



Rabdomiolisis y fracaso renal agudo secundario a estatinas

F. J. Borrego, A. Liébana, J. Borrego, P. Pérez del Barrio, J. M. Gil, M. J. García Cortés, C. Sánchez Perales, P. Serrano y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén». Jaén.

RESUMEN

Las estatinas son los fármacos más empleados en el tratamiento de las hipercolesterolemias en la actualidad. Normalmente son bien toleradas, aunque en ocasiones causan toxicidad muscular que normalmente no deteriora la función renal. Presentamos dos pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con estatinas que desarrollaron rabdomiolisis y fracaso renal agudo. Un paciente inició pravastatina tras suspender un tratamiento previo con bezafibrato, sin mediar período de lavado, sufriendo fracaso renal agudo con diuresis conservada. La función renal se recuperó sin requerir diálisis. El otro paciente estaba siendo tratado con simvastatina desde hacía años y desarrolló rabdomiolisis y fracaso renal agudo, con necesidad de diálisis por insuficiencia cardíaca aguda, falleciendo finalmente de sepsis respiratoria. La toxicidad muscular fue reversible en los dos casos. Recomendamos iniciar dosis bajas de estatinas en pacientes con insuficiencia renal crónica, monitorizar las enzimas musculares y revisar los fármacos que se prescriben a estos pacientes.

Palabras clave: *Rabdomiolisis. Fracaso renal agudo. Estatinas. Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa. Pravastatina. Simvastatina.*

RHABDOMYOLYSIS AND ACUTE RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH PRAVASTATIN AND SIMVASTATIN

SUMMARY

Statins are competitive inhibitors of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase and are the most commonly used drugs to treat hyperlipidaemia. Muscle toxicity is an adverse effect reported with a low incidence and rarely associated with acute renal failure due to rhabdomyolysis. We describe two patients with chronic renal failure treated with pravastatin and simvastatin who suffered rhabdomyolysis and acute renal failure. One patient started pravastatin several days after cessation of bezafibrate and developed acute renal failure without needing dialysis. The other was treated with simvastatin three years ago and suffered rhabdomyolysis when renal function was impaired after indomethacin was

Recibido: 20-VI-2000.

En versión definitiva: 24-X-2000.

Aceptado: 26-X-2000.

Correspondencia: Dr. Francisco J. Borrego Utiel
Ronda de la Misericordia, 75
23009 Jaén
E-mail: fborregou@senefro.org

prescribed for backache. He needed hemodialysis because of acute cardiac failure and died from a respiratory infection while on mechanical ventilation. Myopathy was reversible in both patients. We recommend starting statins with the lower doses in chronic renal failure and monitoring muscle enzymes when renal function changes or when new drugs with potential interactions are prescribed.

Key words: *Rhabdomyolysis. Acute renal failure. Statin. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme reductase inhibitors. Pravastatin. Simvastatin.*

INTRODUCCIÓN

Los estatinas son inhibidores competitivos de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa siendo los fármacos hipolipemiantes más prescritos en la actualidad debido a su eficacia y tolerancia^{1,2}. Han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las dislipemias presentes en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis o en pacientes trasplantados³⁻⁶. Los dos efectos adversos más importantes son la hepatotoxicidad² y la miopatía acompañada de rhabdomiólisis en casos más severos^{7,8}, que puede incluso conducir a un fracaso renal agudo⁸⁻¹⁰.

