

A photograph of a group of swans and their young cygnets swimming in a pond. The swans have white bodies and black necks with a characteristic red patch on their bills. The water is dark blue with ripples, and some green plants are visible at the bottom.

# Genotipificación en Trasplante

**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.

<b>Paciente</b>	<b>Dosis Tac mg/día</b>	<b>Niveles plasmáticos</b>
• AVA	12	• 8,2
• RHL	10	• 7
• AVI	5	• 5
• EHM	7	• 7
• MGI	2	• 5,4
• LCB	1	• 5,8
• FMM	2	• 6,8

# Cyp450 3A5:

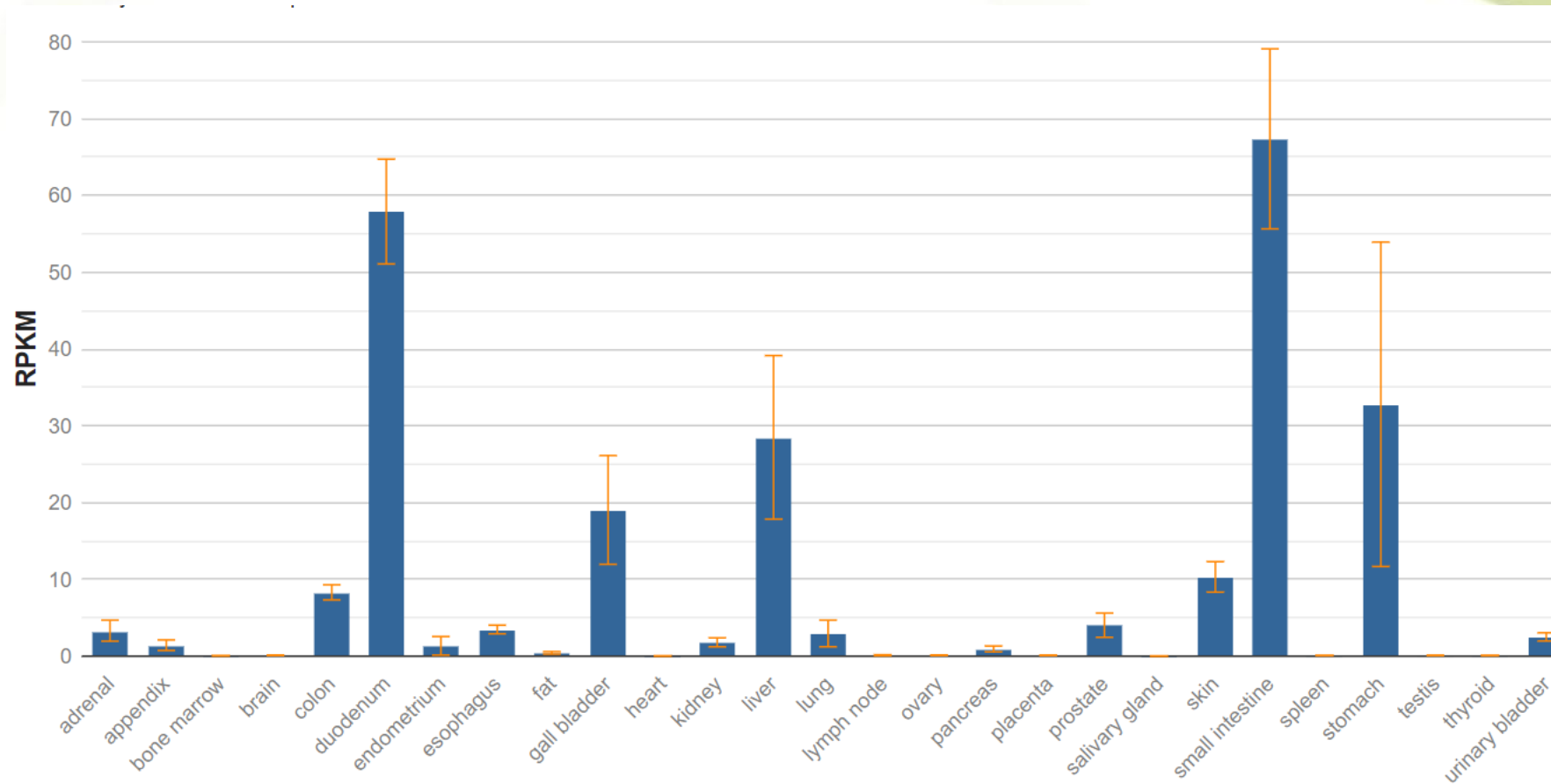
- Polimorfismos:

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



# CYP3A5 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5

CYP3a5 expression:



<b>Paciente</b>	<b>Dosis Tac mg/día</b>	<b>Niveles plasmáticos</b>	<b>Genotipo</b>
• 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
• FMM	2	• 6,8	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 primario de Tacrolimus.
- Medición de Polimorfismo por técnica de secuenciación.
- AUC (C0,C1,C2,C4,C12,C24) en 34 pacientes.

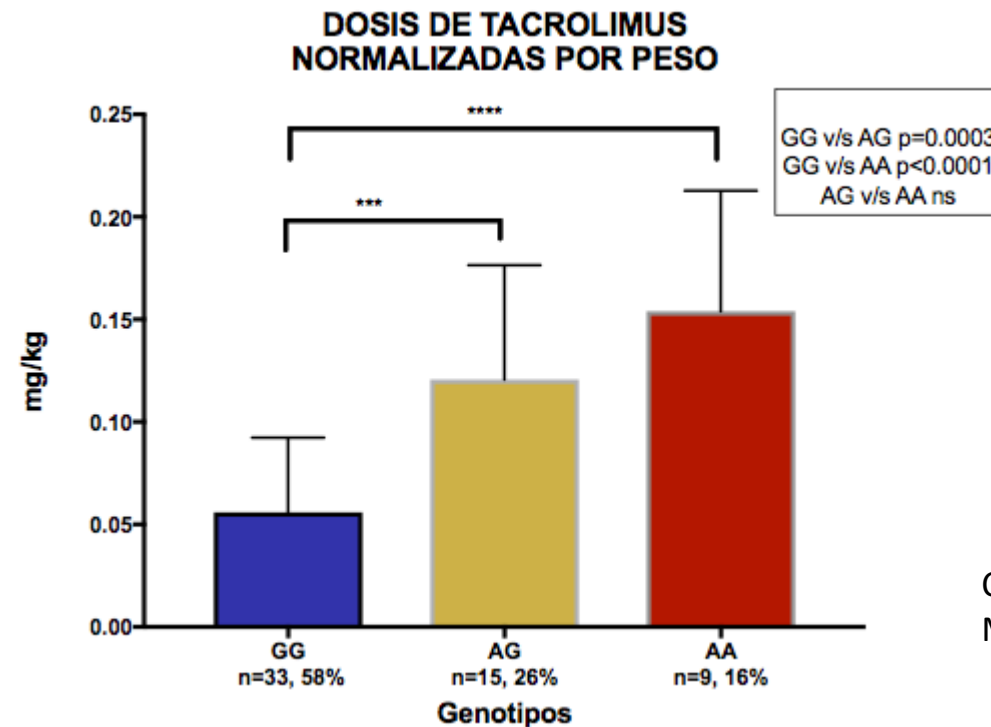
# Resultados:

- 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:

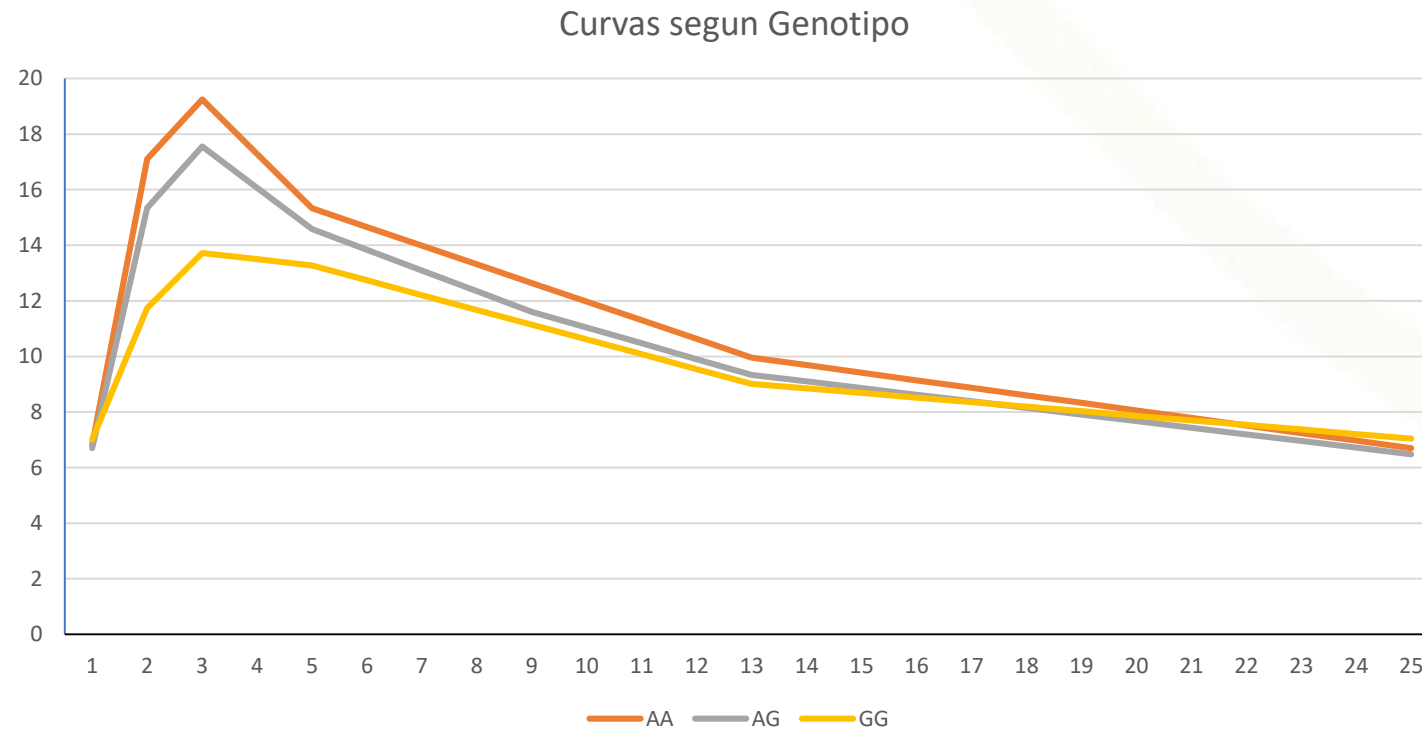
- Se identificaron 58%, 26%, 16% de pacientes con genotipo GG, AG, AA respectivamente.
- Ajuste de dosis por Kg de peso (mg/Kg):

