Rev Esp Cardiol. 2013;66 Supl 1: 987

Revista Española de Cardiología

6018-587. ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LA IVABRADINA A TRAVÉS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES HCN4 Y CYP3A4

Manuel Hermida Prieto, Lucía Núñez, Eduardo Barge-Caballero, María Jesús Paniagua-Martín, Raquel Marzoa-Rivas, Zulaika Grille-Cancela, Alfonso Castro-Beiras y María G. Crespo-Leiro del Instituto de Investigación Biomédica A Coruña-INIBIC, Servicio de Cardiología-CHUAC, UDC, A Coruña.

Resumen

Introducción: La frecuencia cardiaca (FC) en reposo elevada es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca (IC). La ivabradina es un fármaco bradicardizante selectivo que inhibe la corriente If en el nódulo sinoauricular. En pacientes con IC por disfunción sistólica, ritmo sinusal y FC > 75 lpm, la ivabradina debe considerarse para reducir el riesgo de rehospitalizacion y mortalidad. En ensayos clínicos, la reducción media de la FC es 8-10 latidos, pero con variabilidad interindividual que podría deberse a modificaciones estructurales en el canal a través del cual se genera la If (sitio de unión de la ivabradina, gen HCN4) o a variantes en el principal enzima que participa en el metabolismo de la ivabradina (gen CYP3A4). La implicación de la farmacogenética en la respuesta interindividual a la ivabradina es un tema no bien conocido. En el marco de un estudio más amplio que aborda este aspecto, presentamos la fase exploratoria de identificación de polimorfismos en los 2 genes mencionados.

Objetivos: Estudiar la presencia de polimorfismos en los genes HCN4 y CYP3A4 en pacientes con IC que reciben ivabradina.

Métodos: Se han estudiado hasta la fecha 6 pacientes con IC (100% varones, edad media 57 años) con tratamiento con ivabradina de inicio. Para determinar la presencia de polimorfismos se realizó secuenciación directa de los genes HCN4 y CYP3A4. Para ello, se diseñaron los primers correspondientes utilizando el programa Primer3 y las secuencias de referencia de los genes HCN4 y CYP3A4 recogidas en Pubmed.

Resultados: En el análisis de la secuenciación de todos los exones codificantes del gen HCN4 se han identificado las siguientes variantes sinónimas: L12L g1030C > G (rs201193660), L520L g39660C > T (rs12909882), P852P g45728G > C (rs117819825) y P1200P g46772A > G (rs529004). En relación con los 4 polimorfismos de CYP3A4 estudiados (*1B, *1F, *22 y *1G), se identificaron variaciones genotípicas en CYP3A4*1F (25% presentan la variante en heterocigosis) y en CYP3A4*1G (33% presentan la variante en heterocigosis).

Conclusiones: Pese al reducido tamaño muestral, se han identificado polimorfismos en los genes de interés (HCN4 y CYP3A4). Esta variabilidad genotípica posibilita el estudio farmacogenético de respuesta a la ivabradina en nuestro entorno que evalúe la relevancia funcional de estos polimorfismos.