratación extracelular que provoca una reducción del volumen circulante eficaz, fuente de anomalías microcirculatorias que son las responsables de isquemias musculares. Este mismo mecanismo se puede producir con el uso de fármacos proconvulsivantes, que aumentando la demanda energética. La mayor parte de los medicamentos responsables de los estados de coma (benzodiazepinas, barbitúricos) nunca han demostrado una toxicidad muscular directa.

#### B. Rabdomiolisis dependientes de las características de los pacientes

I. Las siguientes causas se han descrito como origen de estados de fragilidad muscular adquirida asociados a cuadros de rabdomiolisis: 1. Consumo abusivo de alcohol, heroína y cocaína. 2. Tratamientos con neurolépticos; en este caso parece asociarse una miotoxicidad directa que puede favorecer la rabdomiolisis en el curso de un síndrome neuroléptico maligno. 3. Las alteraciones electrolíticas son raramente responsables por sí mismas de una rabdomiolisis, pero alteran la homeostasis de la membrana haciendo más frágil a la célula muscular. La hipopotasemia altera la adaptación

circulatoria del músculo al trabajo, y por lo tanto, puede producir una isquemia regional que modifica el metabolismo del glucógeno muscular y agrava las miólisis. El magnesio, es un cofactor indispensable para el funcionamiento de las diferentes bombas de la membrana calcio-magnesio dependiente. Un déficit en este ion intracelular podría contribuir al bloqueo de las diferentes bombas reticulares e inhibir la salida de calcio. De este modo, el aumento del calcio libre intramioplasmático es responsable de las contracturas espontáneas, del agotamiento de las reservas de ATP y al final, de rbdmiolisis. La hipofosforemia importante puede aparecer en enfermos con estancia prolongada en reanimación, por desnutrición, alimentación parenteral prolongada, no equilibrada y también en reanimación del coma cetoacidótico diabético y en el etilismo crónico. Raramente otras alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia, acidosis metabólica, hiperosmolaridad con hipernatremia se han relacionado con un aumento de CK.

II. Enfermedades musculares hereditarias: 1. Hipertermia maligna anestésica: en esta ocasión se produce un estado hipercatabólico de los músculos estriados, inducido por ciertos agentes anestésicos (halogenados y succinilcolina), en personas genéticamente predisuestas con una miopatía infraclínica. 2. Otras miopatías hereditarias: Glucogenosis, Miopatía de Duchenne, Enfermedad de Becker, etc. La administración de un *curare* despolarizante (succinilcolina) durante una anestesia general puede complicarse con una rbdmiolisis aguda en pacientes afectados por estas patologías. En ocasiones representa la forma en la que se descubre la enfermedad.

### C. Rbdmiolisis independientes de las características del paciente

I. Mecanismos fisiopatológicos conocidos: 1. Lesión mitocondrial: la mitocondria es el centro de la respiración celular a través de las fosforilaciones oxidativas, y en menor grado, un depósito interno que participa en el almacenamiento del calcio intracelular. 2. Lesión reticular: todo agente capaz de estimular el canal cálcico reticular y/o receptor de la rianodina<sup>12</sup> libera masivamente el calcio libre del retículo sarcoplasmático. El músculo se autointoxica y transforma rápidamente su energía en contractura y calor. Los receptores de rianodina (RyR) son proteínas de membrana que forman parte de los canales de calcio. La activación de los RyR provoca la salida de iones de calcio desde el retículo endoplásmico hasta el citoplasma, además participa en la conversión de estímulos extracelulares en señales intracelulares mediadas por el ion calcio e interviene en la regulación de la concentración intracelular de este ion.

II. Mecanismos fisiopatológicos no conocidos: 1. Causas infecciosas: en el estado de shock séptico instaurado, los múltiples determinantes causantes del sufrimiento muscular (liberación de citoquinas, acidosis, anomalía de la microcirculación), no permiten diferenciar un mecanismo particular. Sin embargo, las endotoxinas bacterianas podrían ser directamente responsables de la mionecrosis que acompaña a la depresión miocárdica, al daño renal y pulmonar. La colonización precoz de los tejidos musculares por el virus de la *Influenza* ha sido constatada en cultivos de miocitos<sup>13</sup>. 2. Orígenes tóxicos o medicamentosos: los diferentes agentes farmacológicos potencialmente miotóxicos se resumen en la Tabla 2.

### Patogénesis del daño muscular

Para facilitar la comprensión de la fisiopatología de las rbdmiolisis, debemos recordar brevemente la fisiología de la célula muscular<sup>14</sup>.

TABLA 2

### Fármacos y toxinas asociados a rbdmiolisis

<b>Antipsicóticos y antidepresivos</b>	Drogas de adicción
<i>Amitriptilina</i>	<i>Heroína</i>
<i>Amoxapina</i>	<i>Cocaína</i>
<i>Doxapina</i>	<b><i>Anfetaminas</i></b>
<i>Fluoxetina</i>	<i>Metadona</i>
<i>Flufenazina</i>	<i>LSD</i>
<i>Haloperidol</i>	Antihistamínicos
<i>Litio</i>	<i>Difenhidramina</i>
<i>Protiptilina</i>	<i>Doxilamina</i>
<i>Fenelzina</i>	Otros
<i>Perfenazina</i>	<b><i>Alcohol</i></b>
<i>Prometazina</i>	<i>Anfotericina B</i>
<i>Clorpromazina</i>	<i>Azatioprina</i>
<i>Loxapina</i>	<i>Butirofenonas</i>
<i>Promazina</i>	<i>Emetizantes</i>
<i>Trifluoperazina</i>	<i>Ácido aminocaproico</i>
Hipnóticos sedantes	<b><i>Halotano</i></b>
<i>Benzodiazepinas</i>	<i>Laxantes</i>
<i>Diazepam</i>	<i>Moxalactam</i>
<i>Nitrazepam</i>	<i>Narcóticos</i>
<i>Flunitrazepam</i>	<i>Paracetamol</i>
<i>Lorazepam</i>	<i>Penicilina</i>
<i>Triazolam</i>	<i>Pentamidina</i>
<i>Barbitúricos</i>	<i>Penilpropanolamina</i>
<i>Glutatimida</i>	<i>Quinidina</i>
<b>Hipolipemiantes</b>	<i>Salicilatos</i>
<b><i>Lovastatina</i></b>	<i>Estricnina</i>
<b><i>Pravastatina</i></b>	<i>Succinilcolina</i>
<b><i>Simvastatina</i></b>	<i>Teofilina</i>
<b><i>Bezafibrato</i></b>	<i>Terbutalina</i>
<b><i>Clozafibrato</i></b>	<i>Tiazidas</i>
<b><i>Ciprofibrato</i></b>	<i>Vasopresina</i>
<b><i>Clofibrato</i></b>	<b><i>Succinilcolina</i></b>

En negrita se destacan las causas más frecuentes.

