



## Estudio de la Farmacogenética para la Simvastatina

PACIENTE		PROVEEDOR DE CUIDADOS MÉDICOS	
Nombre:	N.A.	Nombre del médico referente:	N.A.
Fecha de nacimiento:	N.A.	Referencia médica:	N.A.
Género:	N.A.	Institución de recogida:	N.A.
Etnia:	N.A.	Institución:	N.A.
Número del proceso/consulta:	N.A.	Fecha de entrada de la solicitud:	N.A.
Historia familiar:	N.A.	Fecha de cumplimiento de la solicitud:	2017-12-12
Razón de referencia médica:	<b>Adecuación terapéutica</b>		
Razón de referencia del laboratorio de genética:	N.A.		
Propósito:	<b>Farmacogenética</b>		
Tipo de muestra:	<b>Sangre</b>		

## 1. RESULTADOS

### 1.1. INFORMACIÓN SOBRE LA DOSIS

- \*1a/\*15 / \*1b/\*5: Riesgo intermedio de miopatía asociada a la simvastatina

Este paciente tendrá una función intermedia de *SLCO1B1* y, en consecuencia, un riesgo intermedio de miopatía asociada a la administración de simvastatina. Se ha identificado **una copia** de un alelo con función disminuida (**\*5, \*15 ou \*17**), por lo que, con el fin de evitar una respuesta farmacológica adversa, **se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis más baja de simvastatina o alternativamente se administre otra estatina** (adaptado de [1]). Estudios basados en la práctica clínica sugieren que la asociación entre el polimorfismo rs4149056 y la toxicidad muscular es más fuerte en el caso de la simvastatina que para otras estatinas [1]. Este polimorfismo provoca un claro impacto en la farmacocinética de la simvastatina y, en menor medida, sobre la farmacocinética de otras estatinas, dado en el siguiente orden: pitavastatina, atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina [1].

### 1.2. RECOMENDACIONES DE MANEJO CLÍNICO

Los resultados de la prueba genética deben ser interpretados en el contexto de la historia familiar clínica y el origen racial/étnico del paciente. Otros factores como la edad, el índice de masa corporal, el sexo, las comorbilidades metabólicas o disfunción renal o hepática pueden influir en el riesgo de desarrollar toxicidad muscular inducida por las estatinas [1, 2, 3].

El *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) [4] de *National Institutes of Health Pharmacogenomics Research Network* desarrolla directrices clínicas (*peer-reviewed* acerca de las interacciones gen-fármaco, las cuales se publican y actualizan periódicamente de acuerdo con los nuevos desarrollos en el área.

El CPIC estableció una serie de recomendaciones sobre la interpretación y aplicación clínica de los genotipos de *SLCO1B1* en la dosificación de la simvastatina, con el fin de evitar el desarrollo de reacciones adversas [5].

## 2. INFORMACIÓN TÉCNICA

### 2.1. METODOLOGÍA

- La extracción de ADN se realizó en un equipo de extracción automática mediante el uso de un kit comercial. La concentración y calidad del ADN fueron evaluados mediante el uso de un espectrofotómetro.
- El genotipado se realizó por el análisis de tres variantes genéticas del gen *SLCO1B1*, asociadas con la farmacocinética de la simvastatina.
- La genotipificación se realizó utilizando un Microchip de ADN en una plataforma de alto rendimiento que hace uso de la tecnología del sistema iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). Esta plataforma permite el análisis genético óptimo mediante la combinación de las ventajas de una química exacta de los cebadores de extensión con la espectrometría de masas MALDI - TOF. Las diferentes masas de cada uno de los productos de PCR generados se convierten en información del genotipo.

4. De acuerdo con el folleto químico iPLEX® de Agena Bioscience, el sistema MassARRAY® realiza genotipado SNP con un alto nivel de precisión y reproducibilidad (>99 % de exactitud en los ensayos validados).