Presentamos dos casos de fracaso renal agudo secundario a rhabdomiólisis inducida por pravastatina y simvastatina, en dos pacientes con insuficiencia renal crónica previa.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 70 años con antecedentes de HTA desde hace 15 años, orquitis aguda hace 12 años, exfumador, alergia a sulfamidas, hipertrofia prostática benigna, hiperuricemia, hipercolesterolemia e insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis crónica, con función renal estable desde hace 1 año (Cr 2,5 y urea 144 mg/dl). Estaba en tratamiento hipolipemiente con bezafibrato formulación retardada (400 mg/día) y se substituyó en la última visita por pravastatina 10 mg/noche, sin período de lavado. Diecinueve días más tarde se realiza analítica programada encontrando deterioro de la función renal (ureas 368 y Cr 7 mg/dl), por lo que se cita al paciente. El paciente refiere haber presentado en los últimos 7 días cuadro progresivo de astenia, debilidad, anorexia y síntomas dispépticos, añadiéndose posteriormente dolor en masas gemelares junto con mareo e hipotensión (80/65 mm Hg). En la analítica inicial: Cr 8,7 y urea 465 mg/dl, Hb 13,2 g% y Hto 36,8%, mioglobina > 4.038 ng/ml (normal

< 70), CK-MB masa 119,8 ng/ml (normal < 4), troponina I 0,041 ng/ml (normal < 0,2), Ca 9 mg/dl, Na 123,8, K 4,97, bicarbonato 21,1 mEq/l, pH 7.372. En orina: 200 eritrocitos/μl, proteinuria negativa, densidad 1.010, leucocitos negativo, Na 48,6, K 19,99 mEq/l y Cr 52 mg/dl. Un estudio posterior de la orina detectó proteinuria 100 mg/dl y solamente 7-8 hematíes/c en sedimento manual. En la exploración física se constató hipotensión (80/50 mm Hg), auscultación cardíaca y pulmonar normales, no edemas periféricos ni empastamiento de masas musculares, pero sí pérdida de fuerza en musculatura proximal y distal de extremidades superiores e inferiores. La ecografía renal mostró riñones de tamaño reducido (9,6 cm) sin dilatación de vía urinaria. Se procedió a realizar expansión de volumen, mejorando las cifras tensionales y observando un incremento de la diuresis de 1.600 ml/día a 3-3.500 ml/día. Setenta y dos horas después la analítica era: urea 337, Cr 5,2, ácido úrico 10,3, calcio 11,1, fósforo 5,32, colesterol 151, TGD 202, glucosa 115, bilirrubina total 0,54 y directa 0,01 mg/dl, Na 134, K 4,57, bicarbonato 23 mEq/l, GOT 254, GPT 123, f. alcalina 66, GGTP 22 UI/l, CPK 7.572 y LDH 1.065, amilasa 116 UI/l, albúmina 38,6 g/l. Las enzimas musculares descendieron progresivamente a la vez que la función renal comenzó a mejorar. La analítica alta, tras 6 días, fue: urea 190, Cr 2,8, calcio 9,7, fósforo 3,34, ácido úrico 7,9 mg/dl, Na 137, K 4,12 mEq/l, GOT 194, GPT 133, f. alcalina 21, GGTP 21, CPK 3.461, LDH 1.144 UI/l, mioglobina 749, troponina I 0,028 y CPK-MB 44,2 ng/ml.

Caso 2

Varón de 60 años con antecedentes de aterosclerosis sistémica, aneurisma aórtico abdominal infrarrenal, isquemia crónica de extremidades inferiores, HTA vasculorrenal, insuficiencia renal crónica (Cr 2,5 y urea 124 mg/dl) por nefropatía isquémica, con riñón derecho atrófico y riñón izquierdo que fue sometido a angioplastia; incidentaloma suprarrenal derecho, osteoporosis. Estaba en trata-

