

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR RABDOMIOLISIS SECUNDARIA A HIPOLIPEMIANTES

Cátedra de Nefrología y Medio Interno.
Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.
Instituto de Nefrología AFFB. Hospital Francés.
Buenos Aires. Argentina.

Académico Oscar Héctor Morelli

Prof. Titular USAL

Dr. Oscar Héctor Morelli (h)

Profesor Asociado USAL. Jefe Servicio de Nefrología. Hospital Francés

Dr. Héctor Oscar Estraviz

Profesor Asociado USAL. Sub - Jefe Servicio de Nefrología. Hospital Francés

Dr. Luis M. Gutiérrez

Jefe de Clínica. Servicio de Nefrología. Hospital Francés

Dr. Pablo R. Bridoux

Medico Concurrente. Servicio de Nefrología. Hospital Francés

Dra. Débora Rubio

Dr. Gabriel Lorenzo

Dr. Rodrigo Prado

Caso clínico: mujer de 73 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial e hiperlipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) tratada desde hace 4 años con genfibrozil. Treinta días antes al ingreso, se le indican, además, estatinas y colestiramina, desarrollando a los pocos días mialgias que progresan en intensidad; se establece cuadriparesia a predominio proximal que motiva la consulta e internación hospitalaria (provincial). Evoluciona en forma tórpida, por lo que en 72 horas se deriva al Hospital Francés con diagnóstico presuntivo de polimiositis aguda e insuficiencia renal aguda.

A su ingreso, la paciente se encontraba somnolienta, con mialgias intensas, paraparesia e hipotonía de miembros superiores. Orina escasa y oscura. El laboratorio evidencia: CPK 84.000, LDH 6000, aldolasa 715, GOT 1240, GPT 1000, calcio 7.3, fósforo 8.0, FAL 300, colesterol 180, urea 238, creatinina 2.80, potasio 7.3, sodio 126, pH 7.34, bicarbonato 17.3, EB -6.6. Orina con pH 5.0, densidad 1.020, proteínas 101 mg%, hemoglobina +++, leucocitos abundantes, resto s/p. Con diagnóstico presuntivo de rabdomiólisis e insufi-

ciencia renal aguda oligúrica, secundaria a miopatía por la asociación de hipolipemiantes, se determina iniciar hemodiálisis y su pase a Unidad de Cuidados Intensivos.

A pesar del tratamiento instituido con hemodiálisis intensiva (4 sesiones), luego de 48 horas de internación, la paciente continúa elevando cifras de CPK, aldolasa y potasio determinándose su fallecimiento el 24/11/00.

El presente caso clínico ha sido denunciado al ANMAT, como causa de mortalidad por asociación de hipolipemiantes, que se suma a los 31 casos denunciados en EEUU y 4 casos en España.

Con análisis previos aportados por familiares de la paciente, sumados a los de internación, se confeccionó el **Cuadro I**; el mismo nos permite observar la evolución objetiva de un método complementario al diagnóstico, como en este caso el laboratorio, pero siempre parcial respecto del contexto clínico del paciente y la forma en que debe ser tratado.

LABORATORIO

	Previos a la internación			En internación Hospitalaria Previa			Internación En Hospital Francés		
	20/12/99	15/9/00	19/10/00	19/11/00	20/11/00	21/11/00	22/11/00	23/11/00	24/11/00
Hematocrito (%)	42	42		41.9		42	42	39	29
Hemoglobina	14.3	14.2		13.8		14.1		12.8	9.6
Glób. Blancos	6.400	8.000		10.500		12.300		23.000	25.700
ESD	20				70				
Urea	49	41		126	148	170	238	2.28	208
Creatinina				1.5	1.8		2.8	3.2	3.0
Glucemia	102	97		128	121		88	63	82
Bb Total	0.3			0.6		0.6	0.6	0.4	0.55
GOT	19			682		1210	1240	1300	640
GPT	24			520		860	1000	1080	795
FAL	329			230		270	300	646	217
Uricemia	44	69		66			7.3		
Sodio				139		137	126	128	130
Potasio				5.4		5.8	7.3	7.5	7.7
Calcio							7.3	7.2	
Fósforo							8.0	7.3	
LDH						4.880	6.000	6.600	4.720
CPK						62.450	84.000	103.000	54.000
Albúmina				2.9	2.9	2.9		2.3	
Colesterol	219	266		210			180	150	120
HDL	38	29							
LDL	138	183							
Triglicéridos	284	485							
Aldolasa						29.7 (VN h 7.6)	715	700	
Mioglobina						>3000 (VN 19-51)			
PH							7.34	7.35	
Bicarbonato							17.3	19.2	
Ac láctico							0.90		
Orina									
Densidad	1.030	1.018	1.010	1.030			1.020		1.030
PH	6		6	Acido			5.0		6.0
Proteínas	(-)	(-)	(-)	++			101 mg %		1.53 g %
Hemoglobina	(-)	(-)	(-)	+++			+++		++++
Células	Abundante	Abundant		Escasas			3 – 4		Escasas
Bacterias	Regular	Abundant					Abundante		
Leucocitos	5 /cpo	15 /cpo	2 / cpo	6 – 8 / cpo			50 – 60		Abundante
Hematíes				8 – 10 / cpo			5 – 6		Abundante
Piocitos		1 / cpo		Aislados			Regular		Abundante
Cilindros				Granulosos Hemáticos					

