Rev Esp Cardiol. 2018;71(Supl 1): 567

Revista Española de Cardiología

5027-2. CARDIOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA Y VARIABILIDAD GENÉTICA Y ANATÓMICA: PREDICCIONES DE POBLACIONES DE MODELOS *IN SILICO*

Ana María Sánchez de la Nava[1], Alejandro Liberos Mascarell[1], Ismael Hernández-Romero[1], María de la Salud Guillém[2], Felipe Atienza[1], Francisco Fernández-Avilés[1] y Andreu Climent[1], del [1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IiSGM, CIBERCV, Madrid y [2]ITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: Los estudios de toxicidad farmacológica identifican el efecto nocivo de los fármacos durante las fases tempranas de desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, los modelos de investigación *in vitro* y preclínicos presentan importantes limitaciones debidos a su reducida capacidad para analizar la alta variabilidad genética y anatómica presente en la población. El objetivo de este estudio es evaluar la potencial utilidad de poblaciones de modelos matemáticos como predictores del riesgo cardiotóxico de compuestos farmacológicos.

Métodos: Se simularon 127 modelos matemáticos de tejido auricular que representaban la variabilidad en la expresión genética de 9 canales iónicos. Cada modelo se simulo en 2 tejidos de área variable (normal: 15 cm^2, dilatada: 20 cm^2). En cada modelo se realizó un protocolo de inducción de reentradas mediante el protocolo S1S2 durante condiciones basales y bajo el efecto del isoproterenol (5 ?M). Se utilizó el isoproterenol como fármaco con efectos cardiacos conocidos para evaluar el grado de sensibilidad del método. Se evaluó el efecto proarrítmico y antiarrítmico del fármaco incluyendo el tiempo del mantenimiento de la fibrilación. Se analizó la relación entre la variabilidad genética y el potencial efecto cardiotóxico de fármaco mediante un análisis de correlación canónica (CCA).

Resultados: La aurícula dilatada demostró presentar un mayor número de modelos con la arritmia inducida (normal: 80 modelos, dilatada: 88 modelos) con mayor tiempo medio de mantenimiento (normal: 394 ms, dilatada: 681 ms). Como cabía esperar, el efecto del isoproterenol fue mayoritariamente proarrítmico, aumentando el tiempo de mantenimiento en ambos tamaños. Sin embargo, se observaron 56 modelos en la aurícula normal y 42 en la dilatada en los que el isoproterenol tuvo efecto antiarrítmico (figura). El análisis de CCA demostró que el balance entre las conductividades de los canales iónicos de sodio y calcio permitían prever el efecto proarrítmico o antiarrítmico del fármaco.

Conclusiones: Se propone una nueva metodología para la identificación de toxicidad farmacológica *in silico*, incluyendo la variabilidad entre pacientes, sentando las bases para el desarrollo de fármacos y la medicina de precisión.