miento para la hipercolesterolemia con simvastatina (10 mg/noche) desde hacía 3 años. Ingresado 1 mes antes por debilidad y dolores musculares en extremidades inferiores de características mecánicas, no observando alteraciones en reflejos osteotendinosos. En la radiología presentaba espondilartrosis importante siendo remitido a traumatología. Allí se cataloga como lumbociática derecha y se solicita RMN para descartar estenosis del canal medular. Prescriben analgésicos e indometacina. Acude de nuevo por debilidad generalizada, con mejoría en los dolores óseos, encontrando en analítica transaminasas normales, hiperuricemia (11,3 mg/dl) y función renal algo peor (Cr 2,83 y urea 183 mg/dl). Una semana más tarde se ingresa por deterioro de su estado general, dolores musculares más intensos y debilidad generalizada, encontrando en analítica un nuevo deterioro de la función renal (Cr 3,9 y urea 307 mg/dl). En la exploración: mal estado general, auscultación cardíaca rítmica y respiratoria con crepitantes basales, no visceromegalías, masas musculares flácidas y no tumefactas, con dolor en bíceps y cintura escapular derecha, con fuerza 4/5 proximal y 5/5 distal, con reflejos conservados; edema periorbitario discreto pero no pedio ni pretibial. En la analítica: colesterol 234, TGD 448, ácido úrico 11, Ca 8,8, P 7,34 mg/dl, albúmina 29 g/l, CPK 10.586, LDH 1.246, amilasa 523, GOT 339, GPT 105, GGTP 104, f. alcalina 252 UI/l, leucocitos 10.110/ μ l (88,6% N, 3,3% L), plaquetas 319.000/ μ l, Hb 9,7 g/dl y Hto 29,3%, Na 131, K 5,46, bicarbonato 19 mEq/l, pH 7.34, VSG 93 mm PCR 77 mg/l. En la orina: Na 13,5, K 48,1 mEq/l, urea 1.221 y Cr 50 mg/dl, con diuresis 1.550 ml/día; sedimento manual negativo, con tira 250 hematíes/ μ l. La inmunología fue negativa, incluyendo ENAs (anti-Jo y PM). Se sometió a expansión moderada de volumen mostrando inicialmente una diuresis equilibrada (1.550 ml/24 h) con posterior descenso acompañando a hipotensión progresiva, por lo que se redujo el aporte de fluidos y se incrementó la administración de furosemida para mejorar la diuresis (2.400 ml/24 h). El estudio electrofisiológico de miembros inferiores encontró disminución de la velocidad de conducción nerviosa y baja amplitud de potenciales evocados, tanto motores como sensitivos, expresión de una leve neuropatía desmielinizante axonal mixta, sin lesión muscular primaria ni secundaria en extremidades inferiores. La analítica tras 7 días de ingreso: urea 184, Cr 3,19, calcio 7,6, P 9,7, ácido úrico 9, colesterol 164, TGD 189, bilirrubina total 0,49 y directa 0,4 mg/dl, albúmina 23 g/l; Na 125, K 3,99 mEq/l, Hb 8,6 g/dl, Hto 26,6%, leucocitos 15.200/ μ l (90,6% N 2% L), plaquetas 340.000/ μ l; CPK 10.097,

LDH 1.396, amilasa 427, GOT 379, GPT 126, GGTP 171, F. alcalina 383 UI/l, VSG 99 mm. Dos días más tarde sufre dolor torácico retroesternal y disnea creciente lo que obliga a su traslado a la UCI, en donde se intuba y somete a ventilación mecánica. Se realiza TAC para descartar aneurisma disecante encontrando datos compatibles con edema agudo de pulmón. Se coloca catéter femoral derecho y se inicia ultrafiltración, tras lo que se introduce un catéter de Swan-Ganz mostrando PCP 17 mm Hg. Se inicia dopamina y posteriormente noradrenalina para mejorar la situación hemodinámica. La analítica un día más tarde: urea 154, Cr 2,77, calcio 8, P 2,69, bilirrubina directa 1,91, total 1,92 mg/dl, GOT 178, GPT 79, CPK 2.942, LDH 1.656 UI/l, serología infecciosa negativa. En los días siguientes evoluciona con fracaso multiorgánico por lo que se inicia hemofiltración venovenosa continua. Se realiza biopsia muscular para descartar poliomiocitis encontrando hallazgos inespecíficos. El paciente desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva falleciendo 8 días más tarde de un cuadro séptico.

DISCUSIÓN

Las estatinas constituyen en la actualidad los hipolipemiantes más prescritos lo que ha permitido disponer de una amplia experiencia clínica sobre su eficacia y efectos adversos. Entre los publicados destacan por su importancia la presencia de hepatitis colostática^{2,11}, pancreatitis aguda^{12,13} y especialmente la observación de miopatía o de rabdomiolisis dependiendo del grado de afectación⁸. A pesar de que periódicamente se publica algún caso de toxicidad muscular, su incidencia global es baja, cifrándose en grandes poblaciones en tasas inferiores al 1%¹⁴ e incluso alrededor de 1/1.000^{2,15}. Cursa en forma de mialgias centradas sobre todo en miembros inferiores, con fatigabilidad fácil, acompañándose en ocasiones de movimientos enzimáticos más o menos llamativos, llegando incluso a adquirir el rango de verdadera rabdomiolisis con CPK superiores a 10.000 UI/l. En la mayoría de los casos no comporta mayor trascendencia, normalizándose las enzimas musculares en el plazo de una a dos semanas de retirada la estatina^{8,10}. Pero en algunos casos la rabdomiolisis conlleva un deterioro de la función renal que puede alcanzar el grado de fracaso renal agudo con requerimientos de diálisis. Esta complicación ha sido descrita prácticamente con todas las estatinas. Normalmente la función renal se recupera a los niveles previos al cabo de 1-2 semanas. Nuestro primer caso cursó con un fracaso

renal agudo que se recuperó con fluidoterapia y medidas conservadoras. El segundo caso evolucionó de forma más tórpida, cursando con hiperamilasemia aunque sin signos clínicos de pancreatitis aguda y desarrollando un deterioro de la función renal paulatino. La edematización del paciente condujo a una insuficiencia cardíaca que motivó finalmente la instauración de hemodiálisis.

Se han señalado varios factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad muscular por estatinas: disfunción hepática, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, edad avanzada o infecciones severas. Algunos fármacos también se han asociado al desarrollo de rhabdomiolisis con las estatinas como son la eritromicina¹², claritromicina y azitromicina⁷ ciclosporina¹⁶, antifúngicos, etc. La razón para explicar tal interacción es que dichos fármacos comparten el citocromo P450-3A4 como vía de metabolismo¹⁷, lo que favorecería un acúmulo de metabolitos activos de estatinas como la lovastatina, simvastatina, cerivastatina y atorvastatina. Sin embargo, la toxicidad muscular también está descrita con la pravastatina que no se acumula por emplear otro citocromo para su metabolismo^{17,18}, y con la cerivastatina que tiene dos vías de eliminación¹⁹, por lo que el mecanismo debe ser diferente.

La toxicidad muscular al asociar fibratos y estatinas ha sido recogida con frecuencia, por ejemplo con lovastatina⁸, cerivastatina⁹ y gemfibrozil. Ambos productos emplean diferentes vías para su metabolismo, por lo que su toxicidad conjunta no se debe a un incremento de los niveles de estatinas²⁰. Es más, parece que cada producto tendría una toxicidad muscular intrínseca diferente, de manera que simvastatina y lovastatina serían más tóxicas que la pravastatina²¹. La diferente hidrosolubilidad se destacó inicialmente como un factor que influiría en la toxicidad muscular, señalándose que aquéllas más hidrosolubles (pravastatina) tendrían una menor incidencia de efectos adversos, situación que al final no se ha demostrado.

En el primer paciente se inició el tratamiento con pravastatina inmediatamente después de suspender el bezafibrato. Dicho hipolipemiante, sólo o asociado a una estatina, es capaz de causar rhabdomiolisis, por lo que ante insuficiencia renal se recomiendan dosis inferiores a las que nosotros hemos empleado²². Hemos preferido atribuir la toxicidad muscular a la estatina puesto que llevaba tiempo en tratamiento con bezafibrato, sin efectos adversos y coincide en el tiempo la introducción de la pravastatina y el desarrollo del cuadro, en un momento en que las concentraciones musculares del bezafibrato se encontraban teóricamente en descenso. La asociación de fibratos y estatinas no se considera pros-

crita y puede utilizarse cuando sea necesario sin miedo a causar miopatía. Por ejemplo, entre 389 pacientes con hipercolesterolemia familiar combinada a los que se administró pravastatina o simvastatina asociadas a gemfibrozil o ciprofibrato, solamente se detectó 1,3% con hipertransaminasemia importante y ninguno cursó con toxicidad muscular²³.

