

Revisión sistemática de las variantes genéticas en gen SLCO1B1 y su asociación con miopatías inducidas por el consumo de estatinas

CIFUENTES OCHOA, MARÍA FERNANDA¹, MARROQUÍN TINTÍ, MARÍA NEREIDA ¹, VILLAGRAN HERRARTE, SWUANNY VALESKA¹.

1. Facultad de Ciencias Químicas y Biológicas. Universidad Mariano Gálvez. Ciudad de Guatemala (Guatemala)

Fecha de recepción: 10/06/2023 Fecha de aceptación: 09/08/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000200009>

RESUMEN

Las estatinas son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados para reducir el colesterol sérico y prevenir eventos isquémicos. En los últimos años se ha encontrado una fuerte asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de miopatías. Por esta razón, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir las variantes genéticas en el gen SLCO1B1 y el riesgo de desarrollar miopatías como efecto secundario del consumo de las estatinas, el mecanismo de la variante y la dosis de estatinas según variante del gen SLCO1B1 para la reducción del riesgo de miopatías. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos: PubMed, Embase, NCBI y Medline. Las estrategias PICOT y PRISMA se utilizaron para la clasificación y análisis de los artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión. En la presente revisión se incluyeron catorce artículos donde se describen las variantes rs4149056, rs2306283, rs4149015, rs4363657, como las variantes más frecuentes y la necesidad de una reducción de la dosis estándar en un 50 a 75% debido a una disminución del transporte de la estatina al interior del hepatocito para su eliminación y como consecuencia, la acumulación en el miocito y la presentación de miopatías.

Palabras clave: gen SLCO1B1, variantes genéticas, estatinas, miopatías, codificaciones, mecanismos, eficiencia y transporte.

Systematic review of genetic variants in the SLCO1B1 gene and their association with statin-induced myopathies

ABSTRACT

Statins are a group of medications widely used to reduce serum cholesterol and prevent ischemic events. In recent years, a strong association has been found between the use of statins and the development of myopathies. For this reason, a bibliographic review was carried out with the objective of describing the genetic variants in the SLCO1B1 gene and the risk of developing myopathies as a side effect of statin consumption, the mechanism of the variant and the dose of statins according to the gene variant. SLCO1B1 for reducing the risk of myopathies. A search for scientific articles was carried out in the databases: PubMed, Embase, NCBI and Medline. The PICOT and PRISMA strategies were used for the classification and analysis of scientific articles that met the inclusion criteria. In the present review, fourteen articles were included describing the variants rs4149056, rs2306283, rs4149015, rs4363657, as the most frequent variants and the need for a reduction of the standard dose by 50 to 75% due to a decrease in the transport of the statin inside the hepatocyte for its elimination and, as a consequence, accumulation in the myocyte and the presentation of myopathies.

Keywords: SLCO1B1 gene, genetic variants, statins, myopathies, encodings, mechanisms, efficiency, and transport.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son un grupo de medicamentos empleados en la reducción del colesterol sérico, son altamente efectivas y permiten disminuir el riesgo de aterosclerosis y eventos isquémicos. Estos compuestos son inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que participa en la síntesis del colesterol endógeno y al bloquearla, se disminuyen los niveles de colesterol sérico¹. La 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) es el sustrato de la HMG-CoA reductasa, las estatinas actúan como inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa al compartir una estructura molecular similar a la HMG-CoA. El gen SLCO1B1, codifica para la proteína polipéptido de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), esta es la proteína encargada del transporte de las estatinas al hígado para su metabolismo y eliminación². Por lo tanto, un transporte ineficiente puede resultar en toxicidad, generando el desarrollo de patologías por la acumulación de estatinas en el cuerpo, en este caso en particular, en el miocito. Se han descrito variantes genéticas en el gen SLCO1B1 que disminuyen la capacidad de transporte de estatinas al hepatocito a través de la OATP1B1, estas variantes generan que estos medicamentos pueden ocasionar efectos adversos a largo plazo, como la mialgia, debilidad muscular o en los casos más graves, rabdomiólisis^{2,3}. En la presente investigación se realizó una revisión bibliográfica, que tiene como objetivo describir las variantes genéticas del gen SLCO1B1 más relevantes asociadas a miopatías inducidas por el consumo de estatinas, su mecanismo asociado y la dosis de estatinas según variable del gen SLCO1B1 para la reducción del riesgo de miopatías

METODOLOGÍA

La búsqueda de artículos científicos se hizo a través de bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, Scholar google, Medline, NCBI, Scopus, and Cochrane Library desde el período de acción. Se utilizaron los siguientes términos clave por separado o combinados en idioma inglés: "SLCO1B1 genetic variants", "statin-induced myopathies", "pharmacogenetics of statins", "pharmacokinetics of statins", "statin-induced myopathies", "statins metabolism", "statin use adverse effects", "Dosage correlation to statin-induced myopathies" y "clinical trials of SLCO1B1 genotype-guided statin therapy". Se incluyeron estudios publicados a partir del año 2,000 y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Estudios de

casos y controles, estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con pacientes que presentaron variantes genéticas del gen SLCO1B1 que dieron lugar a miopatías por el consumo de estatinas. Los estudios incluidos proporcionaron datos sobre la frecuencia de las variantes de SLCO1B1 en pacientes con miopatías inducidas por estatinas. Se tomaron en cuenta publicaciones que describieron los mecanismos de acción de las variantes del gen y el metabolismo de las estatinas, el tratamiento recomendado y estudios de métodos in vitro. Se utilizaron como guías las estrategias PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y PICOT para el análisis de los artículos⁴

DISCUSIÓN

Las estatinas son los medicamentos más utilizados para reducción del colesterol sérico y los pacientes que consumen estatinas y cuentan con ciertas variantes genéticas en el gen SLCO1B1 son más propensos al desarrollo de miopatías inducidas por estatinas^{5,6}. Tras la revisión bibliográfica, se confirman cinco variantes genéticas del gen SLCO1B1 asociadas como factores de riesgo para desarrollar miopatías, se describen en la tabla 1⁷.

Según Kitzmiller⁸ en su publicación realizada en 2017, las variantes más relevantes son rs4149056, rs2306283, rs4149015, siendo frecuentemente asociadas con una disminución en la función transportadora de la proteína OATP1B1. La variante rs4149056 es un polimorfismo o variante de un solo nucleótido (SNP) en el gen SLCO1B1, Robledo y colaboradores² mencionan que esta variante produce una sustitución de una timina por una citosina en la posición 521 del ADN codificante (c.521T>C) y tiene como consecuencia la sustitución del aminoácido valina por una alanina en la proteína OATP1B1 (p. Val174Ala), afectando en el transporte de estatinas al hígado, aumentando su acumulación en sangre y tejido muscular (tabla 1 y 2). En particular, esta variante está asociada con un mayor riesgo de miopatía cuando se utiliza simvastatina y rosuvastatina (tabla 3) siendo el tipo de estatinas más utilizadas⁹.

En cuanto a la variante rs2306283, genera una sustitución del aminoácido glutamina por el aminoácido histidina en la proteína transportadora debido a esta variación en el ADN c.388A>G, provocando un aumento de la concentración de estatinas en sangre⁸. Danik y colaboradores¹⁰ describe la consecuencia de la variante rs2306283, como una alteración en el transporte y el metabolismo de las estatinas como

Tabla 1. Variantes genéticas del gen SLCO1B1 asociadas a miopatías inducidas por el consumo de estatinas reportada

Variante	Relación con el gen SLCO1B1	Autor
rs4149056	Las comparaciones de estas variantes se asocian con un aumento de 4,5 veces en el riesgo de miopatía por estatinas y una disminución del 50% en la captación de estatinas por el transportador OATP1B1.	Kitzmiller, et al., 2017.
rs2306283		
rs4149015		
rs4363657	La variante rs4363657 se asoció con un mayor riesgo de miopatía en pacientes tratados con simvastatina. Esta variante reduce la captación hepática de estatinas, lo que aumenta su concentración plasmática y su toxicidad muscular.	Parish, et al., 2008.
rs4149056	Se encontró que el alelo C y G de la variante rs4149056 se asoció con un mayor riesgo de daño hepático y riesgo de miopatías, especialmente en dosis altas de simvastatina. También el alelo C de la variante se asoció con un mayor riesgo de amenorrea en conjunto a miopatías, especialmente en mujeres jóvenes y con tratamientos más intensos.	Turongkaravee, et al., 2021; Brunham, et al., 2012; Alghalyini, et al., 2018. Türkmen, et al., 2022.
rs2306283	El alelo A de la variante rs2306283 se asoció con un menor riesgo a las miopatías inducidas por estatinas con dosis adecuadas.	Turongkaravee, et al., 2021

La tabla 1 presenta las variantes genéticas del gen SLCO1B1 asociadas a miopatías. Para este análisis se describieron rs4149056, rs2306283, rs4149015, rs4363657 y el alelo relacionado con cada una de ellas según diferentes artículos analizados.

