



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
DEPARTAMENTO NEFROLOGIA PEDIÁTRICA**

Título de Tesis:

FRECUENCIA DEL ALELO CYP3A5\*3 DEL GEN CYP3A5 EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON TRASPLANTE RENAL DE LA UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA CMNO

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
SUB- ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

**Tesista:**

Dr. José Luis García Romero

Pediatra

**Director de Tesis:**

Dra. Santa Ramírez Godínez

Jefe del servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO

Guadalajara, Jalisco; 05 de Marzo del 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### **Tesista:**

Dr. José Luis García Romero

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Nefrología Pediátrica.

UMAE Hospital de Pediatría. CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: 991429462

Tel: 833 3003437. Correo electrónico: [bofen\\_50@hotmail.com](mailto:bofen_50@hotmail.com)

### **Director de Tesis**

Dra. Santa Ramírez Godínez

Médico Especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y Trasplante Pediátrico.

Coordinador Hospitalario de Donación y Trasplante.

Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: 8470723

Tel: 3331713613. Correo electrónico: [santa.ramirez@imss.gob.mx](mailto:santa.ramirez@imss.gob.mx)

### **Asesor Metodológico:**

Dra. Elvira Torres Infante

Médico Especialista en Nefrología Pediátrica, Diálisis y Trasplante Pediátrico.

Maestra en Ciencias Médicas.

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: 9823239

Tel: 339683370. Correo electrónico: [torinel68@hotmail.com](mailto:torinel68@hotmail.com)

## INDICE

<b>1. Abreviaturas, siglas y acrónimos .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Resumen .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>9</b>
3.1 Antecedentes .....	25
<b>4. Justificación.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Planteamiento del problema .....</b>	<b>27</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>28</b>
6.1 Objetivo general	
6.2 Objetivos específicos	
<b>7. Material y Métodos.....</b>	<b>28</b>
7.1 Diseño del estudio	
7.2 Lugar de realización	
7.3 Grupo de estudio	
7.4 Tamaño de muestra	
<b>8. Criterios de selección.....</b>	<b>29</b>
8.1 Criterios de inclusión	
8.2 Criterios de exclusión	
8.3 Criterios de eliminación	
<b>9. Definición de variables.....</b>	<b>29</b>
<b>10. Desarrollo del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Consideraciones éticas.....</b>	<b>31</b>
<b>12. Análisis estadístico.....</b>	<b>32</b>
<b>13. Organización de la investigación.....</b>	<b>33</b>
13.1 Recursos humanos	
13.2 Recursos materiales	
13.3 Recursos financieros	
13.4 Factibilidad e Infraestructura	
<b>14. Cronograma de actividades.....</b>	<b>43</b>
<b>15. Resultados .....</b>	<b>44</b>
<b>16. Discusión .....</b>	<b>52</b>
<b>17. Conclusiones .....</b>	<b>54</b>

<b>18.Recomendaciones .....</b>	<b>55</b>
<b>19.Referencias bibliográficas.....</b>	<b>56</b>
<b>20.Anexo (I).....</b>	<b>61</b>

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

A	Adenina
ABCB1	Del inglés <i>ATP Binding cassette subfamily B member 1</i>
ATP	Del inglés <i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC	Del inglés <i>Area Under the Curve</i>
CYP3A4	Del inglés <i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A, member 4</i>
CYP3A5	Del inglés <i>Cytochrome P450, family 3, subfamily A, member 5</i>
DNA	Del inglés <i>Desoxirribonucleic Acid</i>
EDTA	Del inglés <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
EUA	Estados Unidos de América
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FDA	Del inglés <i>Food and Drugs Administration</i>
FKBP-12	Del inglés <i>FK Binding protein 12</i>
G	Guanina
IMC	Índice de Masa Corporal
SNP	Del inglés <i>Single nucleotid Polimorfism</i>
MDR-1	Del inglés, <i>Multidrug Resistance Protein 1</i>
mTOR	Del inglés <i>Mammalian Target Of Rapamicyn</i>
NF-AT	Del inglés <i>Nuclear Factor of Activated T-cells</i>
USRDS	Del inglés <i>United States Renal Disease Survey</i>
OPTN	Del inglés <i>Organ Procurement trasplant Network</i>
PCR-RFLP	Del inglés <i>Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment of Lenght Polymorphism</i>
SRTR	Del inglés <i>Scientific Registry of Trasplant Recipients</i>

## RESUMEN

**Título: frecuencia del alelo CYP3A5\*3 del gen CYP3A5 en pacientes pediátricos con trasplante renal de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.**

**Antecedentes.** El tratamiento inmunosupresor con tacrolimus ha mejorado de forma significativa la supervivencia del injerto renal a corto plazo. Sin embargo, este fármaco tiene estrecho margen terapéutico y marcada variabilidad farmacocinética que pueden condicionar mayor predisposición a nefrotoxicidad. La variabilidad farmacocinética de tacrolimus condiciona que el paciente pueda estar expuesto a niveles bajos o altos del fármaco, lo cual favorece episodios de rechazo o nefrotoxicidad que pueden tener consecuencias indeseables a largo plazo para la función del injerto. Conocer la frecuencia del polimorfismo del gen *CYP3A5* en una población tiene impacto sobre el tratamiento con tacrolimus. **Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la frecuencia del alelo CYP3A5\*3 del gen CYP3A5 en pacientes pediátricos con trasplante renal de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente? **Objetivo general:** Determinar la frecuencia del alelo CYP3A5\*3 del gen *CYP3A5* en pacientes con trasplante renal de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. **Material y Métodos:** Tipo de estudio: Retrospectivo descriptivo. **Unidad de estudio:** Genoteca de la población con sustitución y restitución renal del servicio de Nefrología Pediátrica – Trasplantes en la UMAE HP, CMNO Guadalajara, Jalisco. **Muestreo:** No probabilístico. **Análisis estadístico:** Se utilizaron medidas de tendencia central (mediana, media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de los datos). **Consideraciones éticas:** La investigación se apegó a los principios básicos para la investigación, emanados de la 18<sup>o</sup> Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea No. 64 realizada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013 y al REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, TÍTULO SEGUNDO, CAPÍTULO I, *DISPOSICIONES COMUNES*. ARTÍCULOS 13, ARTICULO 14, ARTICULO 17. Siendo dictaminado como autorizado con No de Registro R-2018-1302 por CLIS y (CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. **Resultados:** Se incluyeron 43 muestras, las cuales se encontraban en las condiciones adecuadas para la extracción de ADN y genotipificación estándar para determinar la presencia de alelo CYP3A5\*3 y CYP3A5\*1. El alelo CYP3A5\*3 y el genotipo CYP3A5\*3/\*3 fueron los más frecuentes, el \*3/\*3 (62.8%), el genotipo \*1/\*1 (7%), y \*1/\*3 (30.2%). La expresión del alelo CYP3A5\*1 por otra parte fue en 16 (37%). Predominantes hombres, nativos de Guadalajara, Jalisco, México, edad media en años de 7-18 años con un promedio de 13.5 años. En más del 50% de los casos la etiología de la enfermedad renal crónica terminal no se logró determinar. Se encontró el antecedente heredofamiliar para hipertensión arterial sistémica y en ERC en el 30.2% y 20.9% respectivamente. La hemodiálