



Farmacogenética en Trasplante Renal

Claudio Flores W.
Médico Nefrólogo
Unidad de Nefrología
Hospital Base de Valdivia
Universidad Austral de Chile



Factores del Huésped

Género
Edad
Embarazo
Función Hepática
Función Renal
Anemia

Factores Ambientales

Fármacos concomitantes
Suplementos
Alimentos
Consumo de alcohol
Tabaco

**Metabolismo de la droga,
disposición y respuesta**

Datos del paciente



Evidencias basadas
en estudios clínicos

Optimización individual
de la
Farmacoterapia

Factores de la Enfermedad

Cáncer
Trasplante
Caquexia
Inflamación

Factores Genéticos

Variantes Genéticas
Factores epigenéticos

Terapia del Trasplante:

- Inmunosupresión óptima para reducir probabilidad de rechazo.
- Inmunosupresión justa para evitar toxicidad de fármacos.
- Rangos terapéuticos estrechos.

Fármacos en Trasplante:

- Inmunosupresores
- Anti hipertensivos
- Hipolipemiantes
- Vitaminas
- Otros

Fármacos Inmunosupresores:

- **Tacrolimus**
- Ciclosporina
- Azatioprina
- Micofenolato
- Esteroides

Introducción:

- Tacrolimus es el inmunosupresor más usado en trasplante.
- Niveles terapéuticos estrechos (C0 entre 5-10 según literatura).
- Mejor marcador de exposición es medir los niveles durante el día (AUC)
- Principal metabolizador de Tacrolimus es Cyp450 3A5.

Paciente	Dosis Tac mg/día	Niveles plasmáticos
• AVA	12	• 8,2
• RHL	10	• 7
• AVI	5	• 5
• EHM	7	• 7
• MGI	2	• 5,4
• LCB	1	• 5,8
• LLN	2	• 4,1

Cyp450 3A5:

- Polimorfismos:

- | | | |
|----------------------------|----|-------------|
| • Metabolizador lento | GG | Cyp3A5 *3*3 |
| • Metabolizador intermedio | AG | Cyp3A5 *1*3 |
| • Metabolizador rápido | AA | Cyp3A5 *1*1 |

Paciente	Dosis Tac mg/día	Niveles plasmáticos	Genotipo
• AVA	12	• 8,2	AA
• RHL	10	• 7	AA
• AVI	5	• 5	AG
• EHM	7	• 7	GG
• MGI	2	• 5,4	GG
• LCB	1	• 5,8	GG
• LLN	2	• 4,1	GG

Objetivos:

- **Objetivo General:**
 - Determinar la relación entre genotipo Cyp3A5 y niveles de Tacrolimus en tx renal.
- **Objetivos Secundarios:**
 - Estudiar la prevalencia de genotipos en trasplantados y su relación con dosis de Tacrolimus.
 - Evaluar la farmacocinética de Tacrolimus y diferentes genotipos.

Métodos:

- Estudio retrospectivo de pacientes Tx Renales > 3 meses, protocolo aprobado por Comité de ética SSV.
- Uso de Tacrolimus uso primario.
- Medición de Polimorfismo por técnica de secuenciación.
- AUC (C0,C1,C2,C4,C12,C24) en 34 pacientes.

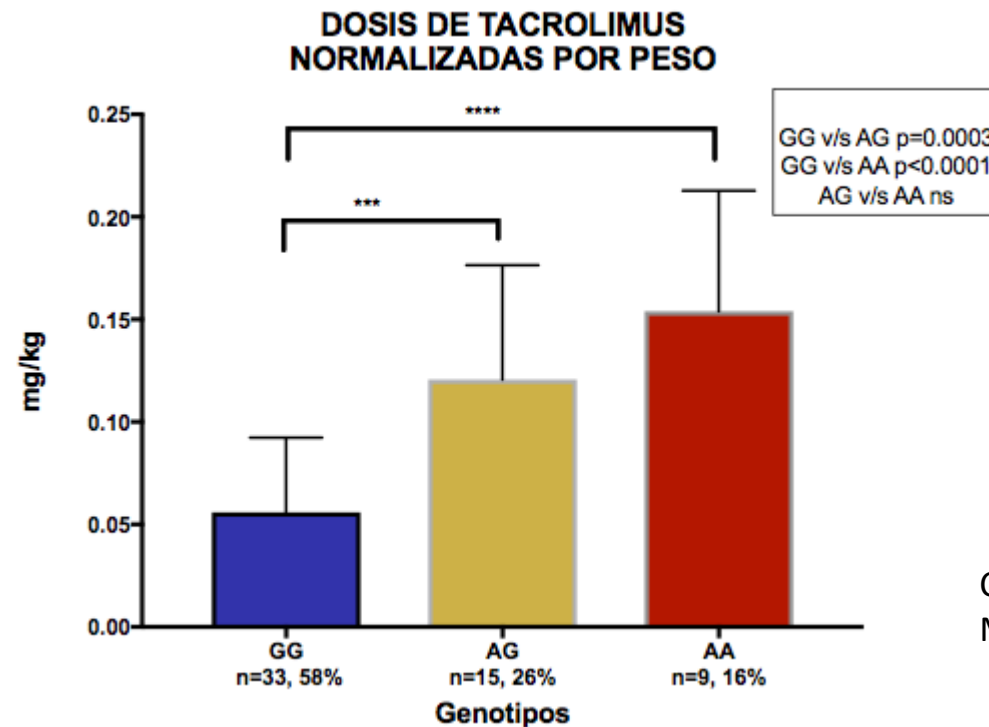
Resultados:

- Cohorte: 57 pacientes trasplantados renales de Temuco a Magallanes.
- Promedio de edad: 43 años [Rango: 17-71 años]. 51% mujeres.
- 81 % Tx donante cadáver. Tiempo de Tx: 2,7 años.
- 60% tenían niveles terapéuticos en C0: 5-10 ng/ml en su último control.

Resultados:

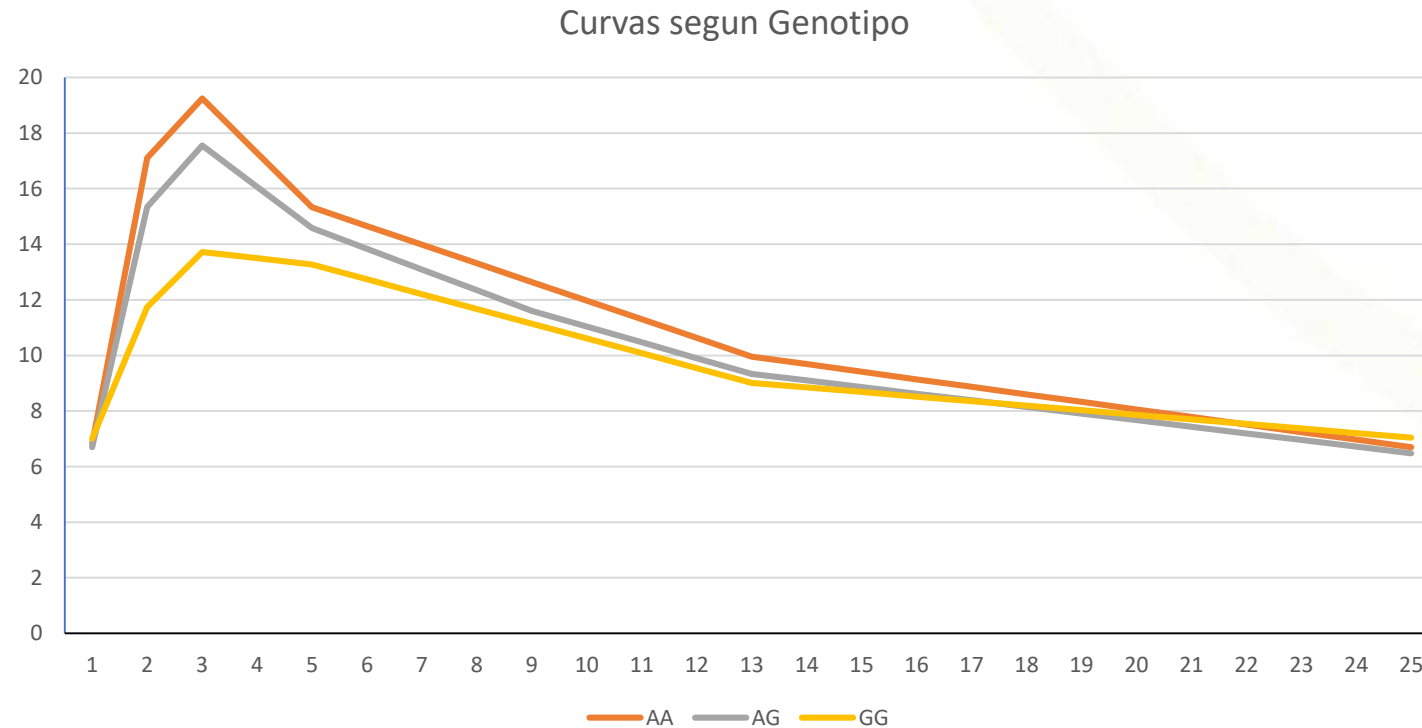
- Se identificaron 58%, 26%, 16% de pacientes con genotipo GG, AG, AA respectivamente.
- Ajuste de dosis por Kg de peso (mg/Kg):

- GG: 0,06
- AG: 0,12
- AA: 0,15



Resultados:

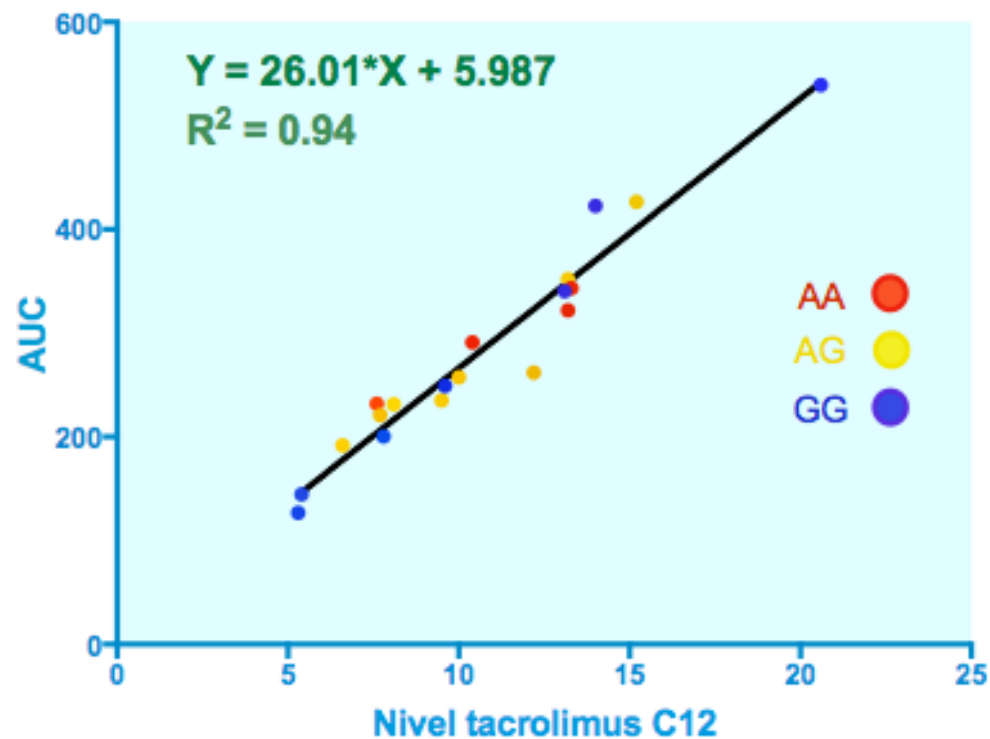
- Curvas farmacocinéticas de Tac en 34 pacientes según genotipo:



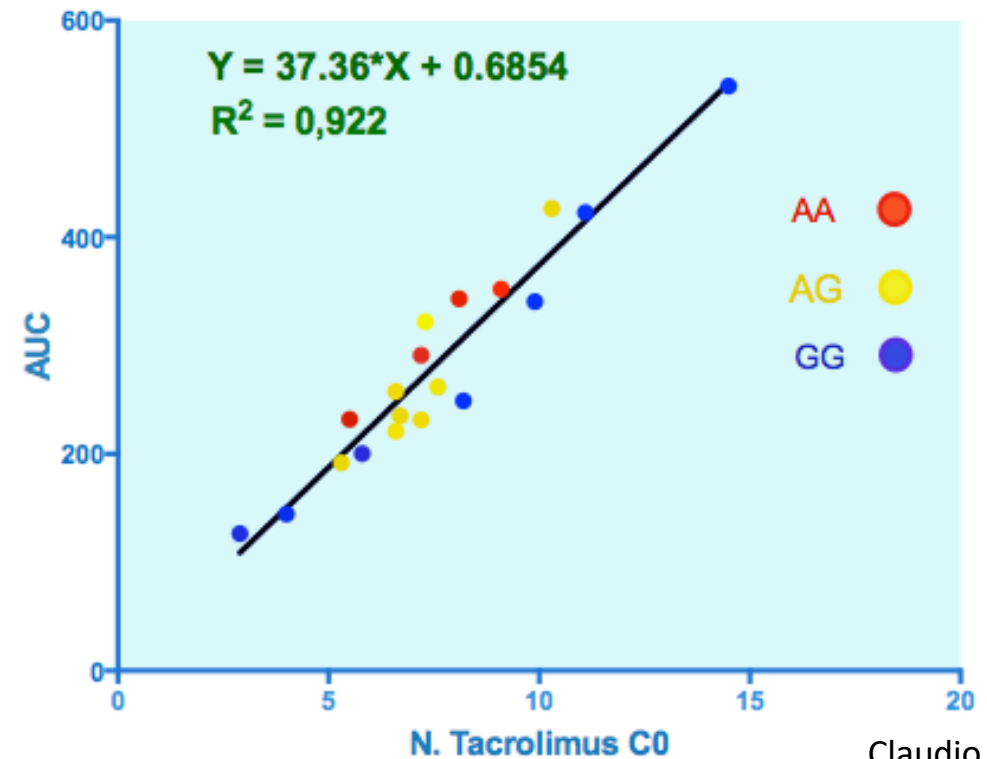
Resultados:

- Alta correlación de AUC con C12, C0 y permite ajustar dosis de Tac:

AUC v/s Nivel tacrolimus C12



AUC v/s Niveles de Tacrolimus C0



- LLN
- Masculino
- Fecha de Nacimiento : 10-05-62

- Antecedentes:
 - Nov' 2003 Síndrome Urémico
- Primer Trasplante 2006
 - Hemodiálisis 2010 (Virus BK)

Trasplante renal DC 29-3-2017

- Donante:
 - Hombre, 52 años, OIV Rh+
 - Causa de muerte: ACV hemorrágico
 - Creatinina 0,9 mg/dL. 1 Arteria, 1 vena, 1 uréter
 - HLA: A2 –A19 / B12 – 35 / DR 2 – 5
- Receptor:
 - 54 años, OIV Rh+
 - HLA: A3 –A9 / B7 – 35 / DR 2 – 5
 - MM: 2A – 1B- 1 DR
 - M: 1B 1DR
- Alo crossmatch por citometría de flujo (-)
- PRA: 63%
- Tiempo isquemia fría: 28 hrs
- Tiempo isquemia caliente: 35'

- Agosto 2017:

- Creat : 1,73 mg%
- Ex de orina Normal.
- PCR orina BK: Mayor a 10×10^6 copias/mL orina y positivo en plasma

