



---

## **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

### **Programa Universitario de Investigación Interdisciplinario en Salud**

Proyecto:

“Influencia de polimorfismos CYP3A5 sobre el monitoreo farmacocinético de Tacrolimus en pacientes adultos receptores de trasplante renal en Guatemala”

Partida presupuestal No. 4.8.63.1.92

#### **Informe Final**

Unidad Académica Avaladora: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas IIQB

Coordinador del Proyecto: Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos

Guatemala, 19 de noviembre de 2024.



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### **Autoridades de la Dirección General de Investigación**

Dra. Alice Burgos Paniagua  
Directora General de Investigación

MARN Ing. Agr. Julio Rufino Salazar  
Coordinador General de Programas

Mtra. Sucelly Orozco de Morales  
Coordinador(a) del Programa Universitario de Investigación

### **Autores**

Lesly Yanira Xajil Ramos, 20160165  
Karla Odett Escobar Castro, 20020052  
Olga Beatriz Sandoval Ochoa, 20220651  
Adolfo Cesar Santizo Estrada, 20240666  
Amy Kateleen Aldana de la Cruz, 20220986

### **Colaboradores:**

Rodrigo José Vargas Rosales, BIOFARN/UNIFARMAGEN  
Andrea Mariela Ruano Toledo, UNIFARMAGEN

El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada con recursos del Fondo de Investigación de la Digi de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través de la partida presupuestaria número: 4.8.63.1.92 en el Programa Universitario de Investigación Interdisciplinario en Salud.

Los autores son responsables del contenido, de las condiciones éticas y legales de la investigación desarrollada.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Índice general

<b>Índice general</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	5
<b>Palabras clave</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>Keywords</b> .....	6
<b>1. Introducción</b> .....	7
<b>2. Contexto de la investigación</b> .....	8
<b>3. Revisión de literatura</b> .....	8
<b>4. Planteamiento del problema</b> .....	21
<b>5. Objetivos</b> .....	22
<b>6. Hipótesis (si aplica)</b> .....	23
<b>7. Método</b> .....	23
7.1. Tipo de investigación.....	23
7.2. Enfoque y alcance de la investigación. ....	23
7.3. Diseño de la investigación. ....	23
7.4. Población, muestra y muestreo. ....	24
7.5. Técnicas.....	27
7.6. Resumen de las variables o unidades de análisis .....	30
7.7. Procesamiento y análisis de la información. ....	32
<b>8 Aspectos éticos y legales</b> .....	33
<b>9 Resultados y discusión</b> .....	33
<b>10 Propiedad intelectual</b> .....	46
<b>11 Beneficiarios directos e indirectos</b> .....	46
<b>12 Estrategia de divulgación y difusión de los resultados</b> .....	47
<b>13 Contribución a las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND)</b> .....	48
<b>14 Contribución al desarrollo de iniciativas de ley</b> .....	49
<b>15 Vinculación</b> .....	49



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

<b>16</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>50</b>
<b>17</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>51</b>
	<b>Referencias.....</b>	<b>52</b>
	<b>Apéndice.....</b>	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
	<b>Declaración del coordinador (a) del proyecto de investigación.....</b>	<b>57</b>
	<b>Aval del director (a) del instituto, centro, unidad o departamento de investigación o coordinador de investigación del centro regional universitario .....</b>	<b>64</b>
	<b>Aprobación de la Dirección General de Investigación.....</b>	<b>65</b>



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Resumen

Tacrolimus es uno de los principales fármacos inmunosupresores utilizados en pacientes postrasplante renal. Este medicamento presenta una estrecha ventana terapéutica y se conoce que variantes en el gen CYP3A5 están asociados con la expresión o no expresión de la enzima CYP3A5 que constituye la principal vía metabólica de tacrolimus. Considerando que la frecuencia de estas variantes presenta una importante variabilidad geográfica y étnica, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de las variantes alélicas de CYP3A5 en pacientes adultos guatemaltecos, y analizar su influencia sobre parámetros utilizados para el monitoreo farmacocinético de rutina con Tacrolimus. La asociación entre los genotipos CYP3A5 y los parámetros farmacocinéticos se analizó mediante un análisis ANOVA. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: Expresores (CYP3A5 \*1/\*1 y \*1/\*3) y No Expresores (CYP3A5 \*3/\*3). Se incluyeron 50 pacientes de ambos sexos determinándose una alta frecuencia de portadores de genotipos asociados a la no expresión de CYP3A5 (74.0%) y una menor frecuencia de portadores de genotipo asociado a la expresión (26.0%). Se demostró la existencia de diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos analizados al ser comparados de acuerdo con la expresión enzimática de CYP3A5 en relación con los genotipos. Esto permitió establecer de forma importante la influencia de las variantes alélicas de CYP3A5 en la respuesta terapéutica a tacrolimus como terapia inmunosupresora en la población guatemalteca y la necesidad de considerar el estado genotípico del paciente para establecer la dosis de tacrolimus, sobre todo en pacientes que inician tratamiento inmunosupresor.

### Palabras clave:

1. Farmacocinética	2. Trasplante de riñón	3. Tacrolimus	4. Inmunosupresión	5. CYP3A5
--------------------	------------------------	---------------	--------------------	-----------



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Abstract

Tacrolimus is one of the main immunosuppressive drugs used in post-kidney transplant patients. This medication has a narrow therapeutic window and it is known that variants in the CYP3A5 gene are associated with the expression or non-expression of the CYP3A5 enzyme, which constitutes the main metabolic pathway of tacrolimus. Considering that the frequency of these variants presents significant geographic and ethnic variability, the objective of this study was to determine the frequency of CYP3A5 allelic variants in Guatemalan adult patients, and to analyze their influence on parameters used for routine pharmacokinetic monitoring with Tacrolimus. . The association between CYP3A5 genotypes and pharmacokinetic parameters was analyzed using ANOVA analysis. Patients were classified into two groups: Expressors (CYP3A5 \*1/\*1 and \*1/\*3) and Non-Expressors (CYP3A5 \*3/\*3). 50 patients of both sexes were included, determining a high frequency of carriers of genotypes associated with non-expression of CYP3A5 (74.0%) and a lower frequency of carriers of genotype associated with expression (26.0%). The existence of significant differences between the pharmacokinetic parameters analyzed was demonstrated when compared according to the enzymatic expression of CYP3A5 in relation to the genotypes. This allowed us to establish in an important way the influence of CYP3A5 allelic variants on the therapeutic response to tacrolimus as immunosuppressive therapy in the Guatemalan population and the need to consider the genotypic status of the patient to establish the dose of tacrolimus, especially in patients who start immunosuppressive treatment.

**Keywords:** Tacrolimus, pharmacokinetics, CYP3A5, immunosuppression, kidney transplant.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 1. Introducción

Es conocido que existen diferencias genéticas poblacionales que definen asociaciones importantes tanto al riesgo de ciertas enfermedades como a las diferencias en la respuesta a los tratamientos farmacológicos. También es conocido que la variación intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos en los pacientes es multifactorial, considerándose distintas variables genéticas y clínicas, tales como el sexo, la edad y el estado nutricional (Galaviz-Hernández et al., 2020) .

Generar conocimiento que permita a la aplicación clínica del genotipo de CYP3A5 en la decisión terapéutica de pacientes complementado con el conocimiento de la asociación de otras variables clínicas, es de gran importancia para la optimización de la terapia inmunosupresora con tacrolimus al considerar su estrecha ventana terapéutica y la conocida variabilidad interétnica (Muller et al., 2020). Para lograr este objetivo, es necesario conocer el comportamiento genético en las poblaciones, por lo que este estudio pretende determinar la influencia de las variantes alélicas del gen codificante de CYP3A5 en pacientes adultos receptores de trasplante renal sobre el monitoreo farmacocinético de tacrolimus en distintos parámetros que hacen evidente la influencia sobre la biodisponibilidad del medicamento (Krall et al., 2021). Es de gran importancia el aporte de datos que a futuro permitan optimizar la terapia en la población que puede beneficiarse de un trasplante renal, disminuyendo los riesgos de rechazo del órgano, mejorando su acceso y disminuyendo los costos asociados al abordaje integral de esta necesidad en salud en Guatemala, por lo que en este estudio analizó la influencia de variantes de nucleótido simple de CYP3A5 (CYP3A5\*1 y CYP3A5 \*3) en los parámetros farmacocinéticos de Tacrolimus en pacientes adultos guatemaltecos receptores de trasplante de riñón en Guatemala.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 2. Contexto de la investigación

#### **Delimitación en tiempo:**

El proyecto se ejecutó en un período de 11 meses, comenzando en febrero 2024 y culminando con la etapa experimental en noviembre 2024. La recolección de muestras y datos clínicos y farmacocinéticos se llevó a cabo entre marzo junio 2024. El análisis de muestras se realizó durante un aproximado de 4 meses, de junio a septiembre 2024. Posteriormente se realizó el análisis de resultados y la elaboración del informe final, con los manuscritos científicos correspondientes para su posterior publicación y demás actividades de difusión y divulgación.

#### **Delimitación espacial:**

El proyecto incluyó pacientes adultos guatemaltecos, atendidos en el departamento de Nefrología y la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios, ubicado en la Ciudad de Guatemala. El análisis de muestras, determinación de variantes alélicas de CYP3A5 y niveles plasmáticos de tacrolimus se realizó en el Laboratorio de Inmunogenética del Departamento de Nefrología e Inmunología de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala en colaboración con la Unidad de Investigaciones en Farmacogenómica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

### 3. Revisión de literatura

#### **Enfermedad Renal Crónica**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), es una afección que implica la pérdida irreversible y progresiva de las funciones renales. Dentro de las causas y factores de riesgo de esta enfermedad se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes, antecedentes familiares y étnicos (Quijada Ruelas et al., 2020). Se conoce que la progresión a Enfermedad Renal



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

Crónica Terminal (ERTC) se asocia a factores como: etapa avanzada de ERC al diagnóstico y la presencia de enfermedad glomerular (Cerón et al., 2014). La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) establece una clasificación en cinco grados para evaluar, clasificar y estratificar la ERC. Esta clasificación detalla de forma secuencial las afecciones comunes asociadas a la evolución de la enfermedad, facilitando un manejo oportuno de la siguiente manera:

**Grado 1:** Filtración glomerular (FG) > 90 mL/min. Representa daño en la función renal con filtración glomerular compensada, caracterizada por una etapa de hiperfiltración.

**Grado 2:** FG 60 - 90 mL/min. En esta etapa surgen las primeras alteraciones subclínicas en el metabolismo de fósforo y calcio. La homeostasis fosfocálcica, que depende de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D, comienza a presentar cambios, afectando las funciones renales, intestinales y de los huesos. Estos cambios incluyen: Aumento del fósforo intracelular, secundario a la disminución de la filtración glomerular, reducción en la hidroxilación renal de la vitamina D consecuencia de pérdida de masa renal efectiva, con bajos niveles de calcio (hipocalcemia), e hiperparatiroidismo secundario.

**Grado 3:** FG 30-60 mL/min. En esta etapa, los niveles de hormona paratiroidea plasmática manifiestan. Las alteraciones previas aumentan, afectando la absorción intestinal de calcio y la excreción renal de fosfato. Se observa además signos iniciales de hiperfosfemia.

**Grado 4:** FG 15-30 mL/min. Se manifiestan todas las alteraciones bioquímicas y clínicas características de la ERC tales como: alteración irreversible del metabolismo mineral óseo, anemia agravada, resistencia periférica a la actividad de ciertas hormonas (cómo la hormona del crecimiento). También se presentan en la fase final de esta etapa , algunos trastornos como la acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos y compromiso cardiovascular, incluyendo hipertensión arterial y osteodistrofia renal.

**Grado 5:** FG < 15 mL/min. Este grado se caracteriza por un deterioro crítico de la función renal, requiriendo terapia de sustitución renal que busca corregir el desbalance metabólico y conservar la vida del paciente y se denomina como Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERTC) como tal (Cano Sch et al., 2012; Gorostidi et al., 2014).



## **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

### **Manejo de la Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERTC) en Guatemala**

El trasplante renal se considera el tratamiento óptimo para para pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), ya que proporciona una calidad de vida superior en comparación con otras terapias de reemplazo renal, como la diálisis y la hemodiálisis. Además, a largo plazo, el trasplante renal suele implicar menores costos y ofrece mejores tasas de supervivencia, independientemente del grupo de edad de los pacientes. Se describe hasta 95% de supervivencia del injerto a 5 años del trasplante, mientras que los pacientes sometidos a procedimientos dialíticos presentan una supervivencia mayor o igual al 80% (Riva et al., 2013).