Los músculos esqueléticos consumen energía durante el proceso de la contracción muscular, transformada en trabajo y calor debido a un rendimiento no óptimo. La producción de energía depende de vías metabólicas similares a las de otras células del organismo (aeróbica y anaeróbica). Los nutrientes (energía química) son transformados en enlaces de fuerte potencial energético en forma de adenosintrifosfato (ATP) que representa la fuente de energía inmediatamente disponible, indispensable para la homeostasia de la fibra muscular (bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasa dependiente, interacción cíclica miofibrilar, reextracción, calcio reticular-ATP-asa dependiente). La glucosa que entra en la célula muscular es utilizada inmediatamente o almacenada en forma de glucógeno. La fosfocreatina es el modo principal de almacenamiento de energía inmediatamente disponible para la contracción muscular gracias a la acción de la creatinfosfocinasa (CK). En reposo, los procesos metabólicos reconstituyen los depósitos de fosfocreatina. La cantidad de calcio libre que alcanza los miofilamentos (actina y miosina) representa el factor determinante para la contracción muscular. El calcio se fija a la proteína reguladora (troponina) que inhibe la acción de la tropomiosina y permite la interacción de los filamentos finos de actina y gruesos de miosina. La hidrólisis de ATP por la miosina ATPasa permite la rotación de la cabeza de miosina alrededor de su ciclo de unión a la actina. Numerosos ciclos de rotación-unión-separación de los puentes son necesarios para posibilitar una sola contracción muscular. Al final de los ciclos, la separa-

ción de los puentes necesita igualmente una molécula de ATP. La relajación dependiente de la energía está en función de las capacidades de almacenamiento de calcio por el retículo sarcoplásmico que reconstituye los depósitos de calcio, gracias a una ATPasa calcio-magnesio dependiente.

En las células musculares existe una estrecha relación entre las concentraciones intracelulares de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ). La bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, situada en la membrana celular, regula la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , manteniendo aproximadamente ésta en  $15 \text{ mmol L}^{-1}$ . Las bajas concentraciones de  $\text{Na}^+$  intracelular crean un gradiente con el medio extracelular, que facilita a su vez el intercambio de  $\text{Na}^+$  con el ion  $\text{Ca}^{++}$ , a través de canales iónicos diferentes. La concentración intracelular de calcio es mucho menor que en el líquido extracelular (LEC),  $< 0,5 \text{ mmol L}^{-1}$  y  $2 \text{ mmol L}^{-1}$  respectivamente<sup>15</sup>. El aumento en la concentración del calcio intracitoplasmático es el principal mecanismo implicado en la destrucción muscular (este incremento oscila entre  $0,12 \mu\text{mol}$  y  $1-1,27 \mu\text{mol L}^{-1}$ )<sup>16</sup>.

La isquemia muscular provoca un metabolismo anaerobio y disminución en la producción de ATP. La producción de lactato y de protones ( $\text{H}^+$ ) acidifica el medio intracelular y contribuye a disminuir la actividad de la bomba  $\text{Na}/\text{K}$ -ATPasa, y  $\text{Ca}^{++}$ ATPasa lo cual, finalmente, conduce al aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular. Se activan así varios procesos patológicos<sup>10</sup> (Figura 1): aumento de la actividad de las proteasas citoplasmáticas que degradan las proteínas miofibrila-

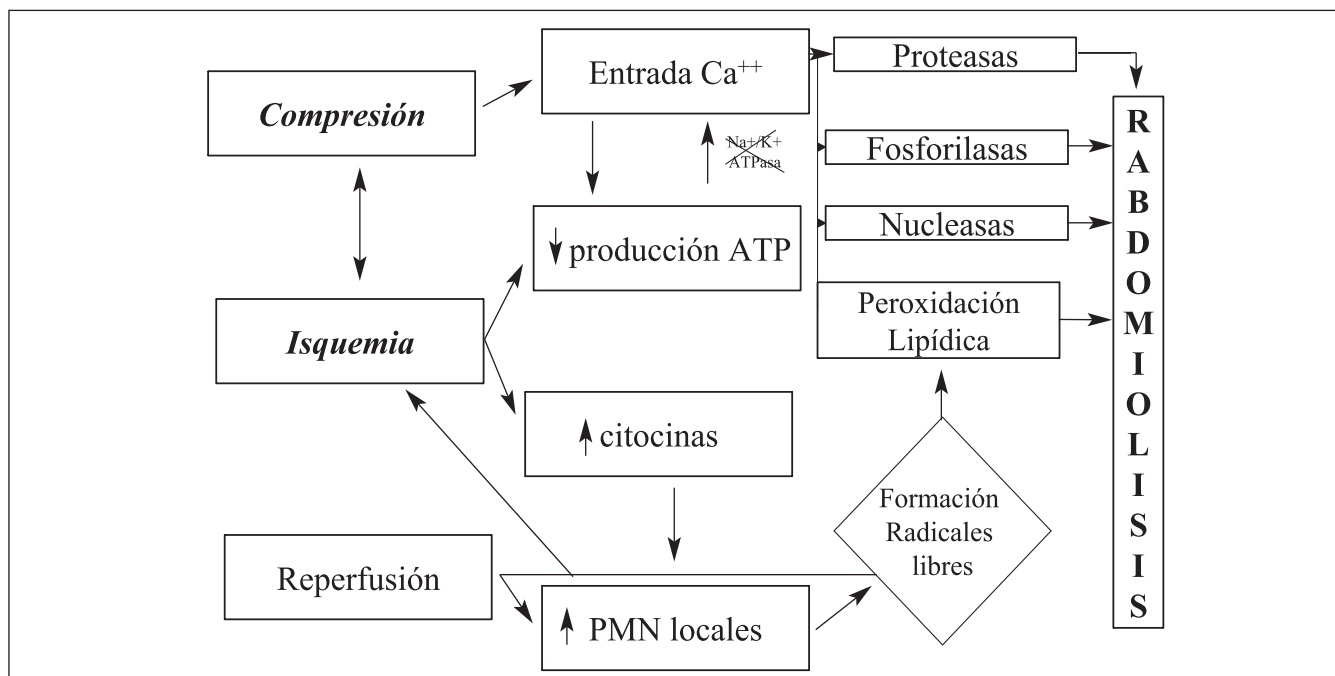


Fig. 1. Etiopatogenia de la rabdomiólisis<sup>10</sup>.

res; activación de las fosforilasas-Ca<sup>++</sup> dependientes que degradan membranas celulares; activación de nucleasas y disminución de la producción mitocondrial de ATP por inhibición de la respiración mitocondrial. Además, elevadas concentraciones de citocinas están presentes en los tejidos postisquémicos, las cuales activan altas concentraciones de neutrófilos cuando la fase de reperfusión ha comenzado<sup>17</sup>. Los neutrófilos activados dañan el tejido reperfundido mediante la liberación de enzimas proteolíticas, generando radicales libres, y aumentando las resistencias microvasculares. El sufrimiento celular inducido provoca la liberación de mediadores de la inflamación (citocinas) que aumentan el edema intersticial y amplifica la repercusión del daño muscular en todo el organismo.

