

IMPORTANCIA DEL GENOTIPAJE DEL CYP2C19 EN LA TERAPIA CON MAVACAMTEN: IMPLICACIONES FARMACOGENÓMICAS EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca relativamente común y a menudo heredada, con una expresión fenotípica y genética compleja. La prevalencia de la MCH en España se estima aproximadamente en 1/500 personas, siendo una enfermedad que a menudo pasa desapercibida pero que es una causa importante de muerte súbita, especialmente en jóvenes. Se define típicamente por la presencia de una hipertrofia del ventrículo izquierdo con un grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo ≥ 15 mm en adultos (fig. 1) o un Z-score del grosor de la pared del ventrículo izquierdo > 3 en niños. El diagnóstico de la MCH se establece con estudios de imagen no invasivos, incluyendo ecocardiograma y/o resonancia magnética cardíaca.

Las manifestaciones clínicas de la MCH son altamente variables. Los síntomas más comunes son la disnea, dolor torácico, palpitaciones y mareos o síncope. Las complicaciones de la enfermedad pueden ser arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita, sobre todo en jóvenes y deportistas, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. La expresión y penetrancia de la enfermedad pueden variar incluso dentro de una misma familia. La MCH se hereda mayoritariamente de forma autosómica dominante, pero también puede presentar herencia autosómica recesiva en algunos casos.

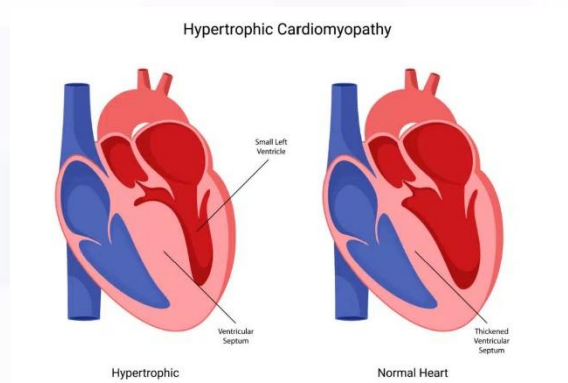


Figura 1. Comparativa entre paciente normal y paciente con MCH

La principal causa de la MCH no sintomática es la presencia de variantes patogénicas en alguno de los genes que codifican los componentes del sarcómero. Los genes *MYBPC3* (que codifica la proteína C de unión a miosina) y *MYH7* (que codifica la β miosina) son los genes más frecuentemente alterados, explicando un 50% y un 33% de los casos, respectivamente.

La miosina cardíaca es una proteína motora situada en el sarcómero (unidad funcional del músculo). Su porción más importante es la cabeza de miosina, que contiene una actividad ATPasa. Esta enzima se encarga de la hidrólisis de la ATP para obtener energía que permite que la miosina estire la actina y genere contracción (Fig. 2). En la MCH, la miosina cardíaca es

Catlab Informa

demasiado activa, provocando una hipercontractilidad que contribuye al engrosamiento del miocardio y a la obstrucción del trato de salida.

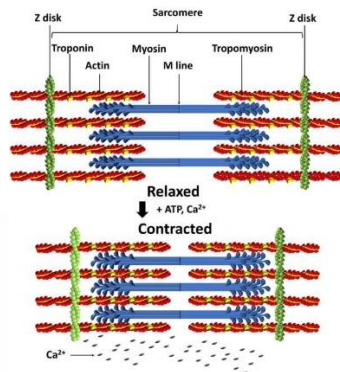


Figura 2. Mecanismo de contracción del sarcómero

El mavacamten es un fármaco reciente para tratar la MCH. Actúa de forma muy diferente a los beta-bloqueantes o a los antagonistas del calcio. Es el primer medicamento que actúa sobre la mecánica del sarcómero. Es un inhibidor de la ATPasa de la miosina cardíaca que reduce el exceso de contractilidad del miocardio, mejorando los síntomas y la función cardiovascular.

El metabolismo hepático del mavacamten ocurre principalmente a través del sistema enzimático del citocromo P450, destacando la isoenzima CYP2C19 como una vía metabólica crítica. Esta enzima presenta múltiples variantes alélicas que afectan a su actividad, impactando de forma directa en la farmacocinética del fármaco. Por tanto, el genotipado del *CYP2C19* puede guiar decisiones terapéuticas personalizadas.

