

Cristina Corrales-Selaya<sup>1,2</sup>, Diana Prieto-Peña<sup>1,2</sup>, Alfonso Corrales<sup>1,2</sup>, Carmen Ibarbia<sup>3</sup>, Zaida Salmon-González<sup>3</sup>, Marta Martín-Millán<sup>3</sup>, Virginia Portilla<sup>1,2</sup>, M. Sebastián-Mora Gil<sup>2</sup>, J.C. Batista-Liz<sup>2</sup>, Verónica Pulito-Cueto<sup>2</sup>, Raquel López-Mejías<sup>2</sup>, Ricardo Blanco<sup>1,2</sup>, Jose Luis Hernandez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain, <sup>2</sup>IDIVAL Health Research Institute of Cantabria, Santander, Spain <sup>3</sup>Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

## INTRODUCCIÓN

La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) por anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR) es un subgrupo de miopatía inflamatoria idiopática que muestra características distintivas de la miotoxicidad por estatinas no inmunomediada. Una exploración genómica general mostró una fuerte asociación de la miotoxicidad por estatinas con el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs4363657 alelo C dentro del gen SLCO1B1. Sin embargo, aún se desconoce si también está asociado con el anti-HMGCR-IMNM.

## OBJETIVO

Determinar si la MNIM anti-HMGCR y la miotoxicidad no inmunomediada por estatinas presentan una asociación SLCO1B1 diferente.

## MÉTODOS

El SNP rs4149056 (c.521T>C) dentro del gen SLCO1B1 se genotipificó en 11 pacientes con diagnóstico de MNIM anti-HMGCR, 20 pacientes con miotoxicidad por estatinas no inmunomediada y 31 controles emparejados étnicamente que recibían estatinas sin miotoxicidad. Se realizaron comparaciones entre los tres grupos.

MNIM anti-HMGCR n = 11

Miotoxicidad por estatinas n = 20

Controles con estatinas n = 31

SNP rs4149056 (c.521T>C) gen SLCO1B1



**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y distribución genética de SLCO1B1 rs4149056 en pacientes con IMNM anti-HMGCR, miotoxicidad por estatinas no inmunomediada y pacientes que tomaban estatinas sin miotoxicidad (controles).