El daño producido en el tejido muscular se acompaña de importantes alteraciones electrolíticas, responsables de las complicaciones posteriores que aparecen en la rabdomiolisis. La entrada de sodio y calcio intracelulares y salida de otros iones, típicamente intracelulares al LEC, da lugar a hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y acidosis, debida en parte a la formación de lactato. Un hallazgo tardío en la rabdomiolisis es el desarrollo de hipercalcemia, reflejo de la salida de calcio del tejido dañado, del incremento reactivo en los niveles de parathormona y de la restauración en la síntesis de 1,25-dihydroxicolecalciferol en los túbulos renales. Calcificaciones heterotópicas pueden ocurrir en los músculos dañados, que además pueden incrementarse por el aporte de calcio exógeno administrado para corregir la hipocalcemia<sup>18</sup> (Tabla 3).

### 3. Diagnóstico

Aunque la historia clínica y el examen físico del paciente pueden orientar el diagnóstico de rabdomiolisis,

éste debe ser confirmado por exámenes de laboratorio y se basa en la detección en la circulación general de los componentes normalmente incluidos en la célula muscular. Estos son principalmente las enzimas musculares (CK) y la mioglobina. La elevación de la concentración sérica de creatinincinasa (fracción MM de la CK) es suficiente para confirmar el diagnóstico. Algunos autores consideran el diagnóstico cuando la creatinincinasa supera las 500 UI/l, otros lo hacen a partir de 1000 UI L<sup>-1</sup> o de 5000 UI L<sup>-1</sup>. En la actualidad se ha propuesto una definición de consenso en la que la creatinincinasa (CK-MM) debe ser superior a 100 veces su valor normal más alto, acompañado de un síndrome clínico con mialgias, debilidad muscular y emisión de orinas rojizas con reacción positiva para sangre en las tiras reactivas (ortotoluidina), sin presencia de hematíes en el sedimento urinario<sup>19</sup>.

El rango de normalidad de CK-MM oscila entre 45-260 UI L<sup>-1</sup>, sus niveles son el marcador más sensible de lesión de los miocitos, y su elevación, es proporcional al daño muscular<sup>21-23</sup>. La vida media de la CK es 1,5 días, por lo que sus niveles plasmáticos permanecen más tiempo elevados que los de la mioglobina. La fracción MB, considerada como específicamente miocárdica, también puede estar elevada en cuadros de rabdomiolisis graves. La creatinincinasa aumenta a partir de las 12 horas de la lesión muscular, se mantiene elevada 1-3 días y desciende de 3-5 días después del cese de dicha agresión. Los niveles de CK alcanzados pueden ser interpretados como predictivos de desarrollo de fallo renal, así, niveles mayores de 5.000 UI L<sup>-1</sup> se correlacionan con FRA<sup>24</sup>. Otros factores independientes predictivos de fallo renal son: sexo masculino, síndrome por aplastamiento, índice de masa corporal mayor de 30 y frecuencia cardíaca superior de 100 latidos por minuto<sup>25</sup>.

Un aumento de la cantidad de mioglobina en sangre y orina confirma igualmente la existencia de rabdomiolisis. La mioglobina es un pigmento hematínico muscular localizado tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco, preferentemente en las fibras tipo I y cuya función es almacenar oxígeno y facilitar su transporte en las estructuras citadas. Es filtrada por el riñón y aparece en orina cuando su concentración plasmática es mayor de 1,5 mg dL<sup>-1</sup>. Si su concentración en orina es superior a 100 mg dL<sup>-1</sup> es responsable de la coloración marrón-rojiza. La mioglobina tiene una vida media corta (2-3 horas) y es rápidamente aclarada por excreción renal y metabolizada a bilirrubina<sup>26,27</sup>. Los niveles plasmáticos de mioglobina alcanzan la normalidad en 6-8 horas.

Tanto el fallo renal agudo como el aumento de la creatinina procedente de la degradación de las células musculares conllevan un aumento de los niveles de

TABLA 3

#### Liberación del contenido celular y sus efectos

Agente	Efecto
Potasio	Hiperpotasemia y cardiotoxicidad, provocado por hipocalcemia e hipovolemia.
Fosfato	Hiperfosfatemia, empeorando la hipocalcemia y calcificaciones metastásicas.
Ácidos orgánicos	Acidosis metabólica y aciduria.
Mioglobina	Mioglobinuria y nefrotoxicidad.
Purinas	Hiperuricemia, cristales ácido úrico.
Creatinin Kinasa	Elevación niveles plasmáticos CK.
Tromboplastina	CID.
Agua, Sodio, Calcio	Hipovolemia, inestabilidad hemodinámica. Fallo prerrenal, Hipocalcemia, Depósito calcio en células musculares dañadas.

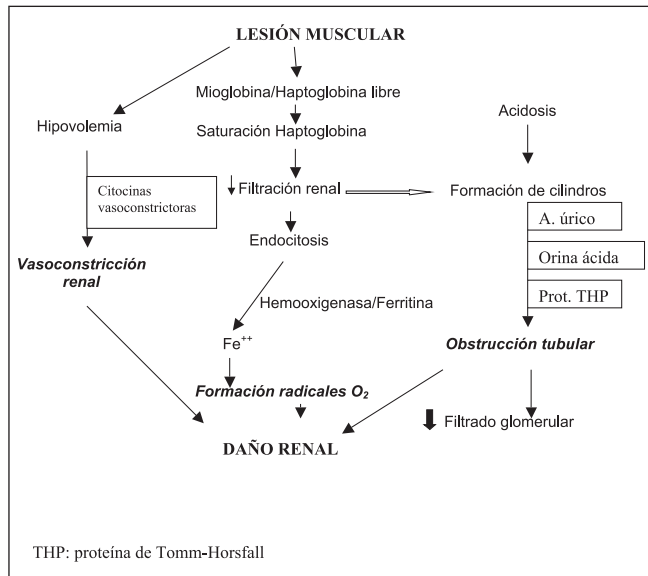


Fig. 2. Mecanismos implicados en el fracaso renal.

urea y creatinina plasmáticos (ratio urea/creatinina 6:1)<sup>28</sup>. Otros enzimas musculares elevados son la lactato deshidrogenasa, aldolasa, aminotransferasa y carbónico anhidrasa III, sin embargo, estas determinaciones no tienen utilidad en la práctica clínica debido a su baja sensibilidad.

El examen microscópico de orina permite visualizar los moldes de mioglobina en los túbulos renales y cristales de ácido úrico. El uso de una tira reactiva de orina podría ayudarnos para detectar mioglobinuria, una vez descartada hematuria, ya que el reactivo de la tira (ortotoluidina) que reacciona para la hemoglobina (capaz de detectar concentraciones de hemoglobina de 0,3 mg L<sup>-1</sup>) reacciona de igual manera para la mioglobina, por contener ésta un grupo *hem* en su molécula. Posteriormente pruebas más específicas deben ser realizadas para obtener un diagnóstico de certeza<sup>29</sup>.

Ayuda al diagnóstico la confirmación del clásico patrón de alteraciones en los electrolitos mencionado anteriormente, que dependerá en cada caso de la gravedad y de la fase evolutiva del cuadro<sup>20</sup>.

#### 4. Complicaciones

##### A. Mecanismos del fallo renal agudo

Existen tres mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del fallo renal agudo: vasoconstricción, obstrucción tubular y lesión oxidativa directa de la mioglobina en las células de los túbulos renales (Figura 2).

1. *Hipoperfusión renal y vasoconstricción*: se produce por la reducción del flujo sanguíneo renal como

consecuencia de la disminución del volumen sanguíneo circulante, debido al movimiento de fluidos hacia el espacio intersticial en los territorios de los músculos dañados. Esto desencadena la activación de diversos mecanismos homeostáticos para mantener el volumen circulante, como el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Además, la presencia de varios mediadores vasoactivos y la presencia de mioglobina potencian este efecto, ya que se produce un efecto sinérgico entre la vasoconstricción renal iniciada a través de la hipovolemia y la activación de la cascada de citocinas<sup>30</sup>. Los vasoconstrictores que aumentan en presencia de mioglobina son la endotelina-1, el factor activador de plaquetas (PAF)<sup>31</sup>, factor de necrosis tisular y el factor de agregación tisular<sup>32,33</sup>. El óxido nítrico (NO), importante vasodilatador endógeno, desempeña un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo de la médula renal. Una de las propiedades fisicoquímicas de la mioglobina es su capacidad para unirse a la molécula de NO inhibiendo su actividad y provocando una situación de hipoperfusión medular<sup>34</sup>. Se ha demostrado en un modelo animal que la administración de suplementos de NO puede proteger frente al fallo renal<sup>35</sup>.

2. *Obstrucción tubular*: en condiciones fisiológicas, la mioglobina es reabsorbida por las células del túbulo renal, pero cuando la presencia de este pigmento excede la capacidad reabsortiva, precipita en los túbulos renales formando los patognomónicos moldes que se visualizan al microscopio (*"dark brown pigmented casts"* = cilindros pigmentarios marrones). Esto sucede al interactuar con la proteína de Tamm-Horsfall (THP: mucoproteína secretada por las células de los túbulos distales que se aglutinan formando los cilindros hialinos y otros cilindros que se observan en las nefropatías), en pacientes con orina ácida y altas concentraciones de mioglobina en los túbulos renales<sup>36</sup>. Esta unión se potencia de forma importante en medio ácido. Por otro lado, el músculo lesionado libera adenosina, que se transforma en ácido úrico tras su metabolismo por el hígado y cuyo exceso puede precipitar en el túbulo renal colaborando en la obstrucción<sup>37</sup>. El fallo renal sería la consecuencia del aumento de presiones intraluminales secundarias a la obstrucción, que dificultarían la filtración glomerular. Sin embargo, en trabajos experimentales se ha demostrado mediante micropunciones, que las presiones intratubulares son bajas y que la perfusión de los túbulos con soluciones tampones a bajas presiones disuelve fácilmente los moldes de mioglobina<sup>38,39</sup>.

3. *Necrosis tubular y peroxidación lipídica*<sup>40</sup>: El centro de la molécula de mioglobina está formado por un grupo *hem*- que contiene un átomo de hierro que sirve de lugar de fijación a la molécula de oxígeno.

TABLA 4  
Hallazgos clínicos en la rbdomiolisis<sup>15</sup>

Agente	Efecto
Signos y síntomas	Debilidad muscular, malestar general, náuseas, vómitos, coluria...
Antecedentes asociados a rbdomiolisis	Síndrome por aplastamiento, quemaduras, isquemia, neuropatías periféricas...
Complicaciones sugestivas de rbdomiolisis "Acute muscular wasting"	Alteraciones plasmáticas y urinarias de electrolitos, acidosis metabólica, hipovolemia, coagulopatías. Pérdida masa muscular, fallo cardíaco y respiratorio.
Fallo renal mioglobínurico	Oligúrico o no oligúrico. Cambios en la coloración orina (rojizo-marrón- negro). Examen microscópico de orina: moldes de mioglobina, cristales de ácido úrico.
Niveles plasmáticos de electrolitos	↑ o ↓ niveles de potasio, fosfato y calcio dependiendo de la gravedad, del tiempo de evolución y de las intervenciones terapéuticas.
Otros hallazgos	Niveles de CK-MM altamente elevados. Niveles de mioglobina elevados. Ratio de urea: creatinina, 6:1. Estudios de coagulación: posible coagulopatía. Gasometría arterial: acidosis metabólica.

Bajos niveles de mioglobina circulantes en plasma se unen en su mayoría a la haptoglobina y a la  $\alpha_2$ -globulina, siendo aclaradas de la circulación por el sistema retículoendotelial. Cuando los niveles de mioglobina circulantes son elevados, como sucede en la rbdomiolisis, la haptoglobina se satura y los niveles libres de mioglobina en plasma se elevan. Niveles plasmáticos mayores de 0,5 a 1 mg dL<sup>-1</sup> son filtrados por el riñón y es a partir de entonces cuando comienza a aparecer mioglobinuria. La citotoxicidad del grupo *hem* puede afectar a todas las partes de la nefrona, pero afecta especialmente al túbulo proximal. Las proteínas del grupo *hem*- (hemoglobina y mioglobina) son directamente tubulotóxicas a través de la formación de radicales libres. En la rbdomiolisis hay evidencia, tanto de la producción de radicales libres, como de la disminución de los agentes que realizan el barrido de los radicales endógenos y de que la administración de agentes antioxidantes podría mejorar la función renal<sup>41</sup>.

Las células tubulares son capaces de captar la mioglobina y degradarla, pero en este proceso se acumulan una serie de proteínas férricas (malondialdehído) que penetran en las células tubulares con posterior entrada de hierro en la mitocondria, produciendo alteraciones en su función, ya que actúa como un potente promotor de estrés oxidativo al reducir el agua oxigenada a radical hidróxilo (reacción de Fenton), que es uno de los radicales libres más lesivos, favoreciendo la peroxidación lipídica sobre las membranas celulares. La peroxidación lipídica sucede cuando los radicales libres oxidan los lípidos subyacentes de las membranas celulares<sup>42,43</sup>.

En trabajos experimentales se ha comprobado que la desferroxamina (DFO) puede quelar el Fe libre y reducir el daño renal. La mioglobina por sí misma puede catalizar reacciones *redox* sin necesidad de utilizar productos intermediarios como radicales hidróxilo o peróxido de hidrógeno.

### B. Hiperpotasemia<sup>44</sup>

Es el factor pronóstico más importante en la fase inicial de la rbdomiolisis. Su elevación puede ser muy rápida tras la liberación de la compresión de un miembro. A pesar de que la corrección volémica intensiva precoz previene habitualmente la aparición de una elevación brutal del potasio sérico, la hiperpotasemia puede agravarse si la lisis muscular no es controlada por una terapéutica etiológica satisfactoria. Si existe diuresis, la mejor manera de controlarlo, es mantener una diuresis alcalina forzada. En caso de anuria, se procederá a las medidas terapéuticas habituales (glucosa e insulina, resinas de intercambio de iones, salbutamol intravenoso). La hemodiálisis de urgencia sigue siendo el tratamiento de elección en la hiperpotasemia aguda no controlada en el curso de una rbdomiolisis.

### C. Síndrome compartimental<sup>45</sup>

Secundario al mioedema de la extremidad afectada, es responsable de un aumento importante de la presión intramuscular en las masas musculares encerradas en las vainas aponeuróticas de baja elasticidad<sup>46,47</sup>. Esta presión, que supera la presión de perfusión arterial, ocluye la circulación regional y provoca lesiones isquémicas neuromusculares en unas horas. Las presiones compartimentales normales oscilan entre 0-15 mmHg. Presiones que exceden los 30-50 mmHg producen clínicamente signos de isquemia muscular. Clínicamente aparecen mialgias, hipoestesia e impotencia funcional total del miembro afectado. El aspecto de la piel, el enfriamiento del miembro y la ausencia de pulsos distales obligan a cirugía urgente (fasciotomías, resección de la zona muscular necrosada, amputación). Actualmente se tiende a realizar un tratamiento conservador siempre que sea posible, debido a la apari-

ción de complicaciones infecciosas (15%). Así, la indicación de fasciotomía no se lleva a cabo más que cuando existen signos de compresión de troncos vasculonerviosos y/o persistencia de presión intramuscular superior a 40 mmHg durante 6-8 horas. La amputación del miembro está indicada en la fase inicial cuando la miólisis está demasiado extendida o no es controlable<sup>48</sup>. En la fase secundaria, la resección de los tejidos necróticos se decidirá después del control del edema y de la infección. La amputación se realizará ante la gravedad de las complicaciones infecciosas locales o sistémicas.

## 5. Tratamiento

### a) Medidas generales

El tratamiento inicial de la rabdomiolisis incluye estabilización y reanimación del paciente mientras se protege la función renal<sup>49</sup>. El mantenimiento de un adecuado flujo sanguíneo muscular mediante expansión de volumen previene la extensión de la necrosis, pero paradójicamente, podría aumentar el daño muscular debido al fenómeno de reperfusión<sup>17,50</sup>. En varios trabajos queda demostrado como una reposición inicial, agresiva y lo más temprana posible con cristaloides, minimiza el posterior desarrollo de FRA<sup>36</sup>. La rapidez con que se inicie esta reposición de volumen va a ser decisiva en el pronóstico.

– *Corrección volémica e hiperdiuresis*: Se basa en la administración precoz y masiva de líquidos de perfusión. El protocolo utilizado por Better y Stein<sup>51</sup>, en las rabdomiolisis de origen traumático, propone la administración de una solución salina al 0,9% a un ritmo de 1.500 mL h<sup>-1</sup> hasta obtener la reposición de la volemia y luego, iniciar tratamiento con diuréticos, (preferiblemente furosemida antes que manitol) con la intención de transformar el IRA oligúrico en no oligúrico, aunque con la teórica desventaja de acidificar la orina<sup>52</sup>. Una vez estabilizado el paciente y restablecida la diuresis, Better et al<sup>53,54</sup> aconsejan el empleo de unos 12 litros de suero glucosado al 5% con 110 mmol L<sup>-1</sup> Na, 70 mmol L<sup>-1</sup> Cl y 40 mmol L<sup>-1</sup> bicarbonato<sup>55</sup>. El flujo de perfusión superior a 250 mL h<sup>-1</sup>, tratará de corregir rápidamente la hipovolemia, ya que la restauración agresiva del volumen intravascular reduce de manera importante la incidencia de necrosis tubular aguda. Al favorecer la llegada de agua al túbulo renal y obtener una diuresis alcalina (pH urinario en torno a 6,5), se facilita el arrastre de los cilindros de los túbulos renales y disminuye así la toxicidad directa de la mioglobina, porque se impide la endocitosis de las proteínas

féricas en las células tubulares. Debe colocarse en todos los pacientes sondaje urinario y realizar una estrecha vigilancia hemodinámica (tensión arterial, presión venosa central, Swan- Ganz, PICCO®) y respiratoria, ya que la administración enérgica de fluidos suele tolerarse bien en pacientes jóvenes y previamente sanos, sin embargo, en pacientes ancianos o con problemas cardiovasculares las sobrecargas de volumen, que no siempre van acompañadas de recuperación de la diuresis, pueden ocasionar edema agudo de pulmón. Esta diuresis osmótica alcalina debe mantenerse hasta la desaparición de la mioglobinuria (habitualmente a partir del tercer día).

En las rabdomiolisis no traumáticas, la cantidad de fluidos a perfundir dependerá de la importancia de la lisis muscular, de la función renal y del estado del paciente. En adultos se recomienda un gasto urinario de 150-300 mL h<sup>-1</sup> por lo que el ritmo de perfusión necesario para obtenerlo debe ser entre 800 y 1.000 mL h<sup>-1</sup><sup>56</sup>.

La furosemida y otros diuréticos de asa pueden ser empleados en pacientes con fallo renal mioglobínúrico, para tratar de convertir un fallo renal anúrico en un fallo renal oligúrico, sin embargo tienen la desventaja de acidificar la orina y aumentar la toxicidad de la mioglobina<sup>52</sup>.

– *Diuresis alcalina*: La administración de bicarbonato sódico favorece la alcalinización de la orina, protegiendo la función renal mediante un doble mecanismo; disminuye la formación de depósitos de mioglobina al precipitar menos con la THP y minimiza los efectos tóxicos directos de la mioglobina<sup>57</sup>. Recientemente se ha propuesto un mecanismo de acción diferente; la mioglobina es capaz de producir peroxidación lipídica y citotoxicidad a muy bajas concentraciones (micromolar), mucho menores de las necesarias para precipitar (milimolar), incluso en ambientes muy ácidos. Por tanto, la alcalinización disminuye el ciclo *redox* de la mioglobina y su potencial daño oxidativo. El objetivo es conseguir un pH cercano a 6. Sin embargo, altas dosis de bicarbonato podrían empeorar la hipocalcemia, especialmente si la hipovolemia está corregida. Por otro lado, la perfusión de bicarbonato sin un estricto control del equilibrio ácido-base puede producir alcalosis metabólica, que se ha relacionado con aumento de la mortalidad<sup>58</sup>. En el momento actual, como se expone en el siguiente párrafo, se discute la necesidad de esta medida.

– *Manitol*<sup>59-63</sup>: Es un monosacárido no reabsorbible utilizado como diurético osmótico que ejerce acción diurética por arrastre de agua debido a su poder osmótico a nivel del túbulo proximal y asa de Henle. Aumenta el gasto urinario, disminuyendo así el riesgo de depósito de la mioglobina en los túbulos y además actúa como



expansor de volumen. Ya que puede ocasionar una sobrecarga de volumen en pacientes con función cardíaca deteriorada y FRA, no debe ser utilizado en pacientes anúricos. Además se deben monitorizar estrechamente constantes vitales, diuresis y signos de insuficiencia cardíaca durante su utilización. Es dudosa la idoneidad de mantener el tratamiento durante más de 48-72 horas. El manitol puede ocasionar también un estado hiperosmolar con trastornos electrolíticos, por lo que debemos vigilar datos analíticos como osmolaridad, concentración iones plasmáticos y volemia del paciente<sup>64</sup>.

Eneas et al<sup>65</sup> utilizan una perfusión intravenosa de una solución de 25 g de manitol y 100 mEq de bicarbonato sódico en 1000 mL de dextrosa al 5% que se perfunde a un ritmo de 250 mL h<sup>-1</sup>.

También se ha demostrado su eficacia como agente protector del riñón, por ser un potente antioxidante realizando un barrido eficaz de radicales libres. Cuando se emplean dosis superiores de 200 g/día tiene un efecto vasoconstrictor, que puede dar lugar a fallo renal, sin embargo esto no sucede en dosis menores, en la que tiene un efecto vasodilatador<sup>66</sup>.

En ensayos clínicos aleatorizados recientemente realizados existe evidencia suficiente para concluir que el manitol y el bicarbonato no aportan ningún beneficio sobre la reposición volémica agresiva con solución salina. Brown et al<sup>24</sup> realizan un estudio cuyo objetivo es establecer la utilidad del bicarbonato y el manitol como prevención de la insuficiencia renal por mioglobinuria en pacientes con rbdomiolisis y evaluar sus efectos sobre la necesidad de hemodiálisis y mortalidad. En su estudio se concluye que los pacientes con CK mayor a 5.000 UI L<sup>-1</sup> son los que tienen riesgo significativo de desarrollar FRA y que la administración de manitol y bicarbonato carece de efecto beneficioso sobre la prevención de insuficiencia renal, la necesidad de diálisis y la mortalidad. Aunque en pacientes con CK > 30.000 UI L<sup>-1</sup>, pudiera tener algún beneficio<sup>67</sup>.

– *Nuevas terapias:* Nuevas terapias experimentales están aún bajo investigación<sup>68-71</sup>. La lesión oxidativa inducida por los radicales libres es el mecanismo más importante de lesión renal en la rbdomiolisis, por tanto, la introducción de “scavengers” en el tratamiento de esta patología tendría utilidad en reducir la necrosis muscular causada por la isquemia-reperusión. Los análogos de la vitamina E y la vitamina C han demostrado mejorías de la función renal en estudios experimentales. Desferroxamina, bloqueadores del receptor PAF, antagonistas del receptor de la endotelina, etc. suponen los nuevos campos de investigación.

Actualmente no hay evidencia de que técnicas como la plasmaféresis proporcionen ninguna ventaja sobre la hemodiálisis o la hemofiltración en el tratamiento de

esta patología. Sin embargo, sólo cabría plantearse cierta utilidad como coadyuvante, en aquellas situaciones en las que la elevación de la mioglobina pueda anticiparse, como sucede en la cirugía vascular.

Para la estabilización de las células musculares se ha propuesto la utilización de fármacos como dantroleno, bromocriptina y carnitina. El dantroleno es un miorelajante de acción en segunda motoneurona que inhibe la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y se utiliza para el tratamiento de la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno (SNM). Su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad, por lo que se recomienda monitorizar enzimas hepáticas basal y periódicamente. La bromocriptina se ha utilizado en el SNM como agente dopaminérgico en dosis de 2,5 a 10 mg/vo/6 h, pero su uso está limitado por la aparición de cuadros hipotensivos.

#### b) Tratamiento del FRA

Si el tratamiento con fluidos se retrasa, el 50% de pacientes presentará fracaso renal. Si este retraso es mayor de 12 horas, prácticamente lo presentará el 100%. El FRA oligúrico se beneficia con medidas como la depuración extrarenal. El tratamiento del FRA es uno de los aspectos que más ha evolucionado en el manejo del paciente crítico. La hemodiálisis convencional (HDC) presenta problemas cuando se usa en este tipo de pacientes, siendo incapaz en muchas ocasiones de eliminar suficiente cantidad de líquido, debido a la inestabilidad hemodinámica e hipotensión que provoca. En 1977, Kramer y cols.<sup>72</sup> describieron la técnica de hemofiltración arteriovenosa continua, que gracias a la eliminación lenta y continuada de ultrafiltrado, permite un buen control del balance hidroelectrolítico en pacientes con FRA y oliguria, con una excelente tolerancia hemodinámica en pacientes críticos. Modificaciones posteriores de la técnica, como la hemodiafiltración (HDF = hemofiltración más diálisis) y hemofiltración venovenosa continua (HFVVC) consiguen que el aclaramiento plasmático dependa en menor grado de la tasa de ultrafiltración determinada por la presión arterial, y permiten que el aclaramiento sea más efectivo<sup>73,74</sup> con menos repercusiones sobre la tensión arterial. Todo ello, unido al hecho de que las técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) en sus diversas modalidades, permiten el control de la uremia y el volumen intravascular sin restricción de la ingesta proteica, ni de líquidos, y que no requiere personal especializado en técnicas de diálisis convencional, la ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en el manejo de estos pacientes<sup>75,76</sup>.

La principal ventaja de las TCRR es que permite su utilización en pacientes inestables. Es un tratamiento

lento y continuado que evita los cambios bruscos en la volemia y en las concentraciones de electrolitos. La eliminación gradual y continua de agua y metabolitos tóxicos permite una gran flexibilidad en el manejo hidroelectrolítico, generando "espacio" para la administración de la nutrición artificial completa y la medicación intravenosa. Además puede generar una mejoría en el intercambio gaseoso por disminución de la presión hidrostática y por mejora de las presiones de llenado ventricular. Otras ventajas potenciales frente a las HDC incluyen un bajo volumen sanguíneo extracorpóreo y menor activación del complemento (por el uso de membranas biocompatibles)<sup>77</sup>.

La mioglobina tiene un peso molecular de 17.800 daltons y tiene una fijación limitada a proteínas, por lo que puede ser eliminada a través de las membranas actualmente utilizadas en TCRR en una proporción significativa (aproximadamente 1,8 g/24 h). Sin embargo, la experiencia clínica indica que las medidas clásicas de profilaxis son altamente eficaces y cuando éstas fracasan, probablemente fracasen también las técnicas de depuración extracorpórea (evidencia científica clase IIb). Además otros investigadores han encontrado un rápido descenso en los niveles de mioglobina en pacientes con rhabdomiólisis masiva, independientemente del método de depuración renal.

De momento, y en espera de estudios concluyentes parece que una adecuada hidratación sigue siendo el tratamiento de elección en estos casos.

La acidosis y la hiperpotasemia refractarias a la expansión de volumen y a la administración de bicarbonato, son actualmente la principal indicación en la instauración precoz de TCRR<sup>78</sup>.

De forma complementaria al tratamiento expuesto hay que comentar que la corrección de la hipocalcemia es controvertida, ya que la administración de calcio en las fases iniciales puede favorecer la aparición y/o persistencia de hipercalcemia tardía, por lo que no parece aconsejable su empleo, excepto que se produzca disfunción miocárdica o tetania<sup>18</sup>.

## 6. Conclusiones

La rhabdomiólisis es un síndrome clínico relativamente frecuente después de diversas cirugías (sobre todo cirugía vascular), siendo el fracaso renal agudo y la hiperpotasemia una de sus complicaciones más importantes. El diagnóstico es normalmente sencillo, basándose en la elevación de la CK y de la mioglobina. El uso de una simple tira reactiva de orina puede servir para sospecharlo.

El tratamiento, individualizado, se basa en la reposición energética de volumen con cristaloides. Aunque

tradicionalmente utilizado, el uso de manitol y bicarbonato no aportan ningún beneficio sobreañadido, salvo en pacientes que cursan con CK mayores de 30.000 UI L<sup>-1</sup>.

En teoría, las actuales membranas utilizadas en HDFVVC permiten el aclaramiento de las moléculas de mioglobina, pero su uso para prevenir el fracaso renal agudo tampoco supera la reposición hídrica intensiva, aunque sí pueden servir en el manejo del fracaso renal establecido y en el tratamiento de algunas complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
2. Warren J, Blumberg P, Thompson P. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-47.
3. Biblia. Libro de los números, capítulo 11, versículos 31-35.
4. Fleisher R. Ueber eine form von Haemoglobinurie beim menschen. *Berl Wochenschr*. 1981;18:691.
5. Meyer-Betz F. Beobachtungen an einem Eigentartigen mit Muskellähmungen verbunden fall van Haemoglobinurie. *Dtsch Arch Klin Med*. 1911;101:85.
6. Bywaters E, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ*. 1941;1:427-32.
7. Beall D, Bywaters E, Belsey R, Miles J. A case of crush injury with renal failure. *BMJ*. 1941;1:432-4.
8. Bywaters E, Stead J. The production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*. 1944;33-53.
9. Adnet P, Forget AP, Boittiaux P. Rhabdomyolyses traumatiques et non traumatiques. *Encycl. Méd. Chir, Anesthésie-Réanimation*, 36-918-A-10.
10. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004;20(1):171-92.
11. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*. 1988;148(7):1553-7.
12. Izu LT, Means SA, Shadid JN, Chen- Izu Y, Balke CW. Interplay of Ryanodine Receptor Distribution and Calcium Dynamics. *Biophys J*. 2006;91(1):95-112.
13. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lamiere N. Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11:1553-61.
14. Guyton, Hall. Fisiología de la membrana del nervio y del músculo esquelético. En: *Interamericana. Tratado de fisiología médica fisiología*. Mc Graw-Hill; 1996:79-86.
15. Criddle LM. Rhabdomyolysis: Pathophysiology, recognition and management. *Critical Care Nurse*. 2003;23(6):14-22.
16. López JR, Rojas B, González MA, Terzic A. Myoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet*. 1995;345(8947):424-5.
17. Odeh M. The role of reperfusion. *N Engl J Med*. 1991;324:1417-21.
18. Meroney WH, Arney G, Segar WE, Balch HH. The acute calcification of traumatized muscle with particular reference to acute post-traumatic renal insufficiency. *J Clin Invest*. 1957;36(6 Part 1):825-32.
19. Fernández Fúnez A. La insuficiencia renal aguda en la rhabdomiólisis. *Rev Clin Esp*. 1998;198(11):758-64.
20. Gerónimo M, Vilchez A, Moreno F, Martínez C, Rico J, Pita E. Semiología clínica asociada al aumento de creatinquinasa en pacientes que acuden a servicios de urgencias. *Rev Neurol*. 2000;30(5):421-7.
21. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(6):637-41.
22. Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, Iwai A, Yamamura H, Ishikawa K, et al. Analysis of 372 patients with Crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma*. 1997;42(3):470-6.