El gen *CYP2C19* codifica una enzima responsable del metabolismo de varios fármacos, incluido el mavacamten. Entre las variantes más estudiadas destacan:

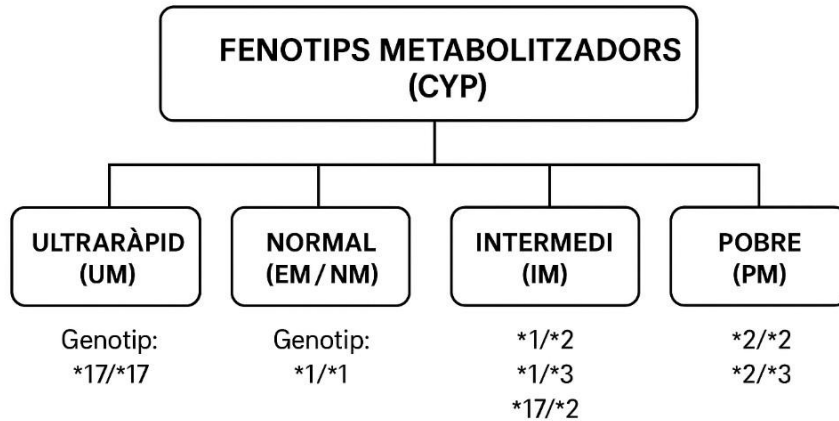
CYP2C19*1: Alelo funcional (actividad normal)

CYP2C19*2 y *3: Alelos no funcionales (actividad reducida o nula)

CYP2C19*17: Alelo de ganancia de función (actividad aumentada)

Catlab Informa

La combinación de estos alelos determina el fenotipo metabólico:



El mavacamten presenta una farmacocinética no lineal, que provoca que a dosis crecientes, la respuesta al fármaco no aumenta proporcionalmente. Esto se debe principalmente a que se saturan procesos metabólicos (por ejemplo metabolismo CYP2C19). Como consecuencia, pequeños incrementos de dosis producen mayores incrementos en la concentración plasmática. La reducida actividad del CYP2C19, como la que se da en los metabolizadores pobres, se asocia a concentraciones plasmáticas más elevadas del fármaco, aumentando el riesgo de efectos adversos como la disfunción sistólica o la insuficiencia cardíaca.

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes con genotipos de metabolizador pobre requieren una estrecha vigilancia, la reducción de la dosis o el alargamiento del intervalo de administración para evitar toxicidad.

Las guías de farmacogenómica, como las del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), recomiendan considerar el genotipado antes de iniciar el tratamiento con fármacos que presentan un margen terapéutico estrecho y son metabolizados por enzimas polimórficas.

Catlab Informa

En metabolizadores pobres:

Se debe ajustar la dosis inicial a 2,5mg al día. La dosis máxima de estos pacientes puede llegar hasta 5mg al día. Se debe evaluar la respuesta clínica mediante una monitorización frecuente de la función sistólica del ventrículo izquierdo y evaluación de signos de insuficiencia cardíaca.

En metabolizadores intermedios, normales y ultrarrápidos:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg al día. La dosis máxima de estos pacientes puede llegar a 15 mg al día. También se debe realizar un seguimiento para evaluar la respuesta clínica al fármaco.

Genotipo *CYP2C19*

En nuestro laboratorio hemos ampliado la cartera de las pruebas farmacogenéticas, incorporando el genotipado del *CYP2C19*.

La técnica escogida para poder determinar el genotipo del *CYP2C19* es una técnica de PCR a tiempo real con sondas **TaqMan®**. Las **sondas TaqMan®** son herramientas de **PCR a tiempo real diseñadas para detectar variantes** específicas de un nucleótido (SNPs).

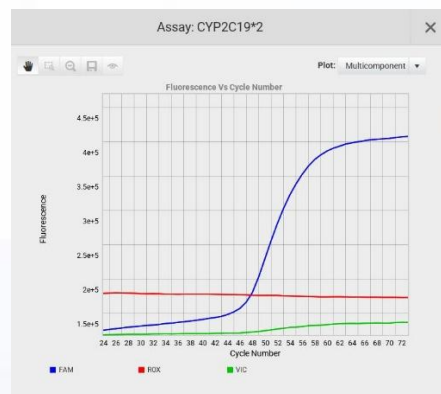


Fig 2. Paciente con genotipo no 2.

Estudiamos los alelos 2 (c.681G>A rs4244285) y 3 (c.636G>A rs4986893), considerados como los no funcionales, que determinan el fenotipo metabólico pobre. Este fenotipo es el único que a día de hoy comporta un cambio de pauta terapéutica, que implica una reducción de la dosis del fármaco.

La técnica utilizada es muy robusta y eficiente, y nos permite tener un tiempo de respuesta muy corto, que es fundamental para poder tratar a los pacientes con el fármaco a la dosis apropiada, de forma rápida y eficiente.

La integración del genotipado del *CYP2C19* en la práctica clínica representa un avance hacia la medicina personalizada en el tratamiento de la MCH. Su aplicación permite optimizar la eficacia del mavacamten, minimizar riesgos y mejorar los resultados terapéuticos.

Catlab Informa

Bibliografia.

Cirino AL, Channaoui N, Ho C. Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy Overview . 2008 Aug 5 [Updated 2025 Mar 6]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editores. GeneReviews ® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>

Desta Z, et al. Clinical significancia of the cytochrome P450 2C19 polymorphism . Clin Pharmacokinet . 2022;61(3):267–285.

<https://biologydictionary.net/actin-and-myosin/>

https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_es.pdf

Spertus YA, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy . N Engl J Med . 2020;383(10):1021–1031.

Jordi Roigé

Facultatiu de la secció de Genètica

CATLAB

Tel. 628.16.78.63 / 629.61.06.55

jroige@catlab.cat

www.catlab.cat