Cuadro I

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA RABDOMIOLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por necrosis de las células musculares que resulta en la liberación potencialmente tóxica de sus componentes intracelulares a la circulación sistémica.

La afección de la célula muscular obedece a una amplia variedad de injurias tóxicas, isquémicas, infecciosas, inflamatorias o metabólicas. En otros casos, el factor precipitante no puede ser determinado. La severidad de esta enfermedad varía desde la elevación asintomática de enzimas musculares a casos graves con riesgo de vida, con una elevación enzimática extrema, desbalance electrolítico y falla renal aguda.

Si bien el síndrome a ocurrido por centurias, no fue sino hasta 1941, en que Bywaters y Beall hacen la descripción del "Crush Syndrome" reportando 4 casos de víctimas del bombardeo de Londres, durante la 2ª Guerra Mundial, que desarrollaron Insuficiencia Renal Aguda (IRA), falleciendo en una semana ⁽¹⁾. En la autopsia de dichos pacientes se describe la presencia de cilindros pigmentados en los túbulos renales, aunque la relación entre lesión muscular y falla renal, era aun incierta. Es a partir de entonces, que la literatura médica comienza a referir el compromiso renal de la rabdomiólisis.

Posteriormente se describen numerosos casos de rabdomiólisis de causa no traumática, con o sin IRA y el espectro de factores etiológicos comienza a expandirse.

Actualmente, la rabdomiólisis constituye una causa importante de casos de Insuficiencia Renal Aguda.

En este análisis del caso clínico antes expuesto, se revisa el fenómeno de la rabdomiólisis secundaria una miopatía inducida por drogas hipolipemiantes, cualquiera sea la etiología de la rabdomiólisis, por una vía común, como se desarrolla el compromiso de la función renal.

ETIOLOGIA

Las causas de rabdomiólisis pueden ser clasificadas como se muestra en el **Cuadro II**. En algunos casos, la etiología no es clara, aún después de una exhaustiva investigación, pudiendo ser debida a deficiencias enzimáticas aún no reconocidas,

anomalías ultra - estructurales musculares o infecciones virales.

Como puede observarse, la miopatía inducida por drogas es una de las causas de rabdomiólisis incluidas en el **Cuadro II**. Su incidencia precisa es desconocida, pero está entre las más comunes causas de enfermedad muscular. Entre los fármacos que la producen se mencionan los corticoides, la colchicina, la penicilamina, los antimaláricos, la cocaína, el alcohol y los hipolipemiantes (particularmente las estatinas, entre otras). Clínicamente se puede manifestar como una leve mialgia o en los casos severos, importante debilidad muscular o rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda.

Agentes hipolipemiantes

El inhibidor de la hidroximetilglutaril CoA reductasa (también conocido como estatina) es un conocido agente hipocolesterolemizante, cuyo uso como monoterapia, solo rara vez produce enfermedad miopática. Según varios estudios clínicos, la incidencia de mialgias benignas oscila entre un 2 – 11 % con la terapia con estatinas ^(2,3). Un aumento de la CPK sérica de hasta un 30% sobre el normal ocurrió tanto en el grupo tratado con estatinas como en el que recibió placebo ⁽³⁾.

La miopatía clínicamente significativa, definida como un aumento de la CPK mas de 10 veces el valor normal asociado a síntomas musculares, ocurrió en < 0.5 % de pacientes ⁽²⁻⁴⁾. La rabdomiólisis no fue observada en estos sujetos tratados con estatinas y sin otros factores de riesgo.