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



# Resultados:

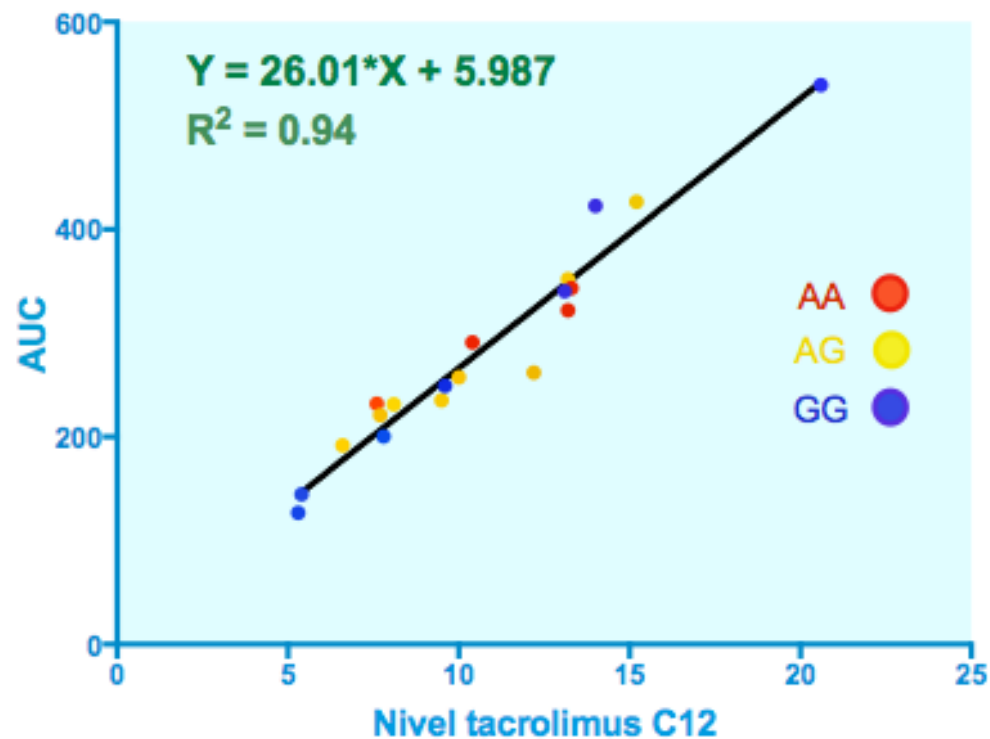
- Curvas farmacocinéticas de Tac en 34 pacientes según genotipo:



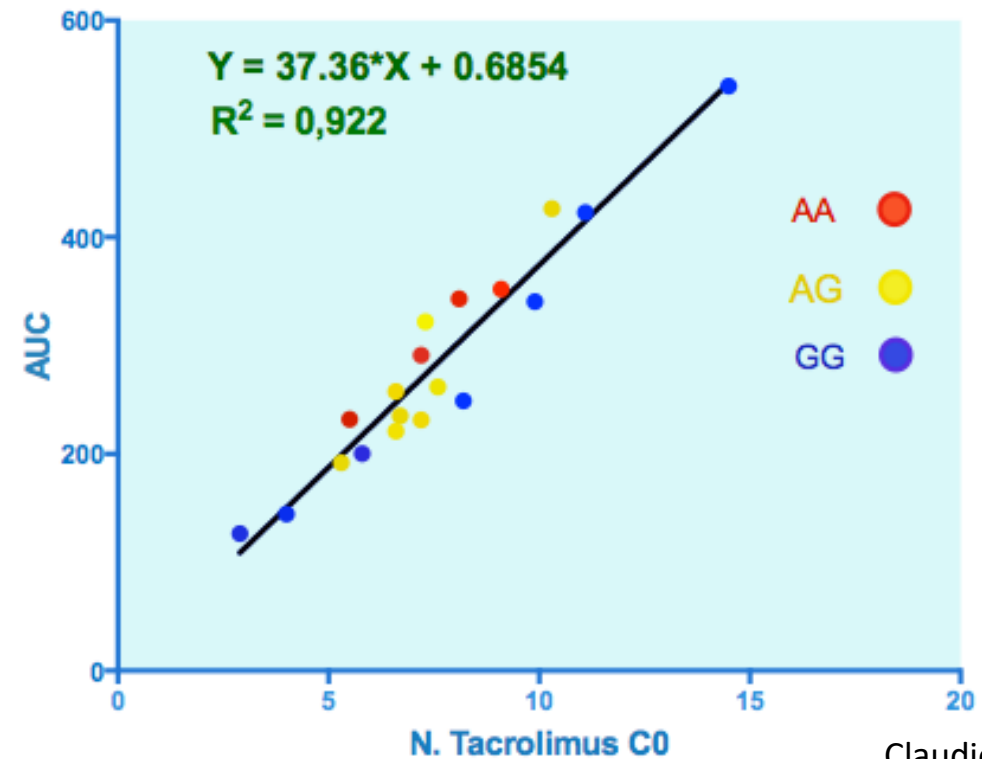
# Resultados:

- 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**





# 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.
- El genotipo GG tiene variabilidad mayor en dosis.
- 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 GEMINIi financiado por el Fondo de Innovación para la Competividad (FIC) del Gobierno Regional de los Ríos y su Consejo Regional.