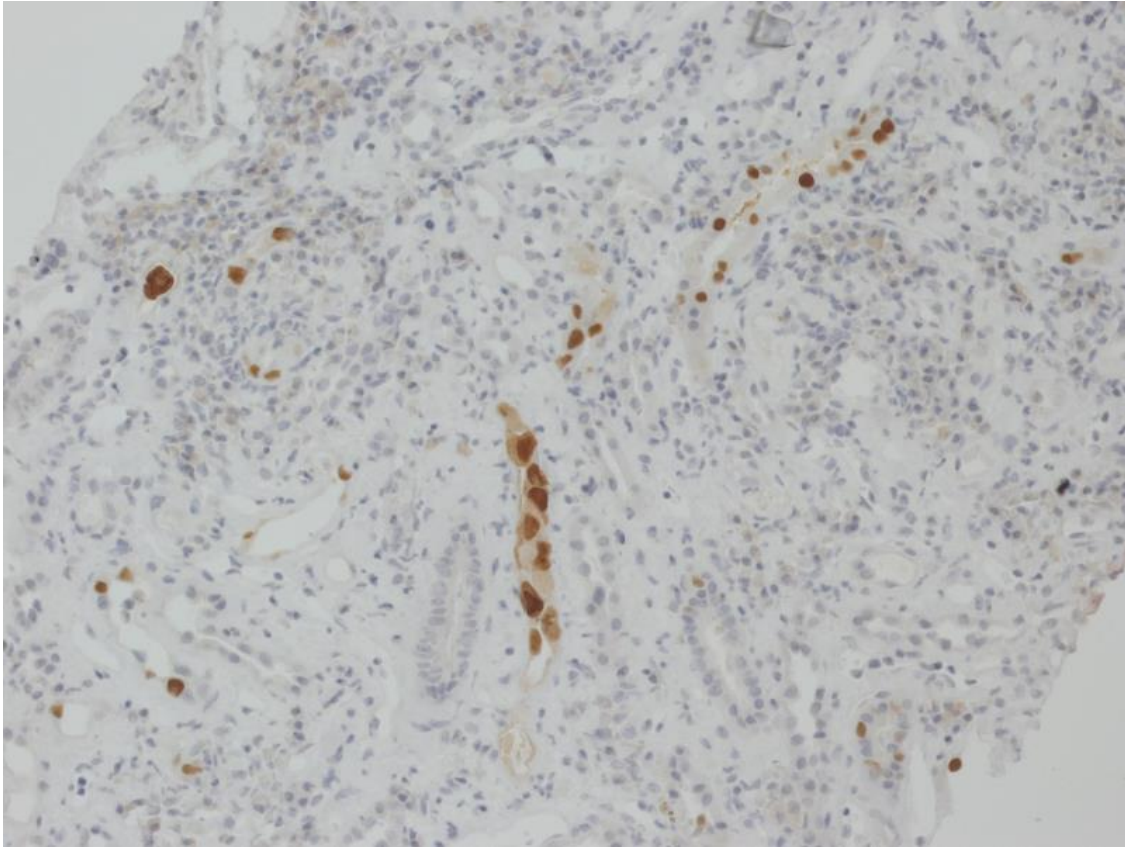
Terapia:

Tacrolimus XL 7 mg/día (Niveles 7 ng/mL)