## 2.2. PANEL DE PRUEBAS GENÉTICAS

SLCO1B1 : solute carrier organic anion transporter family, member 1B1 | ENSG00000134538

## 2.3. RIESGOS Y LIMITACIONES

El Simvastatin PGX Kit | 2016 fue construido bajo un proceso de control de calidad riguroso, que no puede excluir la posibilidad de errores que puedan influir en los resultados de la prueba. La fiabilidad de los resultados siempre está garantizada ya que las recomendaciones estándar de calidad se han seguido durante la ejecución de las pruebas genéticas por la HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Los resultados presentados en este informe se limitan a los conocimientos científicos existentes hasta la fecha de elaboración de esta prueba. La empresa garantiza la exactitud del conocimiento científico presentado en el informe. Se han asumido como verdaderas todas las declaraciones anteriores sobre la identidad del paciente y del médico, el propósito del estudio, caso índice y la naturaleza y identificación de los productos biológicos analizados.

## 2.4. GESTIÓN DE LA CALIDAD

El Simvastatin PGX Kit | 2016 es un dispositivo médico CE-IVD certificado, desarrollado por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Este producto ha sido aprobado, autorizado o con la licencia de la Autoridad Reguladora Portuguesa INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA es una empresa certificada ISO 9001 e ISO 13485 para el Sistema de Gestión de Calidad y aplica un Programa de Evaluación de Calidad Externa de UK NEQAS. El laboratorio que realiza esta prueba genética se compromete, en todo momento, a cumplir con todas las certificaciones aplicables y la Ley en su territorio.

## 2.5. TÉRMINOS Y CONDICIONES

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hará responsable ya sea en contrato, agravio, garantía, o bajo cualquier estatuto, o cualquier otra base de daños especiales, incidentales, indirectos punitivos, múltiples o consecuentes, asociados, resultantes de este documento, o uso incorrecto del producto descrito aquí, o cualquier uso de dicho producto fuera del alcance de las expresas licencias escritas o permisos concedidos por HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, en la medida en que lo permita la ley.

Los resultados presentados en la Sección 3.1, Datos Genéticos, son de la responsabilidad del laboratorio que ejecutó la prueba genética.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio (electrónico, mecánico, fotocopia o grabación) o almacenada en un sistema de recuperación, por cualquier motivo que no sea el uso interno de un titular de licencia sin la previa autorización por escrito de HeartGenetics.

En el desarrollo de su actividad, HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumple rigurosamente todas las exigencias previstas en la legislación adoptada por las instancias de la Unión Europea. El cumplimiento de las normas internas de los ordenamientos jurídicos respectivos corresponde a los socios de HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA no se hace responsable de posibles incumplimientos de las normas vigentes en los países de origen de sus socios.

© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos los derechos reservados.**

### DIRECCIÓN TÉCNICA

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA  
Cantanhede, 2017-12-12  
Portugal

**Helena Vazão**

Bióloga Molecular, PhD  
Directora Asociada del Laboratorio  
(Responsabilidad de la operación)

**Susana Rodrigues Santos**

Especialista en Genética Humana; Biología Molecular, PhD  
Directora del Laboratorio  
(Responsabilidad de la validación)

### 3. APÉNDICE

#### 3.1. DATOS GENÉTICOS

Los resultados, descritos de acuerdo con la nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>), se presentan en la siguiente tabla.

Gen	Referencia de la variante genética		Cambio nucleotídico <sup>1</sup>	Cambio aminoácido	Observación <sup>2</sup>
	HGMD	Ensembl			
<i>SLCO1B1</i>	CR043952	rs4149015	c.-910G>A	-	WT
<i>SLCO1B1</i>	CM043776	rs2306283	c.388A>G	p.Asn130Asp	HTC
<i>SLCO1B1</i>	CM043777	rs4149056	c.521T>C	p.Val174Ala	HTC

<sup>1</sup> El ID numérico asociado a cada una de las alteraciones, está indexado a una secuencia de referencia obtenida de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>).

<sup>2</sup> HMC - Homocigosis; HTC - Heterocigosis; WT - Wild type

#### 3.2. EVIDENCIAS PARA LOS MARCADORES MOLECULARES

El anexo incluye una interpretación detallada de la información genética asociada con la adecuación terapéutica. Todas las pruebas se apoyan en los artículos científicos indexados en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) también por datos de la base de datos The Human Gene Mutation (HGMD® versión 2015.4) y PharmGkb (<http://www.pharmgkb.org>), accedido en octubre de 2016.