Ahora bien, cuando las estatinas se combinan con otras drogas (entre las que se mencionan gemfibrozil, el ácido nicotínico, la ciclosporina, itraconazol y la eritromicina) una miopatía aguda necrotizante rápidamente progresiva puede quedar establecida. Se caracteriza por mialgias difusas, debilidad muscular proximal, un marcado aumento de la CPK y falla renal aguda mioglobínúrica.

En 5% de los casos de pacientes tratados con la combinación de lovastatina y gemfibrozil se observó el desarrollo de miopatía clínicamente significativa ⁽⁵⁾ y en casi 30 % de los que recibieron lovastatina y ciclosporina ⁽⁶⁾. Otros estudios recientes sin embargo, sugieren que regímenes a bajas dosis pueden permitir el uso combinado de estatinas con fibratos, con bajo riesgo de injuria muscular ⁽⁷⁾.

Causas de Rbdomiolisis.

- Traumáticas.

Politraumatismo.
Injuria por aplastamiento.
Cirugía vascular u ortopédica.
Coma.
Inmovilización.

- No Traumática.

Del ejercicio

Músculo normal

Ejercicio extremo.
Golpe de calor.
Drepanocitosis.
Convulsiones.
Estados hiperkinéticos.

Músculos anormales

Miopatías metabólicas.
Miopatía mitocondrial.
Hipertermia maligna.
Síndrome neuroléptico maligno.

Sin relación con el ejercicio

Alcoholismo.
Infecciones (inclusive HIV).
Anomalías electrolíticas.
Endocrinopatías.
Miopatías inflamatorias.
Drogas y toxinas.
Misceláneas.

Cuadro II.

El mecanismo por el que la estatina actúa como hipolipemiente consiste en inhibir la conversión de HMG – CoA en mevalonato, un paso temprano importante en la síntesis del colesterol. También disminuye la coenzima Q10, la cual es relevante en la producción energética de la célula muscular ⁽⁸⁾. Se especula por ende, que este sería el mecanismo citotóxico por el cual la estatina induciría daño a la célula muscular.

El metabolismo de ciertas estatinas, como por ej. sinvastatina y lovastatina, puede ser alterado por la asociación de drogas como la eritromicina, que interfiere con el sistema la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Su uso conjunto resulta en un aumento de los niveles séricos de la estatina y eventual rbdomiólisis. En el **Cuadro III** se enumeran las drogas que son metabolizadas o inhiben

el citocromo P450 3A4 ⁽⁹⁾. Por el contrario, con lo que sucede con lovastatina y sinvastatina, algunas otras estatinas como pravastatina y fluvastatina, no son metabolizadas por el sistema citocromo P450. Por ello la asociación de pravastatina y ciclosporina no incrementaría el riesgo de miositis ⁽¹⁰⁾.

Los síntomas musculares aparecen usualmente en las primeras semanas a cuatro meses después de iniciar la combinación de las drogas. La rbdomiólisis con mialgias, debilidad muscular y niveles elevados de CPK, se corresponden con el hallazgo de mionecrosis, sin vasculitis ni significativa inflamación, en la biopsia muscular ⁽⁶⁾. Al discontinuar la droga, se resuelven las manifestaciones clínicas en pocos días o hasta en cuatro semanas.

Drugs That are Metabolized by or That Inhibit CYP3A4†	
Antibiotic/Antifungal	Central nervous system
Clarithromycin	Alprazolam
Clotrimazole	Carbamazepine
Erythromycin	Fluoxetine
Fluconazole	Fluvoxamine
Itraconazole	Imipramine
Ketoconazole	Nefazodone
Miconazole	Sertraline
Norfloxacin	Triazolam
Troleandomycin	
Cardiovascular	Other
Amiodarone	Acetaminophen
Amlodipine	Astemizole
Cilostazol	Cimetidine
Digitoxin	Cisapride
Diltiazem	Cyclosporine
Disopyramide	Dexamethasone
Felodipine	Ethinyl estradiol
Isradipine	Grapefruit juice
Mibefradil	Omeprazole
Nifedipine	Rifampin
Quinidine	Tacrolimus
Verapamil	Troglitazone
	Sildenafil
Statins	HIV protease inhibitors
Atorvastatin	Indinavir
Cerivastatin	Ritonavir
Lovastatin	Nelfinavir
Simvastatin	Saquinavir

†Adapted from Cheitlin, MD, Hutter, AM, Brindis, RG, et al, Circulation 1999; 99:168.