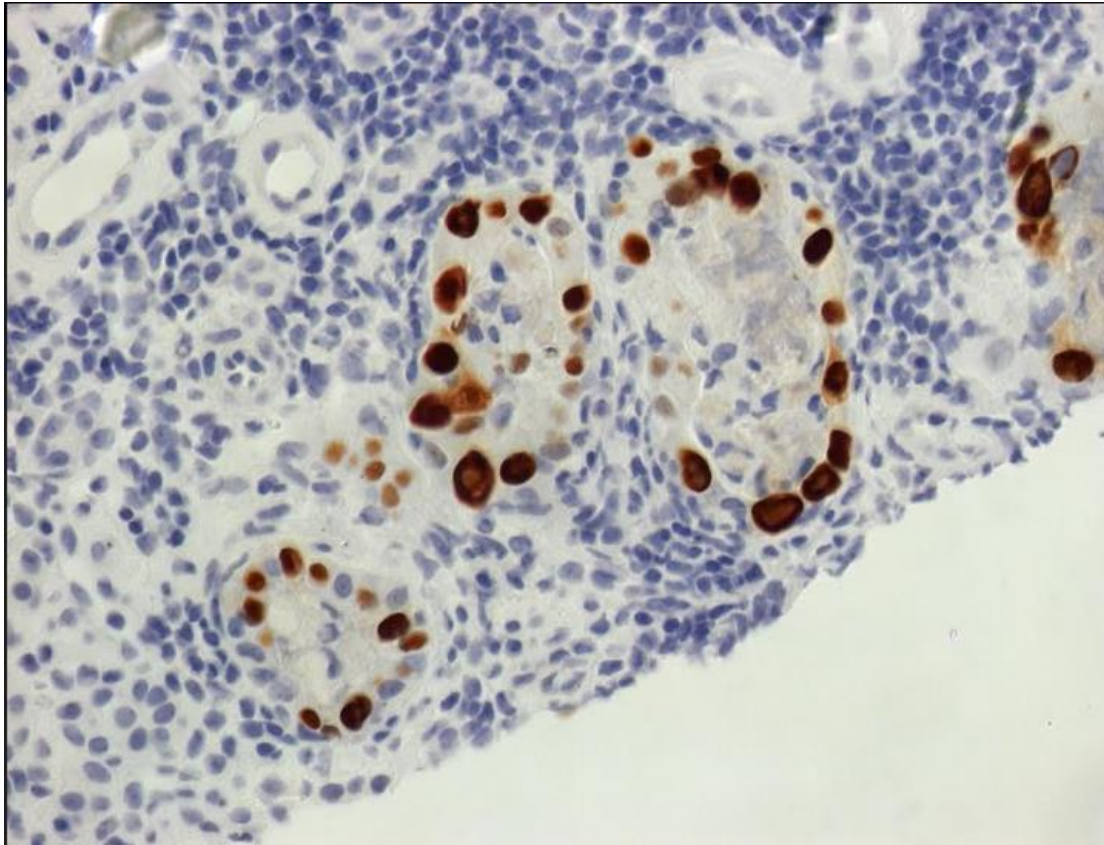
Micofenolato Mofetil 500 mg c/12h

Prednisona 5 mg/día

Biopsia Renal:



Biopsia Renal:



- Mayo 2019:

- Creat : 1,56 mg%
- Ex de orina Normal.
- PCR orina BK: 6500 copias/mL
- PCR plasma: indetectable

Terapia:

Tacrolimus XL 2 mg/día (Niveles 4,1 ng/mL)

Everolimus 0,75 mg c/12h

Prednisona 5 mg/día

Conclusiones:

- Genotipo más frecuente GG, la presencia del alelo A duplica al menos la dosis requeridas.
- Conocer el genotipo permite conferir credibilidad del paciente adherente a terapia y mayor certeza de dosis óptima.
- C0 y C12 se correlacionan mejor con AUC ($C0 \times 37 = \text{AUC te\u00f3rico}$).

Grupo de Trabajo:

- Laboratorio de Nefrología (Facultad de Medicina/Hospital de Valdivia)
 - PhD Paola Krall
 - PhD Anita Plaza
 - PhD Luis Castañeda, Estadístico
 - Carolina Trujillo, TENS Histocompatibilidad
 - TM Graciela Valderrama
 - Claudio Flores, Médico Nefrólogo
 - Rodolfo Carmona, Médico Nefrólogo
 - Marina Leiva, Médico Nefrólogo
 - Gustavo Navarro, Becado Nefrología
 - Leopoldo Ardiles, Médico Nefrólogo
 - Sergio Mezzano, Médico Nefrólogo
- Instituto de Informática (Facultad Ciencias de la Ingeniería)
 - PhD Jorge Maturana
 - Jaime Klenner, Ingeniero Informático
- Química y Farmacia (Facultad de Ciencias)
 - Daniel Muñoz QF
- Laboratorio Central Hospital Regional Valdivia
 - Unidad de Toma de Muestras
 - Laboratorio Bioquímica HBV
- Servicio de Medicina Hospital Regional de Valdivia
 - Staff de Enfermería



FONDECYT
Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico

Proyecto GEMINi financiado por el Fondo de Innovación para la Competividad (FIC) del Gobierno Regional de los Ríos y su Consejo Regional.

- paolakrall@gmail.com
- unefrologia@gmail.com
- cflores@uach.cl