Rev Esp Cardiol. 2024;77 (Supl 1): 167

Revista Española de Cardiología

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

Bieito Campos García[1], Juliana Salazar Blanco[2], Benjamín Rodríguez Santiago[3], Héctor Hernández Ontiveros[4], Aina Ávila Parcet[5], Víctor García Hernando[1], Mar Carceller Sindreu[5], Ana Juanes Borrego[6], María Antonia Martí Femenías[7], Enrique Rodríguez Font[1], Concepción Alonso Martín[1], Zoraida L. Moreno Weidmann[1], Francisco Méndez Zurita[1], Xavier Viñolas Prat[1] y José M.M. Guerra Ramos[1]

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