Cuadro III – Drogas metabolizadas o que inhiben el citocromo P450.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

La rabdomiólisis es una enfermedad que involucra a la célula muscular. Por tal motivo, se mencionaran algunos aspectos de su fisiología que ayudaran comprender como los distintos agentes etiológicos (también los hipolipemiantes) la afectan en grado diverso.

Ocurren trastornos energéticos oxidativos y glucolíticos, que sumados a la depleción de ATP, determinan la necrosis celular.

La fibra muscular, junto a la neurona del asta anterior del cordón espinal y sus axones que la abastecen, forman una Unidad Motora Funcional (UMF) ⁽¹¹⁾. Cada fibra de una UMF dada, es metabólicamente similar. Se sabe que hay dos tipos de células musculares:

- 1- la fibra lenta o tipo I tiene un metabolismo oxidativo, con abundantes mitocondrias y alto contenido de mioglobina (fibra roja). La mioglobina constituye el 2% del peso muscular total y cuando el metabolismo oxidativo aumenta almacena oxígeno para consu-

mo mitocondrial, ellas son las utilizadas en la actividad muscular sostenida.

- 2- la fibra rápida o tipo II es predominantemente glucolítica, por lo tanto, tienen pocas mitocondrias y mioglobina (fibra blanca). Se encargan de las contracciones bruscas y enérgicas.

El ATP es crítico para que ocurra la contracción, relajación, mantenimiento de la homeostasis basal miocítica y el funcionamiento de la bomba Na-K ATPasa que crea un gradiente de potencial eléctrico transcelular de la membrana plasmática del miocito o sarcolema de ~ -90 mV. Ante un determinado estímulo, se libera acetilcolina y se abren los canales de Na sarcolémicos, ocurriendo la despolarización y potencial de acción. La onda de despolarización libera calcio y revierte la inhibición troponina - tropomiosina de la unión actina - miosina. La ATPasa asociada a miosina, eleva el ATP y ocurre la contracción. Cuando el calcio es activamente transportado dentro del

activamente transportado dentro del retículo sarcoplásmico, por un proceso dependiente de ATP, se restablece la inhibición troponina - tropomiosina. El potencial eléctrico sarcolémico es restituido por la bomba Na-K ATPasa (ATP dependiente).

La depleción de ATP altera la homeostasis iónica del miocito llevándolo a la sobrecarga de calcio citosólica, hecho que desencadena la muerte celular.

Los mecanismos concomitantes o coincidentes, que llevan a la sobrecarga de calcio en el citosol, son:

- 1- El daño directo del sarcolema que permite la entrada de calcio directa a través de la membrana.
- 2- En presencia de ATP disminuido, falla la Ca-ATPasa; la salida de calcio resultante sostiene un calcio libre elevado en el miocito.
- 3- La depleción de ATP interfiere con la normal recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico y la mitocondria.
- 4- La alteración del retículo sarcoplásmico y las mitocondrias (depósitos de calcio en la célula) contribuyen a la sobrecarga cálcica.
- 5- El gradiente de transmembrana se altera por la entrada de sodio, estimulado por el intercambio Na/Ca, depleciona el pool de ATP residual, contribuyendo a la sobrecarga de calcio intracelular.

Esta sobrecarga cálcica estimula o activa proteasas neutras (calpaína), fosfolipasas (PLA2) y otras enzimas degradativas que dañan miofibrillas y la membrana fosfolipídica. Como consecuencia de estas reacciones, se liberan ácidos grasos y lisofosfolípidos, que potencian la injuria por alteración del transporte iónico ya sea por vía directa o por efectos líticos sobre la membrana. Además, el daño mitocondrial genera anión superóxido que desarrolla stress oxidativo. Finalmente, ocurre la muerte celular con liberación de constituyentes intracelulares tóxicos. Localmente estos productos pueden producir daño en la microvasculatura con derrame capilar e incremento de presión intracompartimental.

MECANISMOS DE LA INJURIA RENAL MIOGLOBINURICA

Los estudios experimentales realizados por Bywaters y Stead, en los cuales infundían mioglobina para producir la insuficiencia renal aguda, permitieron establecer una relación directa mediante la cual la mioglobina inducía el daño fun-

cional renal ⁽¹²⁾. Así se establecieron dos factores predisponentes para la Insuficiencia Renal Aguda:

- hipovolemia
- aciduria.

En su ausencia, la mioglobina tiene un mínimo efecto nefrotóxico. Dicha nefrotoxicidad ocurre por tres mecanismos básicos:

- 1- Vasoconstricción renal,
- 2- Formación de cilindros endoluminales
- 3- Citotoxicidad directa por proteínas heme ⁽¹³⁾.

