



4008-2. CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL CYP450 ASOCIADOS A SÍNDROME DE QT LARGO INDUCIDO POR FÁRMACOS EN UNA GRAN COHORTE PROSPECTIVA

Bieito Campos García¹, Juliana Salazar Blanco², Benjamín Rodríguez Santiago³, Héctor Hernández Ontiveros⁴, Aina Ávila Parcet⁵, Víctor García Hernando¹, Mar Carceller Sindreu⁵, Ana Juanes Borrego⁶, María Antonia Martí Femenías⁷, Enrique Rodríguez Font¹, Concepción Alonso Martín¹, Zoraida L. Moreno Weidmann¹, Francisco Méndez Zurita¹, Xavier Viñolas Prat¹ y José M.M. Guerra Ramos¹

¹Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, ²Unidad de Genética. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona, España, ³Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, ⁵Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, ⁶Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España y ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de QT largo inducido por fármacos (SQTL-F) es una entidad clínica con etiopatogenia y base genética no bien definidos. El objetivo fue explorar la asociación de polimorfismos genéticos del CYP450 y el SQTL-F.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de casos y controles, con inclusión consecutiva de pacientes con SQTL-F según criterios estándar. Por cada paciente con SQTL-F se incluyó un control, con QTc normal, machado por edad, sexo, y al menos un fármaco responsable de la prolongación del QTc. El estudio genético evaluó las variantes más relevantes de los genes del CYP450: CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4. Los fenotipos metabolizadores de cada CYP450 se infirieron a partir de los diplotipos de los genes codificantes, y se agruparon en 2 categorías: 1) metabolizadores lentos y 2) metabolizadores no lentos. Se analizó: 1) la distribución de los fenotipos de manera individual para cada CYP450, y 2) la alteración global del sistema CYP450 mediante a) el CYP450 Phenotype Score (CPS), resultado de sumar los CYP450s metabolizadores lentos en cada paciente, y b) la presencia de al menos un CYP450 con fenotipo metabolizador lento.

Resultados: Se incluyeron 82 pacientes (edad 64 ± 15 años, 39% mujeres, QTc 542 ± 57 ms). Los fármacos responsables fueron: psicotrópicos 51%, antiarrítmicos 38%, anestésicos 30%, antibióticos 16%, antineoplásicos 5%. Veintiún pacientes (24%) presentaron arritmias ventriculares al diagnóstico. En el análisis individual por CYP450, los fenotipos metabolizadores lentos de CYP3A4 fueron más prevalentes en los pacientes con SQTL-F respecto al grupo control (OR = 4,96, IC = (1,36-18,13), $p = 0,016$). En el análisis global del sistema CYP450, el CPS fue progresivamente mayor en pacientes con SQTL-F en comparación con la población control, 30,5 vs 13,4% en CPS = 1, y 3,7 vs 1,2% en CPS = 2, $p = 0,004$ (figura). Además, la presencia de al menos un CYP450 con función disminuida fue más frecuente en los pacientes SQTL-F que en el grupo control, 34,1 vs 14,6%, (OR = 3,02, IC = (1,41-6,49), $p = 0,004$).



CYP450 Phenotype Score (CPS).

Conclusiones: La distribución de los polimorfismos de los genes CYP450 es diferente en los pacientes con síndrome de QT largo farmacológico con respecto a la población general. El predominio significativo de las variantes de metabolización lenta en estos pacientes sugiere una base genética de la enfermedad relacionada con las vías metabólicas de los fármacos.