La existencia de insuficiencia renal altera el metabolismo de las estatinas de manera diferente según el producto considerado, lo que obliga a recomendar una reducción de la dosis a administrar por acumulación de metabolitos activos²⁴. La pravastatina se acumula en la insuficiencia renal²⁵ no ocurriendo así con la atorvastatina²⁶. En pacientes en hemodiálisis la eliminación de la pravastatina está compensada, por lo que no es preciso el ajuste de dosis²⁷. En pacientes en diálisis peritoneal se ha mostrado la seguridad a dosis bajas de simvastatina³ y de atorvastatina⁴. Sin embargo, se observó persistencia del efecto hipolipemiante unos dos meses tras suspender la simvastatina, lo que sugeriría un acúmulo o persistencia de sus metabolitos activos³. La atorvastatina ha sido empleada hasta dosis de 40-80 mg en algunos pacientes en diálisis peritoneal sin recoger efectos adversos a corto plazo⁴.

Otra población de riesgo son los pacientes con trasplante de órganos, ya que es frecuente que muchos inmunosupresores comparten vías metabólicas de otros productos. La fluvastatina⁶ y la pravastatina¹⁸ no alteran la farmacocinética de la ciclosporina por lo que serían más recomendables que la lovastatina, que sí se acumula por efecto de la ciclosporina¹⁸. En general se recomienda comenzar con la dosificación más baja de la estatina y esperar más tiempo antes de incrementar la dosis. La simvastatina a dosis de 5 mg fue empleada en 51 trasplantes renales recogiendo solamente dos casos de miopatía y observando un descenso del 20% en el colesterol total y del 29% en LDL séricas⁵.

Tras la instauración de una estatina a un paciente con insuficiencia renal, se deben monitorizar las enzimas hepáticas y musculares en los primeros meses y siempre que se proceda a un incremento de dosis. En menos de un 5% de casos se observarán pequeños movimientos en las transaminasas y CPK, normalmente por debajo de 3 veces el rango de normalidad, no debiendo entonces otorgarles trascendencia alguna. Tras la monitorización inicial no es preciso realizar determinaciones periódicas ya que no permiten predecir si existirá o no toxicidad en el futuro. Cuando ésta surge se produce de manera súbita y sin ir precedida de elevaciones crónicas de la CPK²⁸. Tampoco se puede establecer un período de seguridad inicial pasado el cual ya no se producirá toxicidad. De hecho se han descrito casos

de miopatía tras años de estar tomando una estatina¹⁰ o un fibrato²², sin muchas veces poder identificar una causa clara desencadenante^{10,22}.

En resumen, en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con una estatina, se debe ser consciente de que síntomas tan vagos como debilidad generalizada o mialgias en las pantorrillas, pueden ser manifestaciones iniciales de toxicidad muscular, debiendo detectarla antes de que evolucione con mayores complicaciones. La prescripción de fármacos que puedan alterar la función renal en algún grado o que puedan interactuar con las estatinas, debe ponernos en guardia ante la posibilidad de desarrollar algún grado de toxicidad. En caso de que ocurra, hay que decir también que no impide ensayar más adelante el tratamiento con otra estatina, teniendo eso sí la precaución de comenzar con dosis más bajas.