## M. MADRAZO DELGADO ET AL- Rbdomiolisis isquémica y fracaso renal agudo

23. Moghtader J, Brady W, Bonadio W. Exertional rhabdomyolysis in an adolescent athlete. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(6):382-5.
24. Brown C, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos G. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma*. 2004;56(6):1191-6.
25. Mohaupt MG. Rhabdomyolysis. *Ther Umsch*. 2003;60(7):391-7.
26. Gabow P, Kaehny W, Kelleher S. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*. 1982;61(3):141-52.
27. Poels P, Gabreels F. Rhabdomyolysis: a review of literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;95(3):175-92.
28. Harper J. Rhabdomyolysis and acute renal failure. *Crit Care Nurs*. 1990;10(3):32-6.
29. Russell TA. Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis and collaborative management. *Nephrology Nursing Journal*. 2005;32(4):409-20.
30. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt. 5):581-7.
31. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):803-11.
32. Shulman LM, Yuhas Y, Frolkis I, Gavendo S, Knecht A, Eliahou E. Glycerol induced ARF in rats is mediated by tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Kidney Int*. 1993;43(6):1397-401.
33. Nath KA, Dvergsten J, Correa- Rotter R, Hostetter TH, Manivel C, Rosenberg ME. Induction of clusterin in acute and chronic oxidative renal disease in the rat and its dissociation from cell injury. *Lab Invest*. 1994;71(2):209-17.
34. Sharma VS, Traylor TG, Gardiner R, Mizukami H. Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. *Biochemistry*. 1987;26(13):3837-43.
35. Marre A, Peer G, Schwartz D, Serban I, Blum M, Wollman Y, et al. Role of nitric oxide in glycerol induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(suppl):78-81.
36. Zager R. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*. 1996;49(2):314-26.
37. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Heat stress, exercise and muscle injury: effects on urate metabolism and renal function. *Ann Intern Med*. 1974;81(3):321-8.
38. Flamenbaum W, Gehr M, Gross M, Kauffman J, Hamburger R. Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. In *Acute renal failure*. Edited by Brenner B, Lazarus J. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1983:269-282.
39. Oken DE, Arce ML, Wilson DR. Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest*. 1966;45(5):724-35.
40. Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005;27(1):39-48.
41. Salahudeen A, Wang C, Bigler S, Dai Z, Tachikawa H. Synergistic renal protection by combining alkaline diuresis with lipid peroxidation inhibitors in rhabdomyolysis: possible interaction between oxidant and nonoxidant mechanisms. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(4):635-42.
42. Moore K, Holt S, Patel R, Zacker W, Goodier D, Reeder B. A causative role for redox cycling and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis induced renal failure. *J Biol Chem*. 1998;273(48):31731-7.
43. Zager RA. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int*. 1996;49(3):741-51.
44. Maresca M, Calconi G, Amici GP, Teodori T, Da Porto A. Hypopotassemia and rhabdomyolysis. Description of 3 cases of different etiologies. *Minerva Med*. 1988;79(1):55-60.
45. Ferreira TA, Pensado A, Dominguez L, Aymerich H, Molins N. Compartment syndrome with severe rhabdomyolysis in the postoperative period following mayor vascular surgery. *Anaesthesia*. 1996;51(7):692-4.
46. Lydon J, Spielman F. Bilateral compartment syndrome following prolonged surgery in the lithotomy position. *Anesthesiology*. 1984;60(3):236-8.
47. Whitesides T, Haney T, Morimoto K, Harada H. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop*. 1975;113:43-51.
48. Piriou V, Feugier P, Granger S, Gueugniaud PY. Anesthésie-réanimation d'un patient en ischémie aiguë des membres inférieurs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004;23(12):1160-74.
49. Varon J. *Practical Guide to the Care of the Critically Ill Patient*. St Louis, Mosby. 1994;317-319.
50. Adiseshiah M, Round J, Jones D. Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patient with acute limb ischemia and claudication treated by revascularization. *Br J Surg*. 1992;79(10):1026-9.
51. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 1990;322(12):825-9.
52. Knottenbett JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma*. 1994;37(2):214-9.
53. Better OS. Post traumatic acute renal failure: pathogenesis and prophylaxis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(3):260-4.
54. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar Joseph G, Bursztein S, Better O. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*. 1984;144(2):277-80.
55. Better OS. The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron*. 1990;55(2):97-103.
56. Gunal A, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kiraiman E, Simsekli H, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1862-7.
57. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-47.
58. Wilson RF, Gibson D, Percinel AK, Ali MA, Baker G, Le Blanc LP, et al. Severe alkalosis in critically ill surgical patients. *Ach Surg*. 1972;105(2):197-203.
59. Luke R, Linton A, Briggs J, Kennedy A. Mannitol therapy in acute renal failure. *Lancet*. 1965;33:980-2.
60. Homsí E, Barreiro M, Orlando J, Higa E. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail*. 1997;19(2):283-8.
61. Conger J. Interventions in clinical acute renal failure: where are the data? *Am J Kidney Dis*. 1995;26(4):565-76.
62. Shilliday I, Allison M. Diuretics in acute renal failure. *Ren Fail*. 1994;16(1):3-17.
63. Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest*. 1992;90(3):711-9.
64. Zager RA, Foerder C, Bredl C. The influence of mannitol on myohemoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical and morphologic assessment. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(4):848-55.
65. Nakhoul F, Better OS. Acute renal failure following massive mannitol infusion and enalapril treatment. *Clin Nephrol*. 1995;44(2):118-20.
66. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci*. 1995;309(4):219-22.
67. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA. *Medicina crítica práctica: fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea*. En: Edikamed. 2001.
68. Youn Y, Lalonde C, Demling R. Use of antioxidant therapy in shock and trauma. *Circ Shock*. 1991;35(4):245-9.
69. Mandell G. ARDS, Neutrophils and pentoxifylline. *Am Rev Resp Dis*. 1988;138(5):1103-5.
70. Maclin L, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. 1987;1(6):441-7.
71. Braugher J, Pregoner J, Chase R, Duncan L, Jacobsen E, McCall J. Novel 21-aminosteroids as potent inhibitors of iron dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1987;262(22):1438-40.
72. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*. 1977;55(22):1121-2.
73. Forni L, Hilton P. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Eng J Med*. 1997;336(18):1303-9.
74. Vanholder R, Sever M, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(8):1553-61.
75. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs*. 2004;27(12):1030-3.
76. Hojs R, Ekart R, Sinkovic A, Hojs- Fabjan T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care unit. *Ren Fail*. 1999;21(6):675-84.
77. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in critically ill patient. *Crit Care Clin*. 2002;18(2):203-22.
78. Lameire NH, De Vriese AS, Vandholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care*. 2003;9(6):481-90.