Variables	Pacientes con MNIM anti-HMGCR (n=11)	Miotoxicidad no inmunomediada (n=20)	Controles (n=31)	P (IMNM anti-HMGCR frente a miotoxicidad)
<b>Características demográficas</b>				
Edad al diagnóstico (años), media±DE	66.7±7.9	58.3±9.5	67.0±10.6	0.018
Sexo (mujeres), n (%)	6 (54.5)	10 (50)	22 (71)	0.81
Fumadores y ex fumadores, n (%)	5 (45.5)	13 (65)	12 (38.7)	0.29
Hipertensión, n (%)	9 (81.8)	8 (40)	14 (45.2)	0.03
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	9 (81.8)	0(0)	3 (9.7)	<0.01
Diagnóstico previo de hipotiroidismo que requiere sustitución hormonal, n (%)	4 (36.4)	3 (15)	4 (12.9)	0.21
<b>Exposición a estatinas</b>				
Número de estatinas recibidas, mediana [RIC]	1 [1-2]	2 [1-2]	1[1-1]	0.23
<b>Tipo de estatina</b>				
Atorvastatina, n (%)	11 (100)	12 (60)	20 (64.5)	0.01
Rosuvastatina, n (%)	2 (18.2)	9 (45)	6(19.4)	0.14
Simvastatina, n (%)	1 (9.1)	6 (30)	7(22.6)	0.18
Pitavastatina, n (%)	1 (9.1)	7(35)	4(19)	0.12
Duración media (meses) del tratamiento, mediana [RIC]	72 [24-84]	54 [22-96]	60 [36-84]	0.92
<b>Manifestaciones clínicas</b>				
Duración de los síntomas tras el diagnóstico (meses), media±DE	4 [3-6]	3.5 [2-8]	-	0.65
Mialgias, n (%)	10 (90.9)	11(55)	0(0)	0.04
Debilidad muscular	11 (100)	4 (20)	0(0)	<0.01
Predominio de miembros inferiores proximales, n (%)	9 (81.8)	0(0)	0(0)	<0.01
Debilidad cervical, n (%)	2 (25)	0(0)	0(0)	0.05
Disfagia, n (%)	2 (25)	0(0)	0(0)	0.05
<b>Parámetros de laboratorio</b>				
CK elevada, n (%)	11(100)	17 (85)	0(0)	0.54
CK (UI/L), mediana [RIC]	4276 [2294-9271]	494 [214-828]	-	<0.01
LDH (mg/dL), mediana [RIC],	466 [375-876]	216[194-314]	-	<0.01
AST (mg/dL), mediana [RIC],	122 [88-272]	38 [27-66]	-	<0.01
ALT (mg/dl), mediana [RIC],	160 [144-377]	41[27-56]	-	<0.01
PCR (mg/dL), mediana [RIC]	0.8 [0.6-3.0]	0.2 [0.2-0.6]	-	<0.01
VSG (mm/1.ª hora), mediana [RIC]	27.0 [12-60]	18 [12-20]	-	0.09
Hipovitaminosis D, n/N (%)	9/9 (100)	12/16(75)	2 (6.5)	0.26
TSH elevada, n (%)	4 (36)	3 (15)	0 (0)	0.17
<b>Distribución genética de SLCO1B1 rs4149056</b>				
TT	9 (81.8)	11 (55)	20 (64.5)	-
TC	2 (18.2)	7 (35)	11 (35.5)	0.24
CC	0 (0)	2 (10)	0 (0)	-
T	20 (90.9)	29 (72.5)	51 (82.3)	-
C	2 (9.1)	11 (27.5)	11 (17.7)	0.09

## RESULTADOS

Los pacientes con MNIM por anti-HMGCR y los pacientes con miotoxicidad no inmunomediada mostraron características clínicas bien diferenciadas (Tabla 1). Los anti-HMGCR eran de mayor edad, presentaban con mayor frecuencia hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, estaban más comúnmente expuestos a atorvastatina y mostraban síntomas clínicos y anomalías de laboratorio más graves. La prevalencia del alelo C del rs4149056 fue del 9,09%, 27,5% y 17,7% en IMNM anti-HMGCR, miotoxicidad por estatinas y controles, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de genotipo y alelo del polimorfismo SLCO1B1 rs4149056 cuando se comparó a los pacientes con MNIM anti-HMGCR con los pacientes con miotoxicidad por estatinas y los controles (Tabla 2). La prevalencia del alelo C y de los homocigotos CC fue mayor en los pacientes con miotoxicidad no inmunomediada en comparación con los pacientes con MNIM anti-HMGCR y los controles, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Diferencias genéticas de SLCO1B1 rs4149056 entre pacientes con miotoxicidad no inmunomediada por estatinas, pacientes con MNIM anti-HMGCR y controles.

	Pacientes con miotoxicidad frente a controles.		Pacientes con MNIM anti-HMGCR frente a controles		Pacientes con MNIM anti-HMGCR frente a pacientes con miotoxicidad	
	P	OR [95% IC]	P	OR [95% IC]	P	OR [95% IC]
<b>rs4149056</b>						
TT	-	Ref.	-	Ref.	-	Ref.
TC	0.81	1.16 [0.29-4.46]	0.29	0.40 [0.04-2.54]	0.24	2.86 [0.39-33.82]
CC	0.07	-	-	-	0.22	-
T	-	Ref.	-	Ref.	-	Ref.
C	0.24	1.76 [0.60-5.07]	0.34	0.46 [0.05-2.44]	0.09	3.79 [0.69-38.16]

OR: odds ratio; IC: Intervalo de Confianza

## CONCLUSIÓN

SLCO1B1 no está asociado con un mayor riesgo de IMNM anti-HMGCR.