- **Vasoconstricción Renal.**

La importancia de la depleción de volumen intravascular asociada a vasoconstricción renal quedó establecida con los modelos experimentales de Insuficiencia Renal Aguda inducida por infusión de pigmentos en animales deshidratados o inyección intramuscular de glicerol hipertónico.

Los mecanismos que contribuyen a la vasoconstricción renal e hipoperfusión en el marco de una rabiomólisis, son:

- el tercer espacio formado por necrosis muscular (depleción de volumen),
- activación de la cascada endotoxina - citoquina, debido a la necrosis muscular (mecanismo desconocido).
- la mioglobina, por inhibición de la oxido nítrico sintetasa, que disminuye el oxido nítrico, un vasodilatador endógeno importante.

Además, en tejidos con injuria celular y alteración en su producción energética, la mioglobina reduce la concentración de ATP cortical renal. La vasoconstricción renal representa un papel fundamental en la Insuficiencia Renal Aguda inducida por mioglobina.

- **Formación de cilindros pigmentarios.**

La Insuficiencia Renal Aguda tiene una base fundamentalmente hemodinámica. La obstrucción intra - tubular no es un factor crítico para determinar la falla de filtración por mioglobina ⁽¹⁴⁾. Los cilindros, al producir obstrucción tubular, inducen estasis luminal, permitiendo un extenso período para el transporte endocítico tubular proximal. Esto favorece la absorción de toxinas (como la mioglobina) y el desarrollo de necrosis tubular.

El mecanismo de formación de los cilindros pigmentarios está influenciado por:

- 1- la concentración de mioglobina en el nefrón distal
- 2- las características de la orina.

La precipitación de mioglobina depende de su concentración; la carga filtrada de la extensión de injuria muscular.

La reabsorción del filtrado, por depleción de volumen y vasoconstricción renal, aumenta la concentración de la mioglobina intraluminal y facilita el desarrollo de cilindros.

Con la reducción del pH, la retención de mioglobina aumenta progresivamente. Por ej. manteniendo un pH urinario alcalino, el 78% de la carga de mioglobina exógena será excretado. Contrariamente en la aciduria, solo se excreta el 32%.

Los mecanismos postulados para producir la falla renal son:

- 1- la caída del filtrado glomerular prolonga la vida media circulante de la mioglobina y algo de la carga filtrada total puede sufrir reabsorción; sobrepasado el límite, ocurre daño celular.
- 2- La hipovolemia y el consecuente aumento de reabsorción de sodio y fluidos, incrementa la concentración intraluminal de mioglobina, formación de cilindros y obstrucción tubular.
- 3- La obstrucción tubular produce estasis, que favorece la reabsorción de mioglobina por el túbulo contorneado proximal.

- ***Mecanismo de citotoxicidad tubular proximal mediada por mioglobina***

Además de la formación de cilindros, la segunda característica morfológica típica de la Insuficiencia Renal Aguda por rhabdomiólisis es la necrosis tubular proximal, contribuyendo a la falla de la filtración. Una vez iniciada la injuria tubular, ocurren muchas reacciones degradativas celulares y respuestas inadecuadas (por ej. pérdida de la polaridad de membrana, alteración de interacciones intercelulares) que contribuyen a la lesión celular letal. La naturaleza de estos mecanismos de injuria han sido recientemente revisados. Existen dos factores que juegan un rol importante en el inicio de la cascada de injuria: el daño isquémico y el stress tubular oxidante.

Injuria tubular isquémica y depleción de ATP.

La nefrotoxicidad por mioglobina y daño renal isquémico están vinculados ⁽¹⁵⁾. Existen mecanismos coincidentes y potenciales que influyen en la exacerbación de la injuria renal inducida por mioglobina, a saber:

- la mioglobina produce vasoconstricción renal, que contribuye a transformar la hipoperfusión renal en un insulto isquémico severo, pero es

posible que exista una interacción isquémica adversa por mioglobina a nivel de la célula tubular proximal (independiente de las influencias hemodinámicas).

- La reabsorción endocítica de mioglobina puede sensibilizar directamente a la membrana plasmática de las células tubulares para la acción de la PLA₂. La PLA₂ es señalada como el determinante crítico de la isquemia que dispara la injuria letal de la membrana, exacerbando así la agresión de los túbulos cargados con mioglobina ⁽¹⁶⁾.

- Otro mecanismo que contribuye al daño isquémico tubular es vía un aparente efecto adverso hierro dependiente, sobre la energía celular (disponibilidad de ATP), independiente de su impacto en la perfusión renal.