### **Trasplante Renal en Guatemala**

Existen estudios que muestran que en países como Guatemala y México sólo entre el 40 y el 60% de la población tiene acceso a diálisis y a un trasplante renal (Valdez-Ortiz et al., 2018). Un estudio reciente que caracterizó la Enfermedad Renal Crónica en Guatemala demostró que, de 432 pacientes documentados con IRC, 193 padecían de ERC en estadio 5 (ESRD) y que la mayoría de ellos recibían tratamiento de diálisis peritoneal (40,4%), seguido de hemodiálisis (26,4%), trasplante renal (12,4%) y el resto recibía terapia distinta al reemplazo (terapia de mantenimiento, 17,6%) (Cerón et al., 2014).

En Guatemala, el Departamento de Nefrología y la Unidad de Trasplante Renal del Hospital San Juan de Dios realizó el primer trasplante renal en 1993, dentro del programa fundado en 1989 por Manuel Toledo Solares, a la fecha se han realizado más de 700 trasplante renales entre trasplantes de donador vivo y trasplante de donador cadavérico (Escobar Castro & Caceres, 2021).



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Tratamiento de inmunosupresión postrasplante renal

El abordaje de inmunosupresión postrasplante tiene como objetivo principal prevenir el rechazo del órgano trasplantado. Para ello, se emplea una combinación de medicamentos que actúan sobre diferentes vías inmunitarias, garantizando así un control más eficaz de la actividad del sistema inmune. Con este medicamento se busca obtener el mayor grado de inmunosupresión, sin dejar de lado la vigilancia de la toxicidad y otros efectos adversos, especialmente el desarrollo de tumores y de infecciones debido a la modificación de la respuesta inmune habitual (Vecchia Genvigir et al., 2019).

El tratamiento inmunosupresor óptimo consiste en una terapia inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales, orientada a evitar el rechazo temprano y a reducir las dosis de otros fármacos inmunosupresores (especialmente anticalcineurínicos); y una terapia de mantenimiento inmunosupresora con tres fármacos: un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina A), un inhibidor de la síntesis de purinas (micofenolato mofetilo) y esteroides (Provenzani et al., 2013).

En el Departamento de Nefrología y trasplante renal del Hospital General San Juan de Dios, la terapia inmunosupresora se inicia con Basiliximab como terapia inductora, posteriormente se continúa con basa en dos esquemas: Tacrolimus a dosis de 0.1 mg/Kg en combinación con micofenolato a dosis de mantenimiento de 1000 a 1200 mg /mt<sup>2</sup> ó, Tacrolimus a dosis de 0.1 mg/Kg en combinación con azatioprina y un esteroide. En algunos casos puede administrarse una terapia combinada con Tacrolimus y un inhibidor de mTor (Everolimus o Sirolimus). También se implementan estrategias diseñadas para mejorar la adherencia y optimizar la respuesta farmacológica. Esta terapia representa un alto costo consto de mantenimiento para el sistema de salud en Guatemala (más de Q200,000.00 por año/paciente) (Cerón et al., 2014) por lo que la optimización de la terapia es de suma importancia en varios aspectos, tanto clínicos como económicos.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Tacrolimus

El tacrolimus es el principal medicamento utilizado en el manejo de la inmunosupresión postrasplante, tal como el trasplante renal, debido a su alta eficacia. Sin embargo, tacrolimus presenta una estrecha ventana terapéutica, lo que exige un manejo cuidadoso para ajustar la dosis y mantener niveles plasmáticos óptimos (Yu et al., 2018). Este medicamento actúa uniéndose a una proteína intracelular llamada FKBP-12 (FK Binding Protein-12), formando un complejo FKBP-Tacrolimus y calcio. Este complejo inhibe selectivamente la calcineurina, una enzima que, en condiciones normales, funciona como fosfatasa de ciertas proteínas nucleares, como NFAT (Factor Nuclear de Linfocitos T Activados). En ausencia de inhibición, NFAT desfosforilado atraviesa la membrana nuclear, promoviendo la expresión de genes clave en la activación de las células T, incluidos los genes de la interleucina 2 (IL-2), su receptor, el interferón gamma (IFN- $\alpha$ ), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y los protooncogenes H-ras y c-myc. El tacrolimus, al inhibir la calcineurina, evita esta cascada de activación, mientras simultáneamente promueve la actividad del factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), que también inhibe a IL-2. Este doble mecanismo reduce tanto la proliferación de linfocitos T citotóxicos como la producción de citocinas, contribuyendo a una potente supresión de la respuesta inmunitaria. También provoca el desarrollo de fibrosis intersticial, siendo la principal causa de nefrotoxicidad relacionada con los inhibidores de la calcineurina (Prytuła & van Gelder, 2019).

El grado de inhibición de la calcineurina y de la producción de IL-2 refleja el equilibrio entre una inmunosupresión adecuada, excesiva o insuficiente. Diversos factores contribuyen a la gran variabilidad en respuesta farmacológica a tacrolimus, tanto a nivel interpaciente (factores como peso, edad, medicación concomitante, variantes alélicas del gen CYP3A5) como intrapaciente (factores como adherencia terapéutica deficiente, dieta, interacciones medicamentosas, episodios de diarrea o el uso intercambiable de formulaciones genéricas).



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

Estos aspectos destacan la necesidad de un monitoreo individualizado para garantizar una terapia eficaz y segura con un favorable resultado clínico (Prytuła & van Gelder, 2019).

#### **El citocromo P450 en el metabolismo de Tacrolimus: Enzima CYP3A5**

El citocromo P450 (CYP450) es una hemoproteína clave en el metabolismo de numerosos compuestos. Este complejo sistema enzimático, altamente efectivo en el hígado, desempeña un papel fundamental en la biotransformación de sustancias tanto exógenas (cómo fármacos, pesticidas y procarcinogénicos) cómo endógenas (incluyendo colesterol, ácidos biliares, hormonas esteroideas y ácidos grasos). Este complejo se encuentra ubicado en la mitocondria y en diversos tipos de membranas celulares (Prytuła & van Gelder, 2019).

Entre los múltiples miembros del CYP450 se consideran varias enzimas que pertenecen a las familias CYP2 y CYP3, las cuales tienen una gran importancia en el metabolismo de los fármacos (César Rodríguez González et al., 2014). Se han descrito cuatro isoenzimas CYP3A diferentes en humanos: CYP3A-4, CYP3A-5, CYP3A-7 y CYP3A-3. CYP3A-5 está presente en el hígado, pero, además, también está presente en la próstata y el riñón. Se conoce que CYP3A7 es predominante en los recién nacidos, pero se convierte en regulado a la baja poco después del nacimiento y CYP3A-3 es el menos estudiado. En el caso de tacrolimus, la presencia de CYP3A-4 y CYP3A-5 en la mucosa intestinal y en las células hepáticas contribuye a un efecto de primer paso a medida que se metabolizan las moléculas del fármaco antes de llegar a la circulación sistémica (L. Chen & Prasad, 2018).

El tacrolimus es metabolizado por sistemas enzimáticos microsomales del citocromo P-450 3A (CYP3A4 y CYP3A5) encontrados en el tracto gastrointestinal y en el hígado. La dosis de tacrolimus necesaria para alcanzar niveles terapéuticos óptimos depende del tipo de polimorfismo en la enzima CYP3A5 que el paciente exprese. Los pacientes que expresen la enzima requerirán dosis mayores y quienes la expresen en menor medida pueden requerir dosis menores. El monitoreo terapéutico del tacrolimus se realiza determinando las



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

concentraciones séricas mínimas (niveles en valle). Varios estudios han demostrado una adecuada correlación entre la concentración en sangre y el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo, y que además esta correlación puede mejorar al utilizar diferentes tiempos de muestreo. Es importante mencionar que la monitorización farmacocinética no refleja la actividad biológica del fármaco precisamente (Guadarrama-Díaz et al., 2013).

Tomando como referencia la alta variabilidad farmacocinética de tacrolimus y su conocido estrecho margen terapéutico, es fundamental realizar un monitoreo continuo de las dosis durante las primeras semanas posteriores al trasplante. Esto permite alcanzar concentraciones sanguíneas óptimas, evitando tanto el rechazo del órgano (por niveles insuficientes) como la nefrotoxicidad (por niveles excesivos). Aunque tacrolimus se absorbe muy bien a nivel intestinal, posee baja biodisponibilidad oral; aproximadamente solo el 25 % de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. La concentración máxima a nivel sanguíneo se alcanza entre una y tres horas tras de la administración oral. El tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas posteriores al trasplante, ya sea en dos dosis diarias o en una única dosis al día, en el caso de la formulación de liberación prolongada. Sin embargo, las pautas de administración, las dosis y su combinación con otros inmunosupresores pueden variar según el protocolo clínico y características del paciente. El tacrolimus es metabolizado principalmente en el hígado, y sus metabolitos se excretan a través de la orina y las heces. En el intestino, tacrolimus actúa como sustrato de la Glicoproteína-P (PgP) o MDR-1 (Multidrug Resistance-1), que es codificada por el gen ABCB1. Esta proteína se encuentra en la membrana de los enterocitos y regula el paso de sustancias desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular a través de un mecanismo dependiente de adenosín trifosfato (ATP) (Provenzani et al., 2013). El estrecho margen terapéutico y la alta variabilidad farmacodinámica y farmacocinética entre individuos hacen totalmente necesario medir los niveles plasmáticos de tacrolimus y sus metabolitos para ajustar la dosis por paciente, hasta alcanzar una concentración plasmática adecuada (Yu et al., 2018).

El monitoreo de los niveles plasmáticos de tacrolimus en tiempo cero (valle) es muy importante durante los primeros días post trasplante, buscando alcanzar valores de niveles



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

plasmáticos totales entre los 5 y 20 ng/mL durante las primeras semanas postrasplante, y entre 3 y 12 ng/mL posteriormente. Además, este monitoreo y ajuste de dosis debe realizarse cuando se realicen cambios en el esquema inmunosupresor, en su forma farmacéutica, o cuando existe tratamiento concomitante con fármacos que pudieran interaccionar con su absorción, metabolismo (clopidogrel y simvastatina), o eliminación, o cuando exista sospecha de nefrotoxicidad (Tavira et al., 2014).

De acuerdo a la evaluación clínico del paciente se recomienda evaluar el ajuste de dosis que permita la exposición farmacológica del paciente dentro de la ventana terapéutica de tacrolimus, mejorando la probabilidad de alcanzar la eficacia inmunosupresora y disminuyendo el riesgo de reacciones adversas. Esto se puede lograr con una eficiente intervención en seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia (Riva et al., 2013) que se verían muy bien reforzadas con pruebas farmacogenéticas, específicamente la determinación del fenotipo metabolizador para CYP3A5, principal vía de metabolismo de tacrolimus.

#### **Farmacogenética de Tacrolimus**

El manejo óptimo de la inmunosupresión postrasplante renal necesita lograr un exitoso equilibrio entre la eficacia y la seguridad. Para la mayoría de los fármacos cada paciente recibe una dosis inicial en función de variables como el peso y la edad, sin embargo, se debe considerar su estrecha ventana terapéutica y la conocida variabilidad interétnica (Muller et al., 2020).

La variación en los genes (mutaciones y polimorfismos) que codifican la expresión de proteínas implicadas en la metabolización de los fármacos puede ser condicionante de la concentración sanguínea del principio farmacológicamente activo (Hannachi et al., 2021).

Es conocido que variantes en los genes que codifican las enzimas implicadas en el metabolismo hepático de tacrolimus se ven asociadas a retrasos significativos en alcanzar las concentraciones sanguíneas objetivo y que esto puede predisponer a los receptores de riñón



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

trasplantado al rechazo agudo del órgano, sobre todo cuando se presentan concentraciones más bajas de tacrolimus en las primeras etapas después del trasplante (Yanik et al., 2019).

Se conoce que el factor más influyente sobre la variabilidad interindividual en las dosis de tacrolimus es la actividad de la enzima CYP3A5. Se han identificado hasta 9 alelos diferentes del gen CYP3A5, que confieren distinta actividad a la enzima CYP3A5 dependiendo de los alelos presentes en el individuo, lo que define su fenotipo metabolizador (Birdwell et al., 2015). De todos los polimorfismos del gen codificante de CYP3A5, un cambio de un solo nucleótido (SNP), conocido como CYP3A5\*3 (SNP rs776746), es el principal regulador de la dosis óptima de tacrolimus (Birdwell et al., 2015). Se conoce que las variantes CYP3A5\*1 y \*3 ocurren con más frecuencia, son las más estudiadas y la distribución de los alelos dentro de la población difiere dependiendo de etnia (Thervet et al., 2010). Esta variante está localizada en el intrón 3 del gen CYP3A5 y altera el procesamiento del pre-ARNm, impidiendo una correcta unión entre los exones 3 y 4. Como consecuencia, el ARNm generado contiene una secuencia alterada que lo vuelve inestable, lo que lleva a su degradación por parte de la célula y, en última instancia, a la interrupción de la síntesis de la proteína. De esta manera, los portadores de dos copias (homocigotos) del alelo CYP3A5\*3 carecen de la proteína (no expresores), al contrario de los portadores de al menos una copia del alelo normal (designado como CYP3A5\*1) quienes si expresan la proteína (Yanik et al., 2019).