BIBLIOGRAFÍA

- Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjeksus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyorala K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L: Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 156 (18): 2085-92, 1996.
- Bocuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker FJ, Shapiro DR, Keegan ME: Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 68 (11): 1127-31, 1991.
- Akcicek F, Ok E, Duman S, Kursad S, Unsal A, Alev M, Atabay G, Basci A: Lipid-lowering effects of simvastatin and gemfibrozil in CAPD patients: a prospective cross-over study. *Adv Perit Dial* 261-5, 1996.
- Hufnagel G, Michel C, Vrtovnik F, Queffeuolou G, Kossari N, Mignon F: Effects of atorvastatin on dyslipidaemia in uraemic patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 (5): 684-88, 2000.
- Lepre F, Rigby R, Hawley C, Saltissi D, Brown A, Walsh Z: A double-blind placebo controlled trial of simvastatin for the treatment of dyslipidaemia in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 13 (6): 520-5, 1999.
- Goldberg R, Roth D: Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 62 (11): 1559-64, 1996.
- Grunden JW, Fisher KA: Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother* 31 (7-8): 859-863, 1997.
- Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 264 (1): 71-5, 1990.
- Pogson GW, Kindred LH, Carper BG: Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol* 83 (7): 1146, 1999.
- Biensenbach G, Janko O, Stuby U, Zazgornik J: Myoglobi-nuric renal failure due to long-standing lovastatin therapy in a patient with pre-existing chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 11 (10): 2059-60, 1996.
- Grimbert S, Pessayre D, Degott C, Benhamou JP: Acute hepatitis induced by HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin. *Dig Dis Sci* 39 (9): 2032-3, 1994.
- Wong PW, Dillard TA, Kroenke K: Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy. *South Med J* 91 (2): 202-5, 1998.
- Ramdani M, Schmitt AM, Liautard J, Duhamel O, Legroux P, Gislou J, Pariente EA, Agay D, Faure D: Simvastatin-induced acute pancreatitis: two cases. *Gastroenterol Clin Biol* 15 (12): 986, 1991.
- Glueck CG, Oakes N, Speirs J, Tracy T, Lang J: Gemfibrozil-lovastatin therapy for primary hyperlipoproteinemias. *Am J Cardiol* 70 (1): 1-9, 1992.
- Wanner C: HMG-CoA reductase inhibitor treatment in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 11 (10): 1951-2, 1996.
- Corpier CL, Jones PH, Suki WN, Lederer ED, Quinones MA, Schmidt SW, Young JB: Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 260 (2): 239-41, 1988.
- Corsini A, Bellocchi S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 84 (3): 413-28, 1999.
- Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Liem V, Doll R, Boddaert M, O'Grady P, Krekler M, Mangold B, Christians U: Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 62 (3): 311-21, 1997.
- Guyton JR, Dujovne CA, Illingworth DR: Dual hepatic metabolism of cerivastatin-clarifications. *Am J Cardiol* 84 (4): 497, 1999.
- Gruer PJK, Vega JM, Mercuri MF, Dobrinska M, Tobert JA: Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. *Am J Cardiol* 84: 811-815, 1999.
- Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB: Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol* 27 (10): 2397-402, 1995.
- Pérez Pérez AJ, Moreiras M, Sobrado A, Pazos B: Rhabdomyolisis por fibratos en pacientes urémicos. *Nefrología XIV* (4): 506-7, 1994.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG: Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 80 (5): 608-613, 1997.
- Querin S, Lambert R, Cusson JR, Gregoire S, Vickers S, Stubbs RJ, Sweany AE, Larochelle P: Single-dose pharmacokinetics of 14C-lovastatin in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 50 (4): 437-41, 1991.
- Motellón JL, Sánchez Tomero JA, Bernis C, Gruss E, Muñoz de Bustillo E, Sanz P, Fernández A, Barril B, Álvarez V, Traver JA: Tratamiento con pravastatina en pacientes hipercolesterolémicos con nefropatía. *Nefrología XV* 94): 335-342, 1995.
- Stern RH, Yang BB, Horton M, Moore S, Abel RB, Olson SC: Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics of LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 37 (9): 816-9, 1997.
- Gehr TW, Sica DA, Slugg PH, Hammett JL, Raymond R, Ford NF: The pharmacokinetics of pravastatin in patients on chronic hemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 53 (2): 117-21, 1997.
- Grundy SM: Consensus statement: role of therapy with «statins» in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 81 (Supl. 4A): 1B-6B, 1998.