Estrés Oxidante inducido por el contenido férrico del Heme

Los radicales libres de oxígeno y aquellos sin relación con el oxígeno, son mediadores importantes de injuria renal y extrarrenal. El hierro es una molécula que puede por sí misma ser un radical libre, que acepta y dona electrones, facilitando la producción de otros radicales libres, con poder de producción de stress oxidante.

Según un estudio realizado por Shah & col. se demostró primero un incremento en la producción de H₂O₂ en riñones de rata con mioglobinuria ⁽¹⁷⁾. Este es el sustrato para la formación de radical hidroxilo por vía del catalizador férrico. Los radicales hidroxilo median el daño renal por mioglobina. El glutatión es un potente antioxidante, que particularmente elimina H₂O₂, protegiendo parcialmente de los efectos oxidantes que agravan la Insuficiencia Renal Aguda. Estos estudios establecen el rol importante en la inducción de la Insuficiencia Renal Aguda mioglobinúrica del H₂O₂ y de los bioproductos catalizados por el hierro. Así es como el H₂O₂ puede causar liberación de hierro de intracelulares (como los citocromos) promoviendo stress oxidante por aumento de la carga de hierro intracelular libre o catalizador.

La heme oxigenasa degrada el anillo de porfirina liberando hierro libre, regulando positivamente la expresión intracelular de ferritina, la cual defiende contra el daño por hierro (citoprotección). La inhibición de heme oxigenasa tiene un efecto paradójico; por un lado disminuye la expresión de ferritina predisponiendo a la toxicidad del hierro y por otro protege contra la toxicidad del heme al prevenir la liberación del hierro del heme.

Bibliografía:

- 1- Bywaters, EGL, Beall, D. *Crush injuries with impairment of renal function.* Br Med J. 1941 1: 427.
- 2- Tobert, JA. *Efficacy and long – term adverse effect pattern of lovastatin.* Am J Cardiol. 1988; 62: 28J.
- 3- Dujovne, CA, Chremos, AN, Pool, JL, et al. *Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin.* Am J Med. 1991; 91 (Suppl 1 B): 25 S.
- 4- Pedersen, TR, Berg, K, Cook, TJ, et al. *Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study.* Arch Intern Med 1996; 156:2085.
- 5- Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. *Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin – gemfibrozil combination therapy.* JAMA 1990; 264:71.
- 6- Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J. *Myolysis and acute renal failure in a heart – transplant recipient receiving lovastatin.* N Engl J Med 1988; 318:46.
- 7- Ellen RL, McPherson R. *Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia.* Am J Cardiol 1998; 81:60B.
- 8- Guirlanda, G, Oradei, A, Manta, A. *Evidence of plasma Co Q10 lowering effect by HMG – CoA reductase inhibitors: A double – blind placebo – controlled study.* J Clin Pharmacol 1993; 33:226.
- 9- Schrama, YC, Hene, RJ, de Jonge, N, et al. *Efficacy and muscle safety of fluvastatin in ciclosporine – treated cardiac and renal transplant recipients.* Transplantation 1998; 66:1175.
- 10- Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. *Circulation 1999;99:168.*
- 11- Guyton, AC. *Contraction of skeletal muscle.* Textbook of Medical Physiology (8th ed). 1991; 67-87.
- 12- Bywaters EGL, Stead JK. *The production of renal failure following injection of solution containing myohaemoglobin.* Q J Exp Physiol 1944; 33:53-70.
- 13- Dubrow A, Flamenbaum W. *Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria,* in Acute Renal Failure (2nd ed) edited by Brenner BM, Lazarus JM, New York 1988: 279-293.
- 14- Ruiz Guiñazu A, Coelho JB, Paz RA. *Methemoglobin – induced acute renal failure in the rat.* Nephron; 1967: 4:257-275.
- 15- Trifillis AL, Kahng MW, Trump BF. *Metabolic studies of glycerol-induced acute renal failure in the rat.* Exp Molec Pathol 1981; 35:1-13.
- 16- Weinberg JM. *The cell biology of ischemic renal injury.* Kidney Int 43: 1160-1178,1991.
- 17- Shah SV, Walker PD. *Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure.* Am J Physiol 255:F438-F443,1988.
- 18- Nath KA, Balla G, Vercolotti GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, Rosenberg ME. *Induction of heme oxygenase is a rapid and protective response in rhabdomyolysis in the rat.* J Clin Invest 90:267-270:1992.