#### SLCO1B1, CR043952 / rs4149015 + SLCO1B1, CM043776 / rs2306283 + SLCO1B1, CM043777 / rs4149056

##### Función intermedia de SLCO1B1 - Riesgo intermedio de miopatía asociada a la simvastatina

El gen *SLCO1B1* codifica la proteína SLCO1B1, un transportador hepático que media el transporte de las estatinas, tales como simvastatina o atorvastatina, y de otras sustancias exógenas y/o endógenas para los hepatocitos [6, 7]. Estudios basados en la práctica clínica sugieren que la asociación entre el polimorfismo rs4149056 y la toxicidad muscular es más fuerte en el caso de la simvastatina que para otras estatinas [1].

El polimorfismo rs4149056 es una variante común no sinónima y codificante para una isoforma proteica de la SLCO1B1 con funcionalidad y actividad de transporte reducidas, que conduce a concentraciones sistémicas de estatina más elevadas. Como resultado, el riesgo de efectos adversos es mayor [3, 8, 9, 10, 11].

El genotipo TC de este polimorfismo, asociado a la proteína con función intermedia, tiene una prevalencia de 28 % en individuos de ascendencia europea [12]. El estudio *SEARCH* estima que el riesgo de miopatía acumulativa para los individuos homocigóticos para el alelo T y con la administración diaria de 80 mg de simvastatina es de 0.6 % [13]. Estudios indican que el alelo C está asociado con la intolerancia a las estatinas (OR = 2.05; 95 %CI = [1.02;4.09]) en la medida en que la concentración de estatinas en circulación es mayor en los individuos con este alelo [8, 13]. Este alelo se identificó en un estudio de asociación genómica (estudio *GWAS*, *Genome Wide Association Study*) como causa dominante de miopatía asociada con las estatinas en pacientes con una dosis diaria de 80 mg de simvastatina [3, 13, 14].

Un metaanálisis estimó un valor global para el riesgo de miopatía con una OR de 2.18 (95 %CI = [1.39;3.43]) por cada alelo C [3, 13, 14]. A su vez, el *UK Clinical Practice Research Datalink* indica que en los pacientes que toman simvastatina, el desarrollo de miopatía grave tiene una OR de 4.97 (95 %CI = [2.16;11.43]) por cada alelo C [14].

El estudio *SEARCH* estimó que el riesgo acumulativo de miopatía para los individuos heterocigóticos y con administración diaria de 80 mg de simvastatina es de 3 % [13]. Un estudio adicional indica que en los pacientes con administración de simvastatina, el alelo C (CC y TC vs TT) aumenta en 3.2 veces el riesgo de miopatía OR = 3.2, 95 %CI = [0.83;11.96] [7]. A su vez, pacientes con administración diaria de simvastatina mayor a 40 mg tienen un riesgo aumentado de miopatía (OR = 3.23, 95 %CI = [1.74;5.99]) o de miopatía grave (OR = 6.28, 95 %CI = [2.38;16.60]) [14].

#### 3.3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

La simvastatina es una de las estatinas, comunmente más utilizadas para bajar el colesterol, particularmente en el tratamiento de la hipercolesterolemia, mediante la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular [1, 11, 14]. Aunque generalmente bien tolerada, algunos pacientes desarrollan efectos adversos a nivel muscular [14]. La reacción farmacológica adversa más frecuentemente asociada con la toma de estatinas es la toxicidad en el músculo esquelético, incluyendo mialgias, miopatía, miositis y rhabdomiólisis. Los niveles séricos de creatina quinasa pueden también ser elevados. Estas reacciones adversas parecen ser dependientes de la dosis administrada [2, 3, 14, 15, 16].

Para la simvastatina, la asociación entre la miopatía y el polimorfismo rs4149056 del gen *SLCO1B1* se demuestra por estudios de alta calidad y fue reproducida en ensayos clínicos aleatorios. A su vez, para otras estatinas, en particular la atorvastatina o la pravastatina, esta asociación es menos evidente [3, 14]. Los estudios demuestran que el haplotipo *SLCO1B1\*5* (Alelo C del polimorfismo rs4149056) está asociado con un mayor riesgo de múltiples efectos adversos durante el tratamiento con estatinas (atorvastatina, pravastatina o simvastatina) en pacientes con hipercolesterolemia [3, 14].

Se reportó que la incidencia de miopatía asociada con estatinas es de 19 % en individuos sin ningún alelo C, 27 % en individuos heterocigóticos y 50 % en individuos homocigóticos para el alelo C del polimorfismo rs4149056 [3, 14].