En síntesis, identificar e interpretar la variante CYP3A5\*3 permite clasificar a los pacientes en diferentes fenotipos metabólicos: metabolizador lento (homocigotos CYP3A5\*3/\*3), metabolizador intermedio o metabolizador rápido (heterocigotos CYP3A5\*1/\*3 y homocigotos CYP3A5\*1/\*1, respectivamente) según los diplotipos presentes. Los pacientes con un fenotipo metabolizador rápido requerirán las dosis mas elevadas para alcanzar los niveles terapéuticos de tacrolimus. Otras variantes génicas podrían estar implicadas en la metabolización del tacrolimus, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha no son tan concluyentes como los del CYP3A5\*3, que representa especial interés (Birdwell et al., 2015).



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

Las diferentes frecuencias de las variantes de CYP3A5 entre grupos poblacionales podrían explicar las diferencias en las dosis necesarias para alcanzar niveles plasmáticos óptimos entre distintas poblaciones. Esto se ha documentado en estudios previos, por ejemplo, es necesario un mayor requerimiento de dosis por peso en la población africana, mientras que aproximadamente 80 % de los caucásicos son portadores de un fenotipo metabolizador lento, la mayoría de los pacientes africanos son portadores del genotipo homocigoto CYP3A5\*1\*1, correspondiente a metabolizadores rápidos. Estas diferencias genéticas podrían también explicar el mayor riesgo de rechazo y nefrotoxicidad entre los pacientes afroamericanos (Muller et al., 2020). Los sujetos CYP3A5 metabolizadores lentos (80 % de los caucásicos) requieren las dosis más bajas. La tabla 3 muestra la distribución de alelos de CYP3A5 en distintas poblaciones, notándose especial diferencia entre los grupos caucásicos y africano como se mencionó anteriormente (Chen & Prasad, 2018). Se conoce, según la base de datos PharmGKB ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)), que las variantes más frecuentes en población latinoamericana son CYP3A5\*1(0.17) y CYP3A5\*3(0.77), estimándose en 0.77, encontrándose con más frecuencia individuos portadores de fenotipos metabolizadores pobres (\*3/\*3) (Birdwell et al., 2015; Lamba et al., 2012).

Es evidente que los polimorfismos de CYP3A5 han apuntado a alteraciones en el metabolismo de tacrolimus según la etnia y genotipo poblacional, especialmente los alelos \*1 y \*3 (Bezerra et al., 2020). Por otro parte, se han descrito recientemente algunas variantes alélicas que podrían afectar al metabolismo del tacrolimus, tales como el polimorfismo CYP3A4\*22 (Min et al., 2010a).

También se conoce la relación en que la mayoría de los portadores del alelo CYP3A4\*22 son a su vez homocigotos para el alelo CYP3A5\*3, por lo que resulta difícil cuantificar su efecto en los pacientes metabolizadores rápidos para CYP3A5, por lo que se considera de mayor valor, la determinación del alelo CYP3A5\*3 (Tavira et al., 2014). En general, existe fuerte evidencia que las correcciones de dosis de tacrolimus son de 1,5 a 2 veces mayor en pacientes con trasplante de riñón con genotipos CYP3A5 \* 3 / \* 3 en comparación con pacientes con genotipos CYP3A5 \* 1 / \* 1 o \* 1 / \* 3 durante las primeras dos a cuatro semanas después del trasplante, a los seis meses y durante el primer año postrasplante (Birdwell et al., 2015).



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Farmacocinética de Tacrolimus

Tacrolimus es metabolizado por las enzimas microsomales del citocromo P-450 3A (CYP3A-4 y CYP3A-5) presentes tanto en el hígado como en el tracto gastrointestinal como en el hígado. La dosis necesaria para alcanzar niveles terapéuticos varía según el polimorfismo de la enzima CYP3A5, siendo mayores en los pacientes que expresan esta enzima. El monitoreo terapéutico y farmacocinético de tacrolimus se basa en medir las concentraciones mínimas del medicamento (nivel valle). No obstante, este enfoque ha sido cuestionado debido a casos en los que, a pesar de encontrarse dentro del rango aceptable, se ha observado episodios de rechazo o toxicidad. Diversos estudios han demostrado una adecuada correlación entre la concentración en sangre y el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática contra tiempo, y que dicha correlación puede mejorar mediante el uso de diferentes tiempos de muestreo (Krall et al., 2021).

Es conocido que la variación farmacocinética de tacrolimus que determina la variabilidad a la respuesta terapéutica es multifactorial. En cuanto al factor genético, el polimorfismo CYP3A5\*3 (SNP rs776746), que consta de un cambio en un solo nucleótido de la secuencia del gen, es el principal regulador de la dosis óptima de tacrolimus. Se conoce que las variantes CYP3A5 \* 1 y \* 3 ocurren con más frecuencia, son las más estudiadas y la distribución de los alelos dentro de la población difiere dependiendo de la etnia (L. Chen & Prasad, 2018). En resumen, la determinación de CYP3A5\*3 permitiría clasificar a cada paciente en un fenotipo metabolizador lento (homocigotos CYP3A5\*3\*3), metabolizador intermedio o metabolizador rápido (heterocigotos CYP3A5\*1\*3 y homocigotos CYP3A5\*1\*1, respectivamente) dependiendo de los genotipos expresados (X. Chen et al., 2020). Actualmente, la mayoría de estudios realizados se han llevado a cabo en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas, con lo que ha sido posible su comparación y comprobación de la variabilidad en la genética de poblaciones, aunque se esperaría que la población adulta guatemalteca comparte similitudes con el resto de la población latinoamericana (Reséndiz-Galván et al., 2019).



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

En relación al estudio de las variantes alélicas de CYP3A5 y su aplicación clínica, en 2010 se realizó un estudio con 236 pacientes con trasplante de riñón en dos grupos: 120 pacientes (grupo de dosis control) recibieron 0.2 mg/kg/día y 116 pacientes (grupo de dosis adaptada) una dosis según el genotipo CYP3A5: 0.15 mg/kg/día (homocigotos CYP3A5\*3/\*3) y 0.30 mg/kg/día (portadores de CYP3A5\*1). Los pacientes comenzaron a recibir tacrolimus a partir del séptimo día posterior al trasplante, manteniéndose bajo terapia de inducción con basiliximab o con globulina antitimocítica durante esa semana (Thervet et al., 2010).

Se compararon ambos grupos según los niveles plasmáticos de tacrolimus (en el rango de 10-15 ng/mL) tras seis dosis del medicamento por vía oral, se identificó además el tiempo en días necesario para alcanzar el rango y el número de ajustes de dosis hasta alcanzar el rango, entre otras variables. El estudio concluyó de forma favorable, que luego de tres días de tratamiento con tacrolimus había un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaban el valor plasmático óptimo (43,2 % frente a 29,1 %; P = 0,03) en el grupo de dosis adaptada de acuerdo al genotipo metabolizador, y que estos pacientes también necesitaron menos modificaciones de la dosis (Thervet et al., 2010).

En 2015, la Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) publicó la guía clínica para dosificación de tacrolimus a partir de CYP3A5 incluyendo además de las indicaciones terapéuticas, también datos sobre las frecuencias de variantes alélicas de este gen encontradas a nivel mundial (Birdwell et al., 2015). A partir de esto, otros estudios han abordado la aplicación clínica y beneficio de la farmacogenética en la terapia de inmunosupresión en pacientes con trasplante no solo renal si no de diversos órganos o tejidos. Por ejemplo, en 2019 se publicaron los resultados de un estudio que evaluó como el genotipo CYP3A5 afecta el tiempo hasta el nivel terapéutico de tacrolimus en pacientes pediátricos con trasplante renal. El estudio de cohorte incluyó a 55 (56%) personas que expresaron y 43 (44%) que no expresaron el alelo CYP3A5 \* 1. Los expresadores tuvieron un tiempo significativamente más largo para lograr una concentración terapéutica constante de TAC que los no expresadores. Además, los expresores mostraron una tendencia a una mayor incidencia de rechazo temprano del órgano trasplantado (Yanik et al., 2019).



---

### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

Además de los factores genéticos de los pacientes, estudios anteriores han aportado fuerte evidencia de que algunas características demográficas de los pacientes, tales como la edad, el sexo y el índice de masa corporal pueden afectar metabolismo del tacrolimus. Se ha demostrado una correlación significativa entre las proporciones de concentración plasmática ajustada por dosis (TAC Co-D), con los genotipos de CYP3A5, el sexo y la edad (Ghafari et al., 2019).

Un estudio reciente desarrollado en Chile demostró interesantes resultados sobre la influencia del genotipo CYP3A5 sobre distintos parámetros de monitoreo farmacocinético de tacrolimus demostrando la importancia del conocimiento y aplicación de esta información en las poblaciones, sobre todo la población latinoamericana (Krall et al., 2021). Es por ello que se hace evidentemente importante el estudio de estas asociaciones relacionadas a la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus en pacientes adultos guatemaltecos, para obtener datos que permitan a futuro el diseño de propuestas clínicas de optimización de la terapia inmunosupresora con tacrolimus, tales como el desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales que permitan establecer dosis precisas del fármaco en los pacientes (Kirubakaran et al., 2020).



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 4. Planteamiento del problema

El trasplante renal constituye la terapia de reemplazo óptima para pacientes con enfermedad renal crónica terminal, ofreciendo mejor calidad de vida y menor costo a largo plazo para los sistemas de salud. Sin embargo, existe el reto de mantener el estado inmunológico en un equilibrio tal que permita, prevenir el rechazo del órgano injertado sin dejar de lado la vigilancia de la toxicidad y otros efectos adversos, especialmente el desarrollo de tumores y de infecciones debido a la modificación de la respuesta inmune habitual con el tratamiento inmunosupresor (Yu et al., 2018). Esto se logra con la terapia farmacológica de inmunosupresión adecuada, que en la actualidad se basa en el uso de inhibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus. Este fármaco inhibidor de la calcineurina posee una estrecha ventana terapéutica y una conocida variabilidad interindividual de respuesta terapéutica fuertemente ligada a factores genéticos, que directamente se relacionan con la etnicidad entre los grupos biogeográficos (Z. Lu et al., 2019). Debido a la conocida y amplia variabilidad genética en la respuesta a tacrolimus, la farmacogenómica permite predecir de acuerdo con diferencias en las frecuencias de los alelos del gen CYP3A5 entre grupos étnicos y puede explicar el mayor requerimiento de dosis o un mayor riesgo de rechazo y nefrotoxicidad. El conocimiento y aplicación clínica del fenotipo metabolizador podría reducir el número de ajustes de la dosis y el tiempo necesario para alcanzar la concentración sanguínea deseada (Montano-Loza et al., 2023). Actualmente, para mantener este equilibrio entre una inmunosupresión excesiva o deficiente, el monitoreo terapéutico del tacrolimus, se lleva a cabo determinando las concentraciones plasmáticas en tiempos específicos, ajustando la dosis hasta un valor sanguíneo dentro de un rango aceptable de manera empírica según criterio clínico. Sin embargo, existe amplia evidencia que tanto los niveles plasmáticos como otras variables farmacocinéticas, se ven afectada por múltiples factores distintos a los genéticos, tales como la edad, sexo, estado nutricional, interacciones medicamentosas, interacciones alimenticias o con plantas medicinales, entre otras (Ghafari et al., 2019). En este sentido, el conocimiento de esta información es de gran importancia para conocer los factores



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

que se asocian a la respuesta terapéutica a tacrolimus con el objetivo de proponer estrategias de optimización de la terapia actual a través de la farmacocinética y la farmacogenética como disciplinas complementarias que permiten evaluar la influencia de distintas variables sobre la biodisponibilidad de los medicamentos y por lo tanto su efecto terapéutico (Min et al., 2010).

## **5. Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la influencia de variantes alélicas CYP3A5\*1 y CYP3A5\*3 en la farmacocinética de Tacrolimus en pacientes adultos guatemaltecos receptores de trasplante renal

### **Objetivos específicos**

- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del gen de la enzima CYP3A5 en pacientes adultos guatemaltecos tratados con tacrolimus.
- Analizar la asociación entre las variantes genéticas de CYP3A5 y los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus (TAC-Co, TAC-D mg/kg, TAC-Co/D, AUC).
- Analizar la asociación entre variables como el sexo, edad y estado nutricional en los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus (TAC-Co, TAC-D mg/kg, TAC-Co/D, AUC).



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 6. Hipótesis (si aplica)

Existe asociación entre variables clínicas y polimorfismos genéticos de CYP3A5 sobre los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus en pacientes adultos con trasplante renal.

### 7. Método

#### 7.1. Tipo de investigación.

Investigación cuantitativa, descriptiva y transversal utilizando muestreo no probabilístico, a conveniencia. La muestra incluyó a la totalidad de pacientes nativos guatemaltecos mayores de edad con antecedente de trasplante renal y que son atendidos en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios, con establecimiento de terapia inmunosupresora con Tacrolimus en estado estacionario (por más de 6 meses de tratamiento).