Tabla 2. Variantes genéticas más frecuentes del gen SLCO1B1 asociadas a miopatías y su mecanismo.

Variante	% de variante	Mecanismo de la variante	Autor
rs4149056	2,36	Variante asociada con una reducción en la función del transportador OATP1B1. La variante rs4149056 produce una sustitución del aminoácido de valina por el aminoácido alanina en la posición 174 de la proteína OATP1B1 ocasionando problemas musculares.	Kitzmiller, et al., 2017; Robledo, et al., 2019; Brunham, et al., 2012.
rs2306283	1,44	La variante rs2306283 produce una sustitución del aminoácido glutamina por el aminoácido histidina en la posición 130 de la proteína OATP1B1. Se asocia con una reducción de la concentración plasmática de algunos fármacos y el aumento de hipercolesterolemia.	Kitzmiller, et al., 2017; Türkmen, et al., 2022;
rs4363657	1,07	La variante rs4363657 en el gen SLCO1B1 se asocia con una reducción de la captación hepática de estatinas mediada por la proteína OATP1B1, porque está disminuye la expresión o la actividad de este transportador, lo que reduciría la captación hepática de estatinas y aumentaría su concentración en la sangre.	Turongkaravee, et al., 2021; Parish, et al., 2008.
rs35599367	0,02	La variante rs35599367 es de baja frecuencia, poco estudiada y sin mecanismo claro.	Parish, et al., 2008.

La tabla 2 presenta la frecuencia de las variantes del gen SLCO1B1, relación entre las variantes y la consecuencia sobre la proteína transportadora OATP1B1.

Tabla 3. Análisis de dosis recomendadas de estatinas para pacientes con variantes genéticas asociadas al gen SLCO1B1.

Fármaco	Dosis terapéutica estándar	Variante genética	Dosis máxima por variante mg/día	Porcentaje de disminución %	Autor
Rosuvastatina	5-40 mg	rs4149056	<20	50 %	Castillo, et al., 2015; Franco, D. et al., 2013
Simvastatina	10-80 mg	rs4149056	5-40	50 %	
Atorvastatina	10-80 mg	rs4363657/ rs2306283	<20	75 %	
Pravastatina	20-80 mg	rs4363657/ rs2306283	20-40	50 %	Ramírez, et al., 2013.
Lovastatina	20-80 mg	rs4363657/ rs2306283	20-40	50 %	Franco, D. et al., 2013.
Fluvastatina	20-80 mg	rs2306283	<40	50%	Franco, D. et al., 2013.

La tabla 3 presenta la relación dosis-estatina según la variante del gen SLCO1B1 y el tipo de estatina, mostrando las dosis máximas terapéuticas por día que se recomiendan para los pacientes con variantes genéticas del gen SLCO1B1 que afectan la captación de las estatinas.

pravastatina, fluvastatina y atorvastatina, generando una menor captación de estatinas en las células hepáticas.

La variante rs4363657 ostenta una relevancia destacada similar a la de rs4149056, ya que se encuentra en porcentajes similares, en algunos casos estas variantes se presentan en conjunto y las hace relevantes¹¹. Según Xiang y colaboradores¹² se ha demostrado que rs4363657 está en casi completo desequilibrio de ligamiento con rs4149056 e implica el mismo mecanismo de acción para afectar la captación hepática y el desarrollo de miopatías (ver tabla 2).

El mecanismo asociado entre la variante rs4363657 y las miopatías inducidas por estatinas no se tiene claro hasta el momento, sin embargo, esta variante está en desequilibrio de ligamiento casi completo con la variante rs4149056, lo que significa que ambas variantes suelen heredarse juntas. Por lo que en ocasiones la presencia de la variante rs4363657 se asocia con un mayor riesgo de miopatía por simvastatina, al igual que la variante rs4149056¹⁴.

Según PharmGKB⁹, la atorvastatina es la estatina con mayor porcentaje de consumo y buena asociación a la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol, por lo que es el medicamento más utilizado. Estudios mencionan que la atorvastatina es un agente hipolipidémico más eficiente que la lovas-

tatina, sin embargo, se encuentra más frecuentemente asociada a miopatías en pacientes con variantes genéticas como rs4363657 y rs2306283 cuando se prescriben dosis altas^{15,16,17}.

La tabla 3 muestra las dosis máximas recomendadas por día de seis estatinas diferentes para pacientes con variantes genéticas del gen SLCO1B1 que afectan la captación hepática de estos fármacos. La dosis terapéutica varía significativamente en función del fármaco empleado, oscilando desde 5 mg/día para la rosuvastatina hasta 80 mg/día para la simvastatina y otras estatinas similares. Además, la dosis máxima recomendada por variante genética también varía dependiendo de la estatina.

Entre las diferentes estatinas investigadas, se observan distintas tasas de consumo reportadas por PharmGKB, siendo la atorvastatina la más frecuentemente consumida con un 71%, seguida por la rosuvastatina con un 53%, la simvastatina con un 50%, la pravastatina con un 44%, la fluvastatina con un 18% y la lovastatina con un 5%⁹.

El cambio de dosis de estatinas según el genotipo SLCO1B1 es una opción que puede considerarse en algunos casos, pero no es una recomendación generalizada para todos los pacientes. La variación genética del SLCO1B1 afecta la captación hepática de las estatinas y puede modificar su eficacia y su seguridad. Sin embargo, hay otros factores que también influyen en

la respuesta a estos fármacos, como la edad, el peso, la función renal, el hipotiroidismo, el consumo de alcohol y el uso concomitante de otros medicamentos que interaccionan con las estatinas². El cambio de dosis de estatinas según el genotipo SLCO1B1 es una opción que puede ser útil en algunos pacientes que presentan un riesgo elevado de miopatía inducida por estatinas o que no alcanzan los objetivos terapéuticos con las dosis habituales. Sin embargo, esta opción no debe aplicarse de forma indiscriminada a todos los pacientes ni sustituir a la evaluación clínica y analítica periódica que se requiere para el seguimiento y ajuste del tratamiento con estatinas¹⁸.

Este hallazgo es relevante en comparación con la investigación de Franco, D., y colaboradores¹⁶ que identifican a la atorvastatina como el fármaco con la mayor asociación a miopatías por ser la estatina, probablemente por ser la estatina más frecuentemente prescrita. Al analizar la tabla 3, se pueden apreciar los cambios en las dosis, se observa una reducción del 75% en la dosis de este medicamento o bien, se recomienda el cambio a otra estatina. Esto podría sugerir una posible disminución en la eficacia del medicamento al reducir la dosis, o bien, un riesgo potencial debido a su amplio uso^{16,19}.

Ferreira A, & Francisco J²⁰ evaluaron la incidencia y los factores de riesgo de las miopatías asociadas al uso de estatinas en una cohorte de 7,924 pacientes tratados con diferentes dosis de atorvastatina, fluvastatina, pravastatina o simvastatina durante un período de 5 años. Los resultados mostraron que la atorvastatina fue la estatina más frecuentemente implicada en las miopatías, con una tasa de incidencia de 3,3 casos por 10.000 pacientes-año²¹.

Cuando se presentan las variantes rs4149056, rs4363657 y rs2306283 se sugiere la administración de dosis menores en el caso de los fármacos: rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina, se reduce la dosis hasta en un 50 % de la dosis estándar para evitar las miopatías^{19,22}. Con respecto a la atorvastatina se recomienda una reducción del 75% de la dosis estándar, esto con el fin de que los medicamentos no interfieran con la HMG-CoA reductasa provocando miositis y rabdomiólisis¹⁶.

La disminución de la dosis podría interferir en la eficacia de los pacientes que consumen la estatina, en la reducción del colesterol LDL, lo que a su vez aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y aunque no se encuentran estudios específicos con las dosis correctas o adaptadas para cada variante, se tienen las sugerencias médicas para mitigar los efectos

secundarios de las estatinas. Se han propuesto estrategias como la administración de la estatina en diferentes momentos del día, la utilización de dosis más bajas de la estatina, la ingestión de la estatina con alimentos o el cambio a una estatina diferente²³.

El impacto farmacogenético de las estatinas y las variantes del gen SLCO1B1 es importante, no solo por el consumo de las estatinas sino también por las interferencias con otros fármacos, lo que se traduce en un mayor riesgo de efectos secundarios a nivel muscular, sobre todo los medicamentos que siguen la misma ruta metabólica, conocida como la vía del citocromo P450. Por ejemplo, la rifampicina tiene efectos adversos con la fluvastatina afectando la eficacia y aumentando los niveles de la estatina en el cuerpo. También hay investigaciones como la de Moreno⁵ que menciona la relación de estatinas con algunos alimentos como el zumo de pomelo, el cual puede afectar la biodisponibilidad y la eficacia de algunos medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Esta isoenzima es responsable de la biotransformación de una gran variedad de fármacos, entre los que se encuentran algunos hipolipemiantes, antihipertensivos, antirretrovirales, anticonvulsivantes e inmunosupresores. El zumo de pomelo puede interactuar con algunas estatinas a través del gen SLCO1B1, lo que puede aumentar el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con las estatinas. El gen codifica para la proteína OATP1B1, que está involucrada en el transporte de estatinas desde el torrente sanguíneo hacia el hígado, donde se metabolizan y se eliminan donde las variantes genéticas en SLCO1B1 pueden influir en cómo el cuerpo procesa las estatinas y reaccionan con la combinación²⁵.

CONCLUSIONES

De un análisis en catorce artículos se encontraron cuatro variantes genéticas relevantes, asociadas a miopatías inducidas por el consumo de estatinas en el gen SLCO1B1 siendo estas las variantes: rs4149056, rs2306283, rs4149015 y rs35599367.

Las variantes genéticas rs4149056, rs2306283 y rs4149015 reducen el transporte de estatinas de la sangre al hepatocito a través de la proteína transportadora OATP1B1. En cuanto a la variante rs35599367, aún no se conoce su mecanismo implicado en las miopatías inducidas por estatinas.

La dosis de rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina, se debe reducir a la mitad la dosis estándar, en presencia de la va-

riante rs4149056. Ante la presencia de las variantes rs4363657/rs2306283, la atorvastatina se recomienda reducirla a un cuarto de la dosis estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. González, E., & Álvarez, J. (2011). Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 4(1), 69-75. Recuperado en 18 de abril de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X201100010010&lng=es&tlng=es.
2. Robledo, M., Torres, I., Manrique, R. D., Duque, M., & Gallo, J. E. (2019). Utilidad del gen SLCO1B1 como marcador de interés en la farmacogenómica de las estatinas. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(1), 24-30. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563318301116>
3. Thompson, P., Clarkson, P., & Karas, R. H. (2003). Statin-associated myopathy. *Jama*, 289(13), 1681-1690.
4. Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., ... y Moher, D. (2021). La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *Revista internacional de cirugía*, 88, 105906.
5. Moreno, V. (2016). Elaboración de un sistema analítico-clínico de detección de reacciones adversas musculares por medicación hipolipemiente tipo estatina. <https://dehesa.unex.es/handle/10662/4767>
6. Mulchandani, R., Lyngdoh, T. y Kakkar, AK (2020). Preocupaciones sobre el uso y la seguridad de las estatinas: una descripción general del pasado, el presente y el futuro. *Opinión de expertos sobre seguridad de los medicamentos*, 19 (8), 1011-1024.
7. Magalhães M. (2005). Mecanismos de rabdomiólisis con las estatinas [Mechanisms of rhabdomyolysis with statins]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 85 Suppl 5, 42-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16400398/>
8. Kitzmiller, J., Luzum, J. A., Dauki, A., Krauss, R. M., & Medina, M. W. (2017). Candidate-Gene Study of Functional Polymorphisms in SLCO1B1 and CYP3A4/5 and the Cholesterol-Lowering Response to Simvastatin. *Clinical and translational science*, 10(3), 172-177. <https://doi.org/10.1111/cts.12432>
9. PharmGKB. (s. f.). PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/>
10. Danik, J., Chasman, D., MacFadyen, J., Nyberg, F., Barratt, B., & Ridker, P. (2013). Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *American heart journal*, 165(6), 1008-1014. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.025>
11. Carr, D., O'Meara, H., Jorgensen, A., Campbell, J., Hobbs, M., McCann, G., van Staa, T., & Pirmohamed, M. (2013). SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 94(6), 695-701. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.161>
12. Xiang, Q., Zhang, X. D., Mu, G. Y., Wang, Z., Liu, Z. Y., Xie, Q. F., ... & Cui, Y. M. (2021). Correlation between single-nucleotide polymorphisms and statin-induced myopathy: a mixed-effects model meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 569-581.
13. Silva, O., Gutiérrez, M., Tijerina, V., & Ramírez, B. (2022). Asociación de los polimorfismos rs4149056 y rs2306283 del gen SLCO1B1 y la susceptibilidad al desarrollo de daño hepático en pacientes con tuberculosis pulmonar del noreste de México. *Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina* (ISSN: 2448-8380), 4(suplemento 1), 7-7. <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/368/358>
14. Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M., & Collins, R. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine*, 359(8), 789-799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
15. Krause, B. y Newton, R. (1995). Actividad hipolipemiente de atorvastatina y lovastatina en especies de roedores: la reducción de triglicéridos en ratas se correlaciona con la eficacia en modelos animales de LDL. *Aterosclerosis*, 117 (2), 237-244.
16. Franco, D., Henao, Y., Monsalve, M., Gutiérrez, F., Hincapié, J., & Amariles, P. (2013). Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica: revisión estructurada. *Farmacia Hospitalaria*, 37(6), 539-557. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.1077>
17. Türkmen, D., Masoli, J. A. H., Kuo, C. L., Bowden, J., Melzer, D., & Pilling, L. C. (2022). Statin treatment effectiveness and the SLCO1B1*5 reduced function genotype: Long-term outcomes in women and men. *British journal of clinical pharmacology*, 88(7), 3230-3240. <https://doi.org/10.1111/bcp.15245>
18. Castillo, J. 2015 DE SALUD, C. O. N. S. E. J. E. R. Í. A. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LAS ESTATINAS. <https://www.cafv.es/wp-content/>