Con base en estos hallazgos, la *Food and Drug Administration* (FDA) no recomienda la dosis diaria de 80 mg de simvastatina [17]. A su vez, el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) también estableció una serie de recomendaciones para la dosificación de la simvastatina basadas en el genotipo del gen *SLCO1B1* [1].

La siguiente tabla resume las normas y recomendaciones internacionales para la dosificación de la simvastatina de acuerdo con el genotipo de la variante rs4149056 y los I diplotipos correspondientes [1].

Recomendaciones para la dosificación de simvastatina basadas en el fenotipo del gen <i>SLCO1B1</i>			
Fenotipo	Diplo tipo	implicaciones para la simvastatina	Recomendaciones para la dosificación de la simvastatina
Función normal	*1a/*1a; *1a/*1b; *1b/*1b	Riesgo de miopatía normal	Prescribir la dosis inicial deseada y ajustar de acuerdo con las normas específicas para la enfermedad en cuestión.
Función intermedia	*1a/*5; *1a/*15; *1a/*17; *1b/*5; *1b/*15; *1b/*17	Riesgo de miopatía intermedia	Prescribir una dosis más baja o considerar una estatina alternativa.
Baja función	*5/*5; *5/*15; *5/*17; *15/*15; *15/*17; *17/*17	Alto riesgo de miopatía	Prescribir una dosis más baja o considerar una estatina alternativa. Monitorización de los niveles de creatina quinasa.

Adaptado de [1].

#### 4. REFERENCIAS

- [1] L. B. Ramsey, S. G. Johnson, K. E. Caudle, C. E. Haidar, D. Voora, R. A. Wilke, W. D. Maxwell, H. L. McLeod, R. M. Krauss, D. M. Roden, *et al.*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **96**, 423 (2014).
- [2] R. A. Wilke, D. W. Lin, D. M. Roden, P. B. Watkins, D. Flockhart, I. Zineh, K. M. Giacomini, and R. M. Krauss, *Nature reviews Drug discovery* **6**, 904 (2007).
- [3] D. Voora, S. H. Shah, I. Spasojevic, S. Ali, C. R. Reed, B. A. Salisbury, and G. S. Ginsburg, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, 1609 (2009).
- [4] *Clin Pharmacol Ther* **89**, 464 (2011).
- [5] *Clin Pharmacol Ther* **90**, 625 (2011).
- [6] S. Romaine, K. Bailey, A. Hall, and A. Balmforth, *The pharmacogenomics journal* **10**, 1 (2009).
- [7] L. Brunham, P. Lansberg, L. Zhang, F. Miao, C. Carter, G. Hovingh, H. Visscher, J. Jukema, A. Stalenhoef, C. Ross, *et al.*, *The pharmacogenomics journal* **12**, 233 (2011).
- [8] L. Donnelly, A. Doney, R. Tavendale, C. Lang, E. Pearson, H. Colhoun, M. McCarthy, A. Hattersley, A. Morris, and C. Palmer, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **89**, 210 (2010).
- [9] R. G. Tirona, B. F. Leake, G. Merino, and R. B. Kim, *Journal of Biological Chemistry* **276**, 35669 (2001).
- [10] Y. Kameyama, K. Yamashita, K. Kobayashi, M. Hosokawa, and K. Chiba, *Pharmacogenetics and genomics* **15**, 513 (2005).
- [11] M. K. Pasanen, M. Neuvonen, P. J. Neuvonen, and M. Niemi, *Pharmacogenetics and genomics* **16**, 873 (2006).
- [12] . G. P. Consortium *et al.*, *Nature* **526**, 68 (2015).
- [13] E. Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, and R. Collins, *The New England journal of medicine* **359**, 789 (2008).
- [14] D. F. Carr, H. O'Meara, A. L. Jorgensen, J. Campbell, M. Hobbs, G. McCann, T. van Staa, and M. Pirmohamed, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **94**, 695 (2013).
- [15] P. D. Thompson, P. Clarkson, and R. H. Karas, *Jama* **289**, 1681 (2003).
- [16] J. M. McKenney, M. H. Davidson, T. A. Jacobson, and J. R. Guyton, *The American journal of cardiology* **97**, S89 (2006).
- [17] U. Food, D. Administration, *et al.*, Silver Springs, MD: US Department of Health & Human Services (2013).