#### 7.2. Enfoque y alcance de la investigación.

Investigación cuantitativa, descriptiva y transversal.

#### 7.3. Diseño de la investigación.

Se realizó una prueba de chi-cuadrado de Pearson y se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg para evaluar la frecuencia poblacional de los alelos y genotipos de CYP3A5. Se generaron diagramas de caja para visualizar la mediana y los rangos intercuartílicos para cada parámetro farmacocinético: concentración mínima (TAC-C0), dosis diaria normalizada por peso (TAC-D mg/kg), concentración plasmática normalizada por dosis (TAC-C0/D) (Figura 3) y AUC normalizada por requerimiento de dosis (AUC 0-12/ TAC-D).



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

La asociación entre los genotipos CYP3A5 y los parámetros farmacocinéticos se analizó mediante pruebas de normalidad y homogeneidad, seguidas de un análisis de varianza (ANOVA). Los pacientes se clasificaron en dos grupos: Expresores (CYP3A5 \*1/\*1 y \*1/\*3) y No Expresores (CYP3A5 \*3/\*3). Las variables dependientes: Concentración plasmática en tiempo cero (TAC-C0), dosis diaria normalizada por peso (TAC/D mg/kg), concentración plasmática normalizada por dosis (TAC-Co/TAC-D) y AUC normalizada por requerimiento de dosis (AUC 0-12/ TAC-D), se transformaron logarítmicamente para aproximarse a la normalidad de los residuales.

Para garantizar la validez de los análisis, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad residual de cada variable y la prueba de Levene para verificar la homogeneidad de las varianzas entre grupos. Tras la confirmación de estos supuestos, se aplicó un ANOVA unidireccional para determinar diferencias estadísticamente significativas en las variables farmacocinéticas entre los grupos de Expresores y No Expresores. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico R, versión 4.4.1, con un nivel de significancia del 95% ( $p < 0,05$ ) para todas las pruebas.

#### **7.4 Población, muestra y muestreo**

##### **Método de muestreo:**

Muestreo no probabilístico, a conveniencia.

##### **Tamaño de muestra:**

Se incluyeron 50 pacientes trasplantados renales adultos, de ambos sexos, atendidos en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios, con establecimiento de terapia inmunosupresora con tacrolimus en estado estacionario (por más de 6 meses de tratamiento) en frecuencia de administración cada 12 horas por vía oral.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### **Toma de muestras:**

Luego de obtener el consentimiento informado, se completó la ficha de recolección de datos con información del paciente, incluyendo variables clínicas, bioquímicas y demográficas. Las muestras se identificaron de forma anónima mediante iniciales y número correlativo, y se almacenaron bajo resguardo en el laboratorio de inmunología del Departamento de Nefrología y la Unidad de Trasplante Renal del Hospital General San Juan de Dios. El método de toma de muestra fue por extracción de sangre periférica incluyendo los siguientes pasos:

#### *Extracción de muestras de sangre periférica:*

1. Limpiar el área con un antiséptico (etanol al 70%) con un trozo de algodón humedecido.
2. Colocar banda elástica alrededor de la parte superior del brazo para aplicar presión en el área.
3. Se introduce la aguja estéril y de uso descartable en la vena y se recoge la sangre en un tubo estéril con anticoagulante EDTA. El tubo rotulado se almacena en un contenedor especial.
5. La banda elástica se retira del brazo y se retira la aguja y el sitio se cubre con un vendaje para detener el sangrado.

### **Almacenamiento y descarte de muestras:**

Las muestras serán extraídas y almacenadas en el Laboratorio de Inmunogenética del Departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios. Las muestras recolectadas recabadas y los productos de su procesamiento serán eliminadas después de su análisis de acuerdo con los procedimientos de descarte para muestras biológicas.



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Manejo de muestras y de información

Luego de la presentación del consentimiento informado al paciente, se completó una ficha de recolección de datos que incluye información del paciente: variables clínicas (edad, peso, talla, IMC, eGFR, tipo sanguíneo, etc), de diagnóstico (fecha de trasplante, tipo de donante, etc.) y del tratamiento farmacológico inmunosupresor: (Dosis (TAC-D), concentraciones plasmáticas (TAC-Co), áreas bajo la curva TAC-AUC, etc). Las muestras recolectadas de los pacientes se identificaron anónimamente, fueron analizadas y almacenadas en el Laboratorio Inmunogenética del departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios, en la Ciudad de Guatemala.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad (18 años) con antecedente de trasplante renal nativos guatemaltecos, atendidos en el departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios en la Ciudad de Guatemala, en tratamiento de inmunosupresión establecida con tacrolimus por más de 6 meses (estado estacionario).
- Pacientes que accedan participar de forma voluntaria en el estudio mediante presentación de consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

- Personas que decidieron no participar de forma voluntaria en el estudio o que no se encontraban en condiciones para proporcionar una muestra de sangre.
- Pacientes con historia clínica de trasplante de riñón que reciben tratamiento inmunosupresor distinto a tacrolimus o aquellos tratados con combinaciones con otro tipo de inmunosupresores.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 7.5 Técnicas

#### **Recolección de muestra y datos de pacientes:**

Se diseñó un instrumento de recolección de datos que registró información sobre el diagnóstico, el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, tratamiento farmacológico concomitante, datos clínicos y demográficos, (peso, talla, índice de masa corporal, edad, nivel de educación, tipo de inmunosupresión utilizada, adherencia percibida a la medicación, tipo de trasplante, meses postrasplante, origen étnico (autoinformado) y etiología de la enfermedad renal crónica. Esta información se obtuvo a través de una entrevista al paciente y la revisión de los expedientes clínicos. Toda la información se almacenó en una base de datos de uso confidencial y exclusivo de los investigadores.

#### **Método de análisis de muestras**

#### **Determinación de niveles plasmáticos de tacrolimus y AUC abreviada 0-12 h**

Se realizó una extracción de sangre periférica a los pacientes, en tres tiempos: Hora 0, hora 2 (C2) y hora 4 (C4) post administración de tacrolimus por vía oral. Para la determinación del área bajo la curva abreviada se utilizó la siguiente ecuación considerando 3 datos de niveles plasmáticos de tacrolimus y una frecuencia de cada 12 horas por vía oral:  $AUC_{0-12} \text{ (ng-h/ml)} = 16.2 + (C2 \times 2.4) + (C4 \times 5.9)$ . Para determinar los niveles plasmáticos de tacrolimus se utilizó el método automatizado de lectroquimioluminiscencia, con el instrumento Cobas de Laboratorios Roche. Se consideraron como valores aceptables en pacientes con terapia inmunosupresora a los 6 meses postrasplante, niveles plasmáticos a tiempo 0 entre los 4 a los 6 ng/ml y  $AUC_{0-12} \text{ h}$  de 80 a 100 ng-h/ml (Cheung et al., 2020).



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Determinación de variantes alélicas y genotípicas de CYP3A5:

La determinación de variantes alélicas CYP3A5\*1 y CYP3A5\*3 se realizará mediante Reacción en Cadena de la Polimerasas y detección de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (PCR-RFLP). El extracto de ADN se obtendrá utilizando el kit ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System (Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) incluye los siguientes reactivos: 12.5µl de mezcla para PCR GoTaq® Hot Start Colorless Master Mix (Promega), 0.6 µl de cada uno de los cebadores (10µM) (Inqaba Biotechnical Industries, SA) y 1.2 µl (<250ng) de ADN genómico, a un volumen final de 25µl de agua libre de nucleasas. La digestión enzimática se realizará mediante incubación con a temperatura constante 36°C, 16 h con enzima de restricción Sspl (Thermo Fisher Scientific) Los genotipos se identifican de acuerdo con el número de fragmentos presentes: Tres fragmentos de 168, 148 y 125 pb para el genotipo \*1/\*3, dos fragmentos de 168 y 125 pb para el genotipo \*3/\*3 y dos fragmentos de 148 y 125 pb para el genotipo \*1/\*1. Los fenotipos metabolizadores se determinarán de acuerdo con la presencia o ausencia de las variantes alélicas (CYP3A5\*1 y CYP3A5\*3) y los correspondientes genotipos de acuerdo a las guías de práctica clínica para tacrolimus de la Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (Birdwell et al., 2015) (Birdwell et al., 2015): Metabolizador extensivo (Expresor): CYP3A5 \*1/\*1, Metabolizador intermedio (Expresor): CYP3A5 \*1/\*3 y Metabolizador pobre (No Expresor): CYP3A5 \*3/\*3. (Muller et al., 2020).

### Materiales y equipo

Materiales y reactivos:	Equipo:
1. Tubos de 5mL con anticoagulante EDTA.	1. Termociclador
2. Jeringas de 5 mL	2. Fuente de poder
	3. Cámara de electroforesis



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

3. Kit de extracción de ADN ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System de Promega	4. Transiluminador con cámara fotográfica incorporada
4. Strips de 8 microtubos de 0.2 mL	5. Cuantificador de ácidos nucleicos
5. Microtubos de 0.2, 0.5 y 1.5mL	6. Campana de Flujo laminar vertical
6. Primers F y R (Cebadores)	7. Pipetas
7. Enzimas de restricción (SspI)	8. Refrigeradora
8. Hot Start ADN TaqPolimerasa	9. Centrífuga
9. dNTP's 400uM	10. Vórtex
10. Cloruro de Magnesio	11. Balanza
11. Agua ultrapurificada	
12. Agarosa grado molecular	
13. Buffer TBE y PBS	
14. RediLoad	
15. Marcadores moleculares de 50 y 100pb	
16. Micropipetas de diferentes capacidades	
17. Puntas para micropipetas 10, 100 y 1000 ul	
19. Alcohol 70%	
20. Colorante de ácidos nucleicos (SYBR Green)	
21. Agua ultrapura libre de nucleasas grado molecular	



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 7.6 Resumen de las variables o unidades de análisis

**Tabla 1.** Objetivos, variable, instrumentos y unidad de medida o cualificación utilizada en la investigación.

Objetivo específico	Variable	Instrumentos	Unidad de medida o cualificación
Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del gen de la enzima CYP3A5 en pacientes adultos guatemaltecos tratados con tacrolimus.	-Pacientes - Variantes alélicas -Genotipos	-Ficha de recolección de datos -Técnica molecular PCR-RFLP -Guías CPIC	-Pacientes: variable cuantitativa discreta (número de pacientes) - Variantes alélicas: Variable cualitativa (Presencia/usencia de variantes CYP3A5*1 y CYP3A5*3) - Genotipos: Variable cualitativa (Presencia de diplotipos CYP3A5, o Homocigoto silvestre: *1/*1, Heterocigoto: *1/*3, Homocigoto mutado:*3/*3).
Analizar la asociación entre las variantes genéticas de CYP3A5 y los parámetros	-Dosis de Tacrolimus -Dosis normalizadas por peso: TAC-D mg/kg	-Niveles plasmáticos de Tacrolimus -Área bajo la curva	Dosis de Tacrolimus: Variable numérica continua: mg/kg Dosis normalizadas



**Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

<p>farmacocinéticos de tacrolimus (TAC-Co, TAC-D mg/kg, TAC-Co/D, AUC).</p>	<p>-Concentración normalizada por dosis: TAC-Co/D Área bajo la curva en hora 12 normalizada por dosis: AUC0-12h/D</p>	<p>-Dosis utilizada por pacientes</p>	<p>por peso: Variable Cuantitativa continua TAC-D mg/kg Concentración normalizada por dosis: Variable Cuantitativa continua TACCo/D Área bajo la curva en hora 12 normalizada por dosis: Variable Cuantitativa continua AUC0-12h/D</p>
<p>Analizar la asociación entre variables como el sexo, edad y estado nutricional en los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus (TAC-Co, TAC-D mg/kg, TAC-Co/D, AUC).</p>	<p>-Edad -Sexo -Talla -Estado nutricional: Índice de Masa Corporal</p>	<p>-Ficha de recolección de datos -Historia Clínica -Antecedentes clínicos</p>	<p>-Edad: Variable numérica discreta, años -Sexo: Variable categórica (hombre/mujer) -Talla: Variable numérica, metros -IMC: Variable numérica continua, Kg/m<sup>2</sup></p>



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 7.7 Procesamiento y análisis de la información

Se realizó una prueba de chi-cuadrado de Pearson y se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg para evaluar la frecuencia poblacional de los alelos y genotipos de CYP3A5. Se generaron diagramas de caja para visualizar la mediana y los rangos intercuartílicos para cada parámetro farmacocinético: concentración mínima (TAC-C0) (Figura 1), dosis diaria normalizada por peso (TAC-D mg/kg) (Figura 2), concentración plasmática normalizada por dosis (TAC-C0/D) (Figura 3) y AUC normalizada por requerimiento de dosis (AUC 0-12/TAC-D) (Figura 4).