uploads/2017/07/b50.pdf

- 19.** Castillo, D., Morales, J., González-Correa, J. A., & Arrebola, J. P. (2015). Farmacogenética de las estatinas: implicaciones clínicas y perspectivas futuras. *Revista Española de Cardiología*, 68(1), 28-36.
- 20.** Ferreira A, & Francisco J. (2022). Evidencia del manejo de miopatías asociadas a estatina con coenzima Q10. *Ars Pharmaceutica* (Internet), 63(1), 78-91. Epub 21 de marzo de 2022. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v63i1.21930>
- 21.** Tárraga P, Celada, A., Cerdán M., Solera, J., Ocaña, M., & de Miguel, J. (2001). Análisis coste-efectividad de atorvastatina frente a simvastatina como tratamiento hipolipemiente en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria [Cost-effectiveness of atorvastatin against simvastatin as hypolipemic treatment in hypercholesterolemic patients in primary care]. *Atencion primaria*, 27(1), 18–24. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(01\)78767-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(01)78767-7)
- 22.** Ramírez, J., Vargas, G., Tovilla, C., & Fragoso, J. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta medica de Mexico*, 149(2), 220-228
- 23.** Costabel, P. (2021). Potencias de las Estatinas para la Reducción del LDL Colesterol. Megalabs. <https://megalabshoy.com/2021/02/17/potencias-de-las-estatinas-para-la-reduccion-del-ldl-colesterol/>
- 24.** Harfoush, A. (2019). Miopatía asociada a estatinas: una visión general. *La Revista Europea de Investigación*, 5 (4), 707-711. https://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/Miopat%C3%ADas-asociadas-al-uso-de-estatinas_-Un-enfoque-actual.pdf
- 25.** FDA. (2008). El jugo de toronja y algunos medicamentos son una mala combinación. FDA. Recuperado el 4 de mayo, 2023, de <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/el-jugo-de-toronja-y-algunos-medicamentos-son-una-mala-combinacion>
- 26.** Ramírez, J., Vargas, G., Tovilla, C., & Fragoso, J. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta medica de Mexico*, 149(2), 220-228
- 27.** Brunham, L. R., Lansberg, P. J., Zhang, L., Miao, F., Carter, C., Hovingh, G. K., Visscher, H., Jukema, J. W., Stalenhoef, A. F., Ross, C. J., Carleton, B. C.,