La asociación entre los genotipos CYP3A5 y los parámetros farmacocinéticos se analizó mediante pruebas de normalidad y homogeneidad, seguidas de un análisis de varianza (ANOVA). Los pacientes se clasificaron en dos grupos: Expresores (CYP3A5 \*1/\*1 y \*1/\*3) y No Expresores (CYP3A5 \*3/\*3). Las variables dependientes: Concentración plasmática en tiempo cero (TAC-C0), dosis diaria normalizada por peso (TAC/D mg/kg), concentración plasmática normalizada por dosis (TAC-Co/TAC-D) y AUC normalizada por requerimiento de dosis (AUC 0-12/ TAC-D), se transformaron logarítmicamente para aproximarse a la normalidad de los residuales.

Para garantizar la validez de los análisis, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad residual de cada variable y la prueba de Levene para verificar la homogeneidad de las varianzas entre grupos. Tras la confirmación de estos supuestos, se aplicó un ANOVA unidireccional para determinar diferencias estadísticamente significativas en las variables farmacocinéticas entre los grupos de Expresadores y No Expresadores. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico R, versión 4.4.1, con un nivel de significancia del 95% ( $p < 0,05$ ) para todas las pruebas.

Para evaluar la influencia de variables no genéticas sobre la farmacocinética de tacrolimus, se analizó la asociación de la edad, sexo y el índice de masa corporal (IMC) como referencia sobre el estado nutricional, sobre las variables: TAC/D mg/kg, TAC-Co/TAC-D y AUC 0-



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

12/ TAC-D. Se ajustaron modelos de regresión lineal múltiple para cada una de las variables dependientes utilizando la edad, sexo e IMC como predictores. Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ . Se analizaron los valores  $R^2$  múltiple (coeficiente de determinación) para determinar la influencia de estas variables no genéticas sobre variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en el grupo de pacientes.

## **8 Aspectos éticos y legales**

El estudio fue desarrollado de acuerdo con la declaración de Helsinki y bajo la aprobación por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Se garantizó el resguardo de la información y ningún dato personal fue expuesto. Toda la información fue almacenada bajo custodia de los investigadores en las instalaciones del laboratorio de Inmunogenética del departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios y fue utilizada únicamente con fines de esta investigación.

## **9 Resultados y discusión**

Se incluyeron 50 pacientes adultos nativos guatemaltecos en tratamiento con Tacrolimus postrasplante renal con seguimiento rutinario en el Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala. Todos los pacientes fueron tratados con terapia inmunosupresora de mantenimiento postrasplante con Micofenolato de mofetilo a dosis de 1 gramo cada 12 horas, Tacrolimus a dosis de 0.1 mg/kg/día cada 12 horas y Prednisona 20 mg/día.

La tabla 1 muestra las características demográficas, clínicas y parámetros bioquímicos de los pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo a dos grupos: Expresores y no expresores de la enzima CYP3A5, de acuerdo al genotipo. En este sentido se determinó una menor frecuencia (26.0%) de pacientes portadores de genotipos expresores de la enzima CYP3A5 (\*1/\*1,



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

\*1/\*3), en comparación con aquellos portadores de genotipos no expresores de la enzima (CYP3A5 \*3/\*3), con un 74.0%.

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y bioquímicas de pacientes adultos guatemaltecos de acuerdo al fenotipo Expresor y No Expresor de CYP3A5 a los 6 meses postrasplante renal

Características N= 50	Expresor CYP3A5 (*1/*1, *1/*3)	No Expresor CYP3A5 (*3/*3)
Frecuencias genotípicas CYP3A5	13 (26.0%)	37 (74.0%)
Edad al trasplante (años)* Rango	25.0 ± 10.1 (16.0 - 52.0)	26.7 ± 11.5 (10.0 - 60.0)
Sexo, Masculino/Femenino	7 (14.0%) / 6 (12.0%)	17 (34.0%) / 20 (40.0%)
Tipo de donante		
Vivo relacionado/ Vivo No relacionado	8 (16.0%) / 3(6.0%)	21(42.0%) / 8(16.0%)
Cadaverico relacionado/ No relacionado	0 (0.0%)/ 2(4.0%)	0(0.0%)/ 8(16.0%)
Uso de Inmunosupresores		
Prednisona	13 (26.0%)	37 (74.0%)
Micofenolato	13 (26.0%)	22 (44.0%)
Azatioprina	0 (0.0%)	13 (26.0%)
Dosis de Tacrolimus (mg/día) *	5.38 ± 3.12	3.09 ± 1.66
Concentración Tacrolimus en Tiempo 0 (ng/mL) *	5.83 ± 2.97	6.53 ± 3.00
Dosis diaria Tacrolimus normalizada por peso (mg/kg)	0.099 ± 0.071	0.055 ± 0.031
AUC 0-12 h (ng*h/mL)	108.0 ± 46.2	110.0 ± 46.8
Peso (kg)	55.9 ± 12.1	57.0 ± 8.63



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

Altura (cm)	1.61 ± 0.116	1.60 ± 0.107
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.8 ± 3.88	22.4 ± 3.95
TFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	63.5 ± 24.5	54.2 ± 23.0
Creatinina sérica (mg/dL)*	1.56 ± 0.781	2.09 ± 2.39
Albumina sérica (g/dL)*	4.65 ± 0.47	4.67 ± 0.47
Nitrogeno de Urea sérica (mg/dL)*	17.4 ± 5.85	23.4 ± 16.3
Hematocrito (%)*	41.6 ± 9.58	40.5 ± 8.01

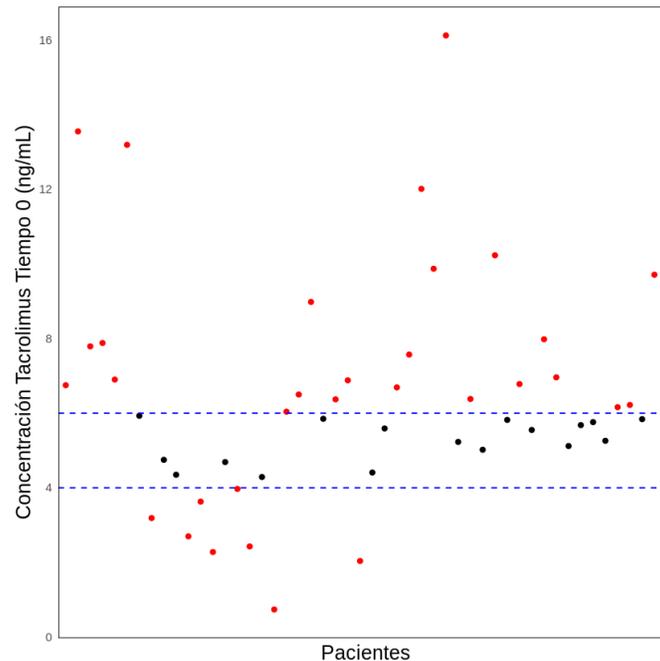
Nota: \*Promedio ± DS

La figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas en tiempo 0 de los 50 pacientes incluidos en el estudio a los 6 meses postrasplante renal, considerando como rango aceptable terapéutico entre los 4 a los 6 ng/ml. La figura 2 muestra los valores por paciente del Área bajo la curva de tacrolimus de 0 a 12 horas, considerando tres tiempos posteriores a la administración por vía oral (hora 0, 2 y 4) y un rango normal terapéutico de 80 a 100 ng-h/ml a los 6 meses postrasplante. Se muestra en rojo el dato por paciente que se encuentran fuera de los rangos normales tanto para la concentración plasmática en tiempo 0, como para el valor de AUC. De acuerdo a la figura 3, se muestran los valores de AUC dentro y fuera de rango de acuerdo al genotipo Expresor o No Expresor de CYP3A5, representados en dos colores distintos. Se determinó que en el grupo de pacientes expresores de la enzima, el 38.5% se encontraban bajo el rango, el 53.8% sobre el rango y el 7.7% de pacientes dentro del rango esperado. En cuanto a los pacientes no expresores de la enzima, el 21.6% se encontraban bajo el rango, el 48.6% sobre el rango y el 29.7% de pacientes dentro del rango esperado. El porcentaje más alto de pacientes dentro del rango se encontró en el grupo de pacientes no expresores de la enzima (Figura 3).

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

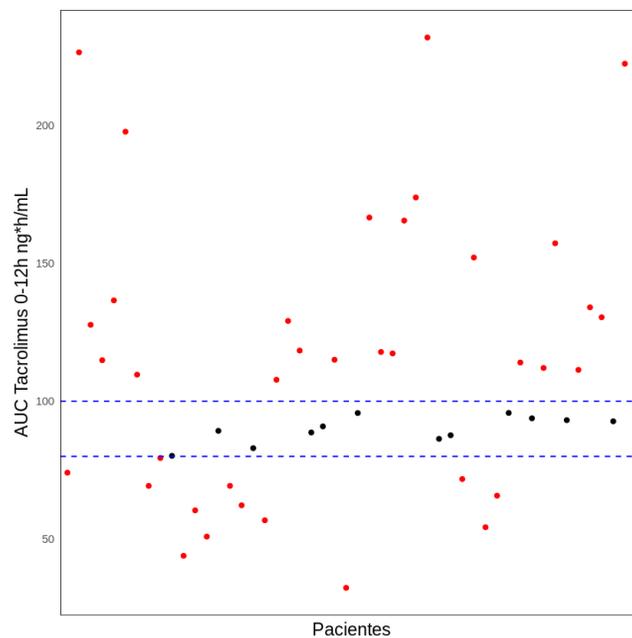
**Figura 1**

*Niveles plasmáticos de Tacrolimus en tiempo 0 (nivel valle) de 50 pacientes a los 6 meses postrasplante renal.*



**Figura 2**

*Área bajo la curva (AUC) 0-12 h de Tacrolimus de 50 pacientes a los 6 meses postrasplante renal*



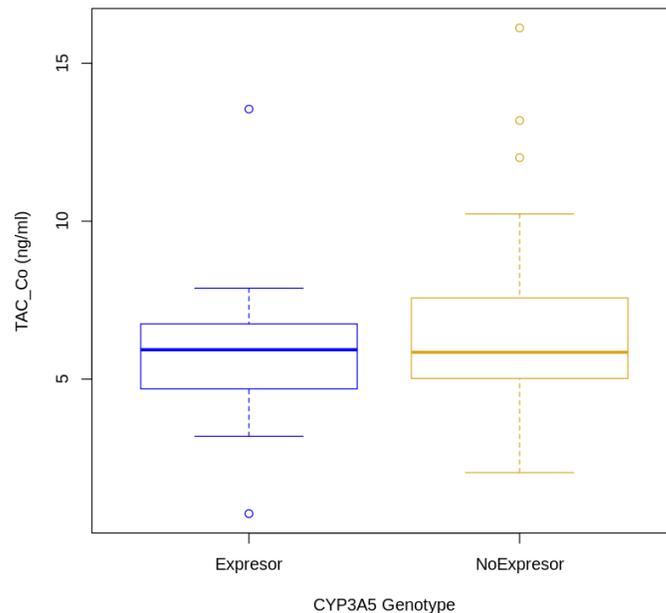


### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

pacientes portadores del genotipo de expresión de la enzima CYP3A5 requiere mayor dosis de tacrolimus altas para alcanzar niveles plasmáticos objetivo en tiempo 0 a los 6 meses postrasplante, de acuerdo peso que aquellos portadores del genotipo asociado a la no expresión de la enzima (Figura 5). Al comparar la concentración plasmática de tacrolimus a tiempo 0 según requerimiento de dosis diaria por peso (TAC-Co/TAC-D) y AUC (Área bajo la curva) 0-12 h normalizada por requerimiento de dosis entre ambos grupos, también se observa que los pacientes No Expresores de la enzima tienden a establecer valores de AUC mayores que el grupo de pacientes Expresores (Figuras 6 y 7).

#### Figura 4

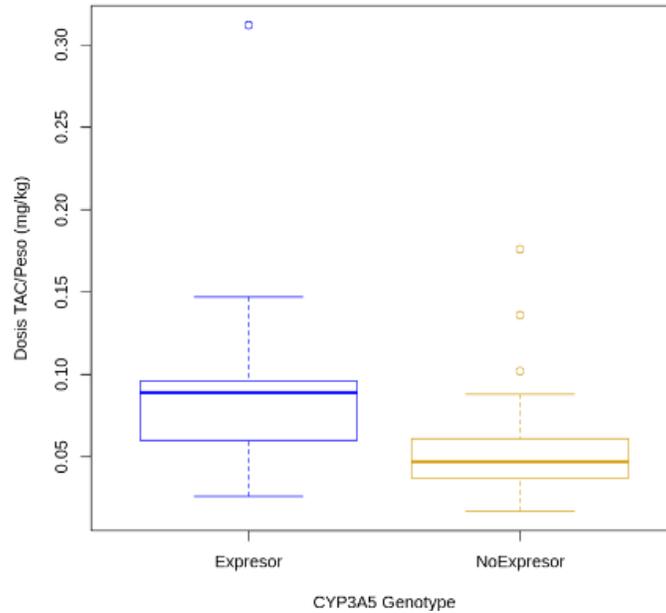
*Niveles plasmáticos de Tacrolimus en tiempo 0 (nivel valle) a los 6 meses postrasplante renal de acuerdo con el genotipo de CYP3A5*



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

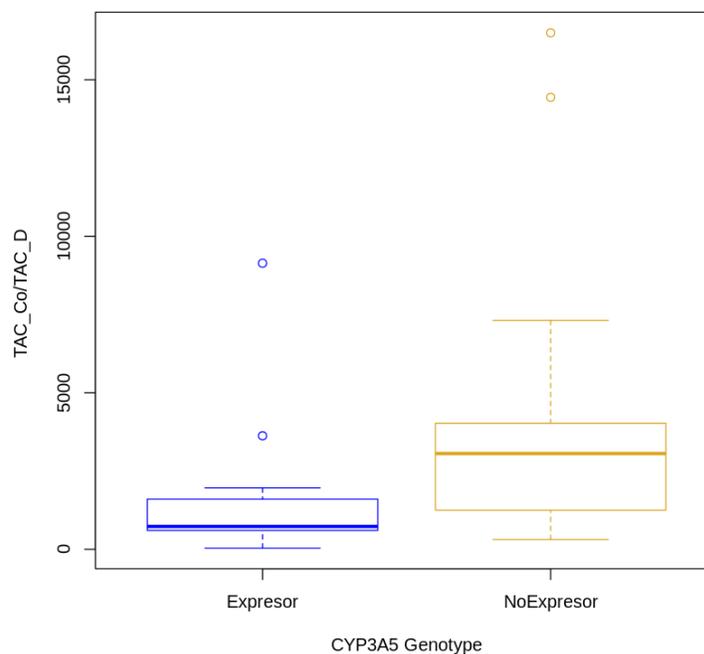
**Figura 5**

*Requerimiento de dosis diaria (mg) de Tacrolimus normalizada por peso (kg) a los 6 meses postrasplante renal de acuerdo con el genotipo de CYP3A*



**Figura 6**

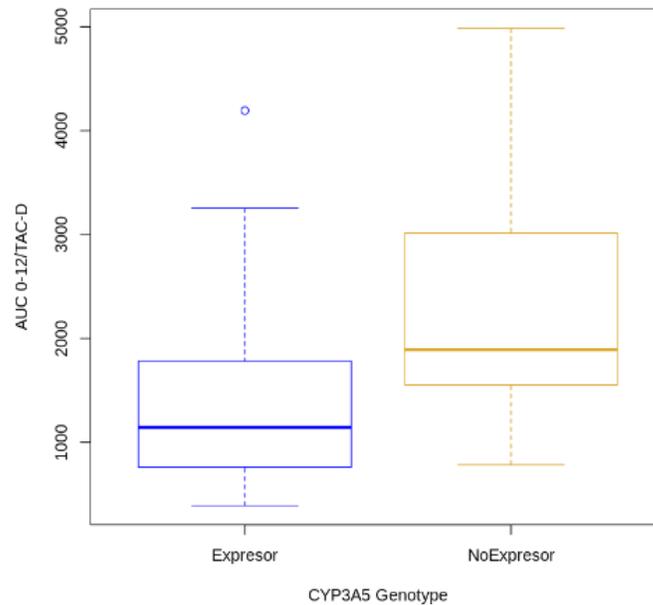
*Concentración plasmática de Tacrolimus a tiempo 0 según requerimiento de dosis diaria a los 6 meses postrasplante renal de acuerdo con el genotipo de CYP3A5*



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Figura 7

*AUC (Área bajo la curva) 0-12 h normalizada por requerimiento de dosis a los 6 meses postrasplante renal de acuerdo con el genotipo de CYP3A5*



En cuanto a la evaluación de la influencia de la edad, sexo y estado nutricional (IMC) sobre las variables farmacocinéticas, se analizaron los valores de  $R^2$  múltiple obteniendo valores bajos (<10%). Se estableció que los coeficientes edad, sexo e IMC no fueron estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ). Estos resultados indican que no hay evidencia que permita establecer un efecto significativo de estas variables sobre los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus en el grupo de pacientes.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Discusión

Este estudio determinó la influencia del genotipo CYP3A5 en la exposición sistemática a Tacrolimus (TAC) de acuerdo a distintas variables farmacocinéticas en 50 pacientes adultos nativos guatemaltecos con trasplante de riñón, considerando la importancia que representa la exposición a tacrolimus y su influencia directamente en la eficacia y seguridad de este medicamento. En análisis incluyo la comparación de las variables farmacocinéticas de exposición al medicamento con el genotipo CYP3A5, que actualmente representa una herramienta importante en la optimización terapéutica de TAC y en el éxito del tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal y de otros órganos. Por otro lado, el desarrollo de este estudio en población guatemalteca representa especial importancia al considerar que los estudios poblacionales de asociación entre la farmacocinética y farmacogenómica son vitales para caracterizar a una población específica, ya que ha sido ampliamente documentado que existen diferencias importantes entre las frecuencias poblacionales de las variantes del gen CYP3A5, entre la población mundial y entre la población latinoamericana (Suarez-Kurtz & Struchiner, 2024).

Los inhibidores de la calcineurina como TAC, han sido la piedra angular de la inmunosupresión en el trasplante de riñón. Sin embargo, es necesaria una monitorización terapéutica continua para alcanzar niveles plasmáticos estables que permitan el equilibrio adecuado entre seguridad y eficacia para mantener el órgano trasplantado. En Guatemala la práctica clínica y el seguimiento de la terapia de inmunosupresión se ha basado en la dosificación inicial a dosis convencionales y un ajuste basado en la evaluación de niveles plasmáticos en tiempo cero (nivel valle) de acuerdo al criterio médico. En este sentido, el incorporar en el presente estudio, el análisis de los valores del Área bajo la curva (AUC) representó un aporte importante a la práctica clínica habitual del seguimiento del tratamiento en el Hospital San Juan De Dios.

Las figuras 1 y 2 permiten una vista primaria y muy general sobre los niveles plasmáticos en tiempo cero y los valores de AUC de TAC por paciente sin considerar la asociación al



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

genotipo o a otras variables. Puede observarse que gran parte de los pacientes se encuentran fuera de los rangos establecidos como normales o esperados para pacientes a los 6 meses postrasplante. Esta información es valiosa ya que permite establecer el estado del manejo clínico de los pacientes, ya que se observa una tendencia a la sobre exposición, que podría traducirse a la sobredosificación de los pacientes. En este sentido, en la Figura 3, se muestran los valores de AUC dentro y fuera de rango de acuerdo al genotipo CYP3A5, determinándose que un importante porcentaje de pacientes se encuentran fuera del rango para ambos grupos, observándose una mejor respuesta en el grupo de pacientes no expresores de la enzima. Esto tiene sentido si se considera que los pacientes que no expresan la enzima, tienden a presentar niveles plasmáticos más elevados de tacrolimus y por lo tanto también valores de AUC superiores debido a la deficiencia de la función enzimática que tiene como consecuencia una eliminación menor y más lenta del fármaco.

Para establecer de forma más acertada la exposición farmacocinética de los pacientes al medicamento, fue necesario establecer las variables asociadas a la exposición a tacrolimus a los 6 meses postrasplante (requerimiento de dosis diaria de Tacrolimus normalizada por peso, concentración plasmática a tiempo 0 de acuerdo al requerimiento de dosis diaria por peso y AUC 0-12 h normalizada por requerimiento de dosis diaria por peso), esto se comparó de acuerdo a la expresión de CYP3A5.

La Figura 4 muestra la comparación de las concentraciones plasmáticas de TAC en el tiempo cero (TAC-C0), según los genotipos de expresión de CYP3A5. Es importante mencionar que los niveles plasmáticos por si solos no son una representación real de la exposición del medicamento al paciente, ya que es necesario determinar el requerimiento de dosis que fue necesario para alcanzar el rango terapéutico esperado y el estado de equilibrio, al realizar una comparación entre ambos grupos, no se determinaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al análisis ANOVA ( $p > 0,05$ ). En contraste, la Figura 5 muestra la comparación de los grupos de pacientes de acuerdo a los genotipos de expresión de CYP3A5 con los requerimientos diarios de dosis de TAC por paciente normalizados por peso (TAC-D mg/kg) necesarios para alcanzar los niveles plasmáticos en tiempo cero, determinándose diferencias estadísticamente significativas según el análisis ANOVA, estableciendo que los



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

pacientes expresores de la enzima CYP3A5 requieren mayores dosis de acuerdo al peso para alcanzar niveles plasmáticos objetivo que aquellos que no expresan la enzima, esto debido a la menor función enzimática que se expresa con mayor exposición al medicamento. De la misma manera, se observa este comportamiento cuando se analiza la concentración plasmática a tiempo 0 de acuerdo al requerimiento de dosis diaria por peso (TAC-Co/TAC-D) (Figura 6). Estos resultados sugieren una importante diferencia de acuerdo a los requerimientos de dosis por paciente de acuerdo al genotipo CYP3A5 que ha sido documentado en estudios previos (Krall et al., 2021) Esto se refuerza además al analizar AUC (Área bajo la curva) 0-12 h normalizada por requerimiento de dosis diaria ajustada al peso, ya que aquellos pacientes con genotipo asociado a menor función enzimática de CYP3A5 demostraron mayor exposición plasmática a tacrolimus de acuerdo con el análisis farmacocinético de ambas variables, demostrando diferencias significativas según la prueba estadística ANOVA.

Aunque actualmente no se dispone de mucha información sobre estudios similares en Latinoamérica, los resultados del presente estudio concuerdan con estudios previos que demuestran resultados bastante similares al comparar las variables de exposición farmacocinética a tacrolimus cuando los pacientes son analizados por grupos de acuerdo al genotipo de CYP3A5. En un estudio realizado en población pediátrica chilena, se demostró la existencia de diferencias significativas entre diferentes variables de exposición al TAC, incluyendo la dosis, concentración y el área bajo la curva calculada con una ecuación abreviada de tres tiempos. (hora 0, 1, 2 y 4), en relación con los genotipos CYP3A5. Se demostró que los portadores del genotipo CYP3A5\*3/\*3 mostraron valores más altos de AUC ajustados por requerimiento de dosis diaria por peso, en aproximadamente 1.5 veces más que los pacientes con CYP3A5\*1/\*3 y 1.9 veces más que los pacientes con genotipo CYP3A5\*1/\*1. Resultados similares se observaron en pacientes portadores de genotipos asociados a la función enzimática disminuida, siendo aquellos más expuestos en términos farmacocinéticos al medicamento. Además, es importante mencionar que se demostró consistencia de este comportamiento a lo largo del tiempo posterior a un seguimiento a partir de la dosificación inicial y por mes hasta alcanzar los seis meses postrasplante (Krall et al.,



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

2021a). En este sentido, también es importante mencionar que estudios previos han analizado la diferencia en la expresión de CYP3A5 y la evaluación del impacto tanto en el rechazo agudo, como en la supervivencia del injerto(L. Chen & Prasad, 2018).

Otro estudio realizado en pacientes mexicanos demostró que el genotipo CYP3A5 se asocia con variabilidad farmacocinética en el TAC al analizar los valores plasmáticos al mes del trasplante de riñón, mostrando un aumento de hasta cuatro veces en la probabilidad de encontrar una concentración de TAC superior a 15 ng/dL según genotipo. Además, se demostró una fuerte correlación con un riesgo nueve veces mayor de experimentar un TAC a un nivel superior a 15 ng/ml con el uso de fármacos que producen un aumento en la concentración plasmática de TAC (Alatorre-Moreno et al., 2024)Estos hallazgos proporcionan evidencia sólida que respalda los resultados observados en el presente estudio.

Es importante hacer énfasis en el daño renal a largo plazo que puede presentarse cuando los pacientes son sobre expuestos al medicamento, ya que, aunque la intención de un buen manejo de la inmunosupresión se refleja en evitar los eventos de rechazo o la pérdida del injerto, no debe dejarse de lado el riesgo de pérdida de la función renal asociada a nefrotoxicidad por tacrolimus. Aunque este tema ha causado controversia, el estudio del impacto sobre cómo el genotipo CYP3A5 afecta el rechazo agudo y la función renal a largo plazo en pacientes que con trasplante de riñón tratados con tacrolimus sigue siendo importante (Cheung et al., 2020).

Se ha reportado que la nefrotoxicidad inducida por tacrolimus probablemente esté relacionada con concentraciones intrarrenales del fármaco, por lo que los pacientes portadores de genotipos asociados a la expresión de CYP3A5 tienden a depurar de forma más eficiente el fármaco y a limitar su acumulación local. Sin embargo, se han informado resultados que mencionan que deben considerarse las diferencias entre otras covariables con posible influencia en este sentido, como el origen étnico, la definición de nefrotoxicidad y la función nefrotóxica de los metabolitos de tacrolimus, más que el propio fármaco en sí (Yu et al., 2018). En este sentido, es de vital importancia considerar todas las medidas clínicas que permitan alcanzar dosis estables y dentro de los rangos terapéuticos en los pacientes,



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

considerando la farmacogenética de tacrolimus y su aplicación clínica como una herramienta que permite la optimización terapéutica en términos de eficacia y seguridad. Tal como lo presentan las guías clínicas de aplicación farmacogenética para tacrolimus, existen pautas actuales que permiten orientar de forma personalizada las dosis de este medicamento al incorporar el análisis del estado genotípico del paciente al seguimiento farmacocinético habitual (Birdwell et al., 2015). Se han realizado estudios que demuestran además, que el genotipo CYP3A5 influye en el tiempo en alcanzar los niveles plasmáticos objetivo, reportando que los receptores pediátricos de trasplante renal con el alelo CYP3A5\*1 (expresores) tardan más tiempo en alcanzar niveles terapéuticos de TAC que aquellos con el alelo CYP3A5\*3 (no expresores) (Yanik et al., 2019).

Estudios previos han analizado la influencia de variables no genéticas sobre los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus. En este sentido, en el presente estudio se determinó que la edad, el sexo y el estado nutricional de los pacientes no influyen de forma significativa en la farmacocinética de tacrolimus en el grupo de estudio, y que esas variables explican en baja proporción la variabilidad que existe sobre los parámetros farmacocinéticos analizados. Se recomienda analizar estas variables con una muestra más amplia y considerar el efecto de otras covariables. Es importante mencionar que actualmente se analizan de forma integrada tanto las variables genéticas como las no genéticas y su influencia sobre la farmacocinética en grupos poblacionales a través de los modelos farmacocinéticos poblacionales (Kirubakaran et al., 2020; Reséndiz-Galván et al., 2019). Estos modelos además de establecer la influencia de distintas covariables tienen una valiosa utilidad clínica ya que pueden proveer una capacidad predictiva que permite establecer los parámetros farmacocinéticos para una población en específico para luego poder determinar dosis personalizadas basadas en el modelo poblacional (X. Chen et al., 2020). Estos análisis permiten optimizar las terapias actuales al considerar la influencia de distintas variables con influencia en la respuesta terapéutica (Lu et al., 2019).

En conclusión, el presente estudio demuestra que existen diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos analizados al ser comparados de acuerdo con la expresión



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

enzimática de CYP3A5 en relación a los genotipos. Esto permite establecer de forma importante la influencia de las variantes alélicas de CYP3A5 en la respuesta terapéutica a tacrolimus como terapia inmunosupresora de mantenimiento en la población guatemalteca y la necesidad de considerar el estado genotípico del paciente para establecer la dosis más adecuada para el paciente, sobre todo en aquellos que inician tratamiento inmunosupresor. Este estudio, además, provee información valiosa en términos poblacionales con respecto a las frecuencias de las variantes alélicas de CYP3A5 y su asociación a la respuesta terapéutica para Guatemala y Latinoamérica

#### 10 Propiedad intelectual

No aplica.

#### 11 Beneficiarios directos e indirectos

Tabla 2. Beneficiarios directos e indirectos de la investigación

Resultados, productos o hallazgos	Beneficiarios directos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de beneficiarios directos	Beneficiarios indirectos
Frecuencia de variantes alélicas de CYP3A5 en pacientes guatemaltecos con trasplante de riñón	Pacientes atendidos en los hospitales nacionales y privados en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.	Aproximadamente 500 pacientes a nivel nacional (adultos y pediátricos)	Pacientes guatemaltecos en lista de espera de trasplante renal y de otros órganos. Pacientes con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus de la región centroamericana y latinoamericana.
Seguimiento farmacocinético de pacientes con	Pacientes atendidos en los hospitales nacionales y privados	Aproximadamente 500 pacientes a nivel nacional	Pacientes guatemaltecos en lista de espera de trasplante



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

Resultados, productos o hallazgos	Beneficiarios directos (institución, organización, sector académico o tipo de personas)	Número de beneficiarios directos	Beneficiarios indirectos
distintos parámetros farmacocinéticos y farmacogenéticos (Área bajo la curva, niveles plasmáticos en valle, genotipo CYP3A5)	en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.	(adultos y pediátricos)	renal y de otros órganos. Pacientes con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus de la región centroamericana y latinoamericana.
Determinación de la influencia del genotipo de CYP3A5 y otras variables sobre la exposición farmacocinética a tacrolimus.	Pacientes atendidos en los hospitales nacionales y privados en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus.	Aproximadamente 500 pacientes a nivel nacional (adultos y pediátricos)	Pacientes guatemaltecos en lista de espera de trasplante renal y de otros órganos. Pacientes con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus de la región centroamericana y latinoamericana.

### 12 Estrategia de divulgación y difusión de los resultados.

**Tabla 3**

	Sí	No
Presentación TV		x
Entrevistas radiales		x
Podcast		x
Entrevista DIGI		x
Recursos audiovisuales		x



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

	Sí	No
Congresos científicos nacionales o internacionales	x	
Talleres	x	
Publicación de libro		x
Publicación de artículo científico	x	
Divulgación por redes sociales institucionales		x
Presentación pública	x	
Presentación autoridades USAC		x
Presentación a beneficiarios directos		x
Entrega de resultados		x
Docencia en grado		x
Docencia postgrado	x	
Póster científico		x
Trifoliales		x
Conferencias	x	
Otro (describa)		

### 13 Contribución a las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND)

Este estudio contribuye y se alinea a las Prioridades Nacionales de Desarrollo (PND) en Guatemala en varios aspectos, fomentando la investigación científica aplicada, promoviendo una atención médica mas equitativa e inclusiva de la siguiente manera:



### **Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

En relación al Eje Desarrollo Humano, el estudio aporta a la Salud y Seguridad Social, ya que se aborda una importante mejora en el acceso y calidad de la atención sanitaria asociada a la optimización de los tratamientos médicos actuales, reduciendo los riesgos asociados a la seguridad y eficacia de la terapia inmunosupresora con tacrolimus.

En cuanto al Eje Competitividad y Ciencia, el estudio aporta a la Ciencia, Tecnología e Innovación, promoviendo el desarrollo de la investigación científica aplicada, generando datos genéticos poblacionales, posicionando a Guatemala como país referente en estudios farmacogenómicos en la región y contribuyendo al desarrollo de la medicina personalizada y de precisión, siendo actualmente una tendencia innovadora en la salud global.

#### **14 Contribución al desarrollo de iniciativas de ley**

No aplica

#### **15 Vinculación**

Este proyecto se desarrollo con el apoyo y vinculación de:

- Unidad de Investigaciones en Farmacogenética y Farmacogenómica - UNIFARMAGEN-, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Departamento Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios.
- RELIVAF: Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas y Farmacogenómicas, a través del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED bajo el código de proyecto 219RT0572.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala
- SOLFAGEM: Sociedad Latinoamericana de Farmacogenómica y Medicina Personalizada



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 16 Conclusiones

Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas del gen de la enzima CYP3A5 en pacientes adultos guatemaltecos tratados con tacrolimu, estableciéndose una menor frecuencia (26.0%) de pacientes portadores de genotipos expresores de la enzima CYP3A5 (\*1/\*1, \*1/\*3), en comparación con aquellos portadores de genotipos no expresores de la enzima (CYP3A5 \*3/\*3), con un 74.0%.

Se identificaron diferencias significativas según el análisis ANOVA al comparar las variables farmacocinéticas (Requerimientos de dosis diaria de tacrolimus normalizada por peso (TAC/D mg/kg), Concentración plasmática de tacrolimus a tiempo 0 según requerimiento de dosis diaria por peso (TAC-Co/TAC-D) y AUC normalizada por requerimiento de dosis (AUC 0-12/TAC-D)) de acuerdo al genotipo CYP3A5 ( $p < 0.05$ ).

Los pacientes portadores de genotipo no expresor de CYP3A5 demostraron presentar una mayor exposición a tacrolimus debido al menor metabolismo y eliminación más lenta debido a la deficiencia de la función enzimática de CYP3A5. Esto implica que estos pacientes deben recibir menores requerimientos de dosis para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos y asegurar mejor eficacia y seguridad.

Además del factor genético, se determinó que no existe una influencia significativa entre la edad, sexo e IMC de los pacientes sobre los parámetros farmacocinéticos analizados en los pacientes incluidos en el estudio.



---

## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 17 Recomendaciones

Realizar estudios farmacocinéticos a largo plazo que incluyan el seguimiento de los pacientes desde la dosis inicial de tacrolimus hasta los seis meses, el año y posterior.

Evaluar la función renal a largo plazo de los pacientes tratados con tacrolimus para establecer la influencia de la nefrotoxicidad asociada a la exposición del paciente al medicamento en relación al genotipo CYP3A5.

Proponer protocolos de tratamiento de inmunosupresión postrasplante en pacientes adultos que integren la evaluación del genotipo de CYP3A5 previo al establecimiento de la dosis de tacrolimus.

Promover la formación profesional en temas de farmacocinética y farmacogenética clínica y su aplicación en el abordaje terapéutico de la inmunosupresión de pacientes postrasplante renal.



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Referencias

- Alatorre-Moreno, E. V., Saldaña-Cruz, A. M., Pérez-Guerrero, E. E., Morán-Moguel, M. C., Contreras-Haro, B., López-de La Mora, D. A., Dávalos-Rodríguez, I. P., Marín-Medina, A., Rivera-Cameras, A., Balderas-Peña, L. M. A., Gómez-Ramos, J. J., Cortés-Sanabria, L., & Salazar-Páramo, M. (2024). Association of CYP3A4-392A/G, CYP3A5-6986A/G, and ABCB1-3435C/T Polymorphisms with Tacrolimus Dose, Serum Concentration, and Biochemical Parameters in Mexican Patients with Kidney Transplant. *Genes*, *15*(4). <https://doi.org/10.3390/genes15040497>
- Bezerra, L. S., Santos-Veloso, M. A. O., de Oliveira, S. B. L., Dias, A. A. P., de Carvalho-Filho, Â. T., Gonzaga-Neto, P. P., & de Melo, P. S. V. (2020). Tacrolimus therapeutic efficacy in post-liver transplant patients with cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) genetic polymorphisms. In *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* (Vol. 47, Issue 1, pp. 1–8). Colegio Brasileiro de Cirurgioes. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202384>
- Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M., Peterson, J. F., Stein, C. M., Sadee, W., Wang, D., Vinks, A. A., He, Y., Swen, J. J., Leeder, J. S., Van Schaik, R. H. N., Thummel, K. E., Klein, T. E., Caudle, K. E., & MacPhee, I. A. M. (2015a). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *98*(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
- Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M., Peterson, J. F., Stein, C. M., Sadee, W., Wang, D., Vinks, A. A., He, Y., Swen, J. J., Leeder, J. S., Van Schaik, R. H. N., Thummel, K. E., Klein, T. E., Caudle, K. E., & MacPhee, I. A. M. (2015b). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *98*(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>
- Cano Sch, F., Rojo, A. L., & Luisa Ceballos, M. O. (2012). Volumen 83-Número 2 ACTUALIDAD CLINICAL OVERVIEW. In *Rev Chil Pediatr* (Vol. 83, Issue 2). <http://www.kidney.org/profes->
- Cerón, A., Fort, M. P., Morine, C. M., & Lou-Meda, R. (n.d.). Chronic kidney disease among children in Guatemala. In *Rev Panam Salud Publica* (Vol. 36, Issue 6).
- Chen, L., & Prasad, G. V. R. (2018). CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: Influence on tacrolimus treatment. In *Pharmacogenomics and Personalized*



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

*Medicine* (Vol. 11, pp. 23–33). Dove Medical Press Ltd.

<https://doi.org/10.2147/PGPM.S107710>

- Chen, X., Wang, D. D., Xu, H., & Li, Z. P. (2020). Initial dosage optimization of tacrolimus in Chinese pediatric patients undergoing kidney transplantation based on population pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(5), 553–561. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1767592>
- Cheung, C. Y., Chan, K. M., Wong, Y. T., Chak, W. L., Bekers, O., & van Hooff, J. P. (2020). Influence of CYP3A5 Genetic Polymorphism on Long-Term Renal Function in Chinese Kidney Transplant Recipients Using Limited Sampling Strategy and Abbreviated Area Under the Curve for Tacrolimus Monitoring. *Progress in Transplantation*, 30(3), 249–253. <https://doi.org/10.1177/1526924820933823>
- Escobar Castro, K., & Caceres, A. (2021). Influencia del polimorfismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal. Revisión narrativa. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 8(2), 220–231. <https://doi.org/10.36829/63cts.v8i2.1040>
- Galaviz-Hernández, C., Lazalde-Ramos, B. P., Lares-Assef, I., Macías-Salas, A., Ortega-Chavez, M. A., Rangel-Villalobos, H., & Sosa-Macías, M. (2020). Influence of Genetic Admixture Components on CYP3A5\*3 Allele-Associated Hypertension in Amerindian Populations From Northwest Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00638>
- Ghafari, S., Dashti-Khavidaki, S., Khatami, M., Ghahremani, M.-H., Seyednejad, S.-A., & Beh-Pajoo, A. (2019). TRANSPLANTATION Association Between CYP3A5 Genetic Polymorphisms with Tacrolimus Dose Requirement and Allograft Outcomes in Iranian Kidney Transplant Recipients. In *Original Paper Iranian Journal of Kidney Diseases* / (Vol. 13, Issue 6). [www.ijkd.org](http://www.ijkd.org)
- Gorostidi, M., Santamaría, R., Alcázar, R., Fernández-Fresnedo, G., Galcerán, J. M., Goicoechea, M., Oliveras, A., Portolés, J., Rubio, E., Segura, J., Aranda, P., de Francisco, ángel L. M., del Pino, M. D., Fernández-Vega, F., Górriz, J. L., Luño, J., Marín, R., Martínez, I., Martínez-Castelao, A., ... Ruilope, L. M. (2014). Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(3), 302–316. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
- Guadarrama-Díaz, E. O., Inés Del Pilar García-Roca, M., Reyes-Pérez, H., & Medeiros, M. (2013). Correlación de la farmacocinética con la farmacodinamia del tacrolimus en el tratamiento de pacientes pediátricos con trasplante renal Correlation between pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in the treatment of pediatric



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

renal transplant patients. In *Bol Med Hosp Infant Mex* (Vol. 70, Issue 3).  
[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

- Hannachi, I., Chadli, Z., Kerkeni, E., Kolsi, A., Hammouda, M., Chaabane, A., Ben Fredj, N., Touitou, Y., Boughattas, N. A., & Aouam, K. (2021). Influence of CYP3A polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics Journal*, 21(1), 69–77. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-00179-4>
- Kirubakaran, R., Stocker, S. L., Hennig, S., Day, R. O., & Carland, J. E. (2020). Population Pharmacokinetic Models of Tacrolimus in Adult Transplant Recipients: A Systematic Review. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 59, Issue 11, pp. 1357–1392). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00922-x>
- Krall, P., Yañez, D., Rojo, A., Delucchi, Á., Córdova, M., Morales, J., Boza, P., de la Rivera, A., Espinoza, N., Armijo, N., Castañeda, L. E., Farfán, M. J., & Salas, C. (2021a). CYP3A5 and UGT1A9 Polymorphisms Influence Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.653525>
- Krall, P., Yañez, D., Rojo, A., Delucchi, Á., Córdova, M., Morales, J., Boza, P., de la Rivera, A., Espinoza, N., Armijo, N., Castañeda, L. E., Farfán, M. J., & Salas, C. (2021b). CYP3A5 and UGT1A9 Polymorphisms Influence Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.653525>
- Lamba, J., Hebert, J. M., Schuetz, E. G., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2012). PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(7), 555–558. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328351d47f>
- Lu, T., Zhu, X., Xu, S., Zhao, M., Huang, X., Wang, Z., & Zhao, L. (2019). Dosage Optimization Based on Population Pharmacokinetic Analysis of Tacrolimus in Chinese Patients with Nephrotic Syndrome. *Pharmaceutical Research*, 36(3). <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2579-6>
- Lu, Z., Bonate, P., & Keirns, J. (2019). Population pharmacokinetics of immediate- and prolonged-release tacrolimus formulations in liver, kidney and heart transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(8), 1692–1703. <https://doi.org/10.1111/bcp.13952>
- Min, S. Il, Kim, S. Y., Ahn, S. H., Min, S. K., Kim, S. H., Kim, Y. S., Moon, K. C., Oh, J. M., Kim, S. J., & Ha, J. (2010a). CYP3A5 \*1 allele: Impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. *Transplantation*, 90(12), 1394–1400. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181fa93a4>



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

- Min, S. Il, Kim, S. Y., Ahn, S. H., Min, S. K., Kim, S. H., Kim, Y. S., Moon, K. C., Oh, J. M., Kim, S. J., & Ha, J. (2010b). CYP3A5 \*1 allele: Impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. *Transplantation*, 90(12), 1394–1400. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181fa93a4>
- Montano-Loza, A. J., Rodríguez-Perálvarez, M. L., Pageaux, G. P., Sanchez-Fueyo, A., & Feng, S. (2023). Liver transplantation immunology: Immunosuppression, rejection, and immunomodulation. In *Journal of Hepatology* (Vol. 78, Issue 6, pp. 1199–1215). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.030>
- Muller, W. K., Dandara, C., Manning, K., Mhandire, D., Ensor, J., Barday, Z., & Freercks, R. (2020). CYP3A5 polymorphisms and their effects on tacrolimus exposure in an ethnically diverse South African renal transplant population. *South African Medical Journal*, 110(2), 159–166. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i2.13969>
- Provenzani, A., Santeusano, A., Mathis, E., Notarbartolo, M., Labbozzetta, M., Poma, P., Provenzani, A., Polidori, C., Vizzini, G., Polidori, P., & D'Alessandro, N. (2013). Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World Journal of Gastroenterology*, 19(48), 9156–9173. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9156>
- Prytuła, A., & van Gelder, T. (2019). Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients. In *Pediatric Nephrology* (Vol. 34, Issue 1, pp. 31–43). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3892-8>
- Quijada Ruelas, A. I., Sotelo Quiñonez, T. I., Garcia Flores, R., Campos Rivera, N. H., & Acosta Quiroz, C. O. (2020). Intervención telefónica para mejorar adherencia terapéutica en niños con enfermedad renal. *Horizonte Sanitario*, 19(2), 255–264. <https://doi.org/10.19136/hs.a19n2.3650>
- Reséndiz-Galván, J. E., Medellín-Garibay, S. E., Milán-Segovia, R. del C., Niño-Moreno, P. del C., Isordia-Segovia, J., & Romano-Moreno, S. (2019). Dosing recommendations based on population pharmacokinetics of tacrolimus in Mexican adult patients with kidney transplant. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 124(3), 303–311. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13138>
- Riva, N., Cáceres Guido, P., Rousseau, M., Dip, M., Monteverde, M., Imventarza, O., Mato, G., & Schaiquevich, P. (2013). Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepático pediátrico. *Farmacia Hospitalaria*, 37(6), 441–449. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.778>
- Tavira, B., Díaz-Corte, C., Coronel, D., Ortega, F., & Coto, E. (2014). Farmacogenética del tacrolimus: ¿del laboratorio al paciente? *Nefrología*, 34(1), 11–17. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12267>



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

- Thervet, E., Lorient, M. A., Barbier, S., Buchler, M., Ficheux, M., Choukroun, G., Toupance, O., Touchard, G., Alberti, C., Le Pogamp, P., Moulin, B., Le Meur, Y., Heng, A. E., Subra, J. F., Beaune, P., & Legendre, C. (2010). Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 87(6), 721–726. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.17>
- Valdez-Ortiz, R., Navarro-Reynoso, F., Olvera-Soto, M. G., Martín-Alemañy, G., Rodríguez-Matías, A., Hernández-Arciniega, C. R., Cortes-Pérez, M., Chávez-López, E., García-Villalobos, G., Hinojosa-Heredia, H., Camacho-Aguirre, A. Y., Valdez-Ortiz, Á., Cantú-Quintanilla, G., Gómez-Guerrero, I., Reding, A., Pérez-Navarro, M., Obrador, G., & Correa-Rotter, R. (2018). Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy. *Kidney International Reports*, 3(5), 1171–1182. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.06.004>
- Vecchia Genvigir, F. D., Campos-Salazar, A. B., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J. O., Quateli Doi, S. De, Cerda, A., Hirata, M. H., Herrero, M. J., Aliño, S. F., & Crespo Hirata, R. D. (2019). CYP3A5\*3 and CYP2C8\*3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy. *Pharmacogenomics*, 21(1), 7–21. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0120>
- Yanik, M. V., Seifert, M. E., Locke, J. E., Hauptfeld-Dolejssek, V., Crowley, M. R., Cutter, G. R., Mannon, R. B., Feig, D. I., & Limdi, N. A. (2019). CYP3A5 genotype affects time to therapeutic tacrolimus level in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Transplantation*, 23(5). <https://doi.org/10.1111/petr.13494>
- Yu, M., Liu, M., Zhang, W., & Ming, Y. (2018). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Current Drug Metabolism*, 19(6), 513–522. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>



## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Apéndice

#### 1. Presentación de proyecto al jefe de servicio y personal médico del Departamento Nefrología y Trasplante en el Hospital General San Juan de Dios.







## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

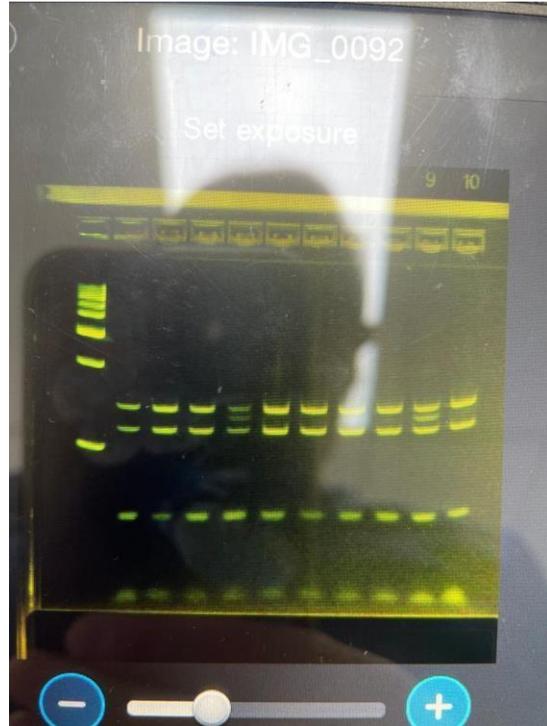
2. **Recolección, almacenamiento y análisis farmacocinético y molecular de muestras de pacientes incluidos en el estudio en el Laboratorio de Inmunología del Hospital General San Juan de Dios.**







**3. Análisis de genotipos CYP3A5 por técnica PCR-RFLP de pacientes incluidos en el estudio- Laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.**



### Informe final de Proyecto de Investigación 2024

4. **Gel de agarosa para determinación de genotipos de CYP3A5 elaborado y analizado en el Laboratorio de inmunología del Departamento Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios.**



5. **Divulgación de la importancia de la Farmacogenética en la 38 semana Científica Hospital Herrera Llerandi, “Nuevos horizontes en Trasplantes de órganos y Tejidos en Guatemala”, Septiembre 2024.**





## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### 6. Divulgación de Farmacogenética en la XXIII semana científica del Hospital Centro Médico, “Medicina de Precisión”, Enero 2024.





## Informe final de Proyecto de Investigación 2024

### Declaración del coordinador (a) del proyecto de investigación

El coordinador (a) de proyecto de investigación con base en el Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación, artículos 13 y 20, dejo constancia que el personal contratado para el proyecto de investigación que coordino ha cumplido a satisfacción con la entrega de informes individuales por lo que es procedente hacer efectivo el pago correspondiente.

<b>Licda. Lesly Yanira Xajil Ramos</b>	<b>Firma</b>
Fecha: 19/11/2024	

### Aval del director (a) del instituto, centro, unidad o departamento de investigación o coordinador de investigación del centro regional universitario

De conformidad con el artículo 13 y 19 del Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación otorgo el aval al presente informe final de las actividades realizadas en el proyecto “Influencia de polimorfismos CYP3A5 sobre el monitoreo farmacocinético de Tacrolimus en pacientes adultos receptores de trasplante renal en Guatemala” en mi calidad de Director del Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas IIQB, mismo que ha sido revisado y cumple su ejecución de acuerdo a lo planificado.

<b>Vo.Bo. Dra. María Eunice Enríquez Cotón</b> <b>Directora Instituto de Investigaciones Químicas y</b> <b>Biológicas IIQB</b>	<b>Firma</b>
Fecha: 19/11/2024	



**Informe final de Proyecto de Investigación 2024**

**Aprobación de la Dirección General de Investigación**

<p><b>Vo.Bo. Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar</b> <b>Coordinador General de Programas Universitarios de Investigación</b></p>	<p><b>Firma</b></p>
<p>Fecha: 19/11/2024</p>	
<p><b>Vo.Bo. Mtra. Sucelly Orozco</b> <b>Coordinador del Programa Universitario de Investigación</b></p>	<p><b>Firma</b></p>
<p>Fecha: 19/11/2024</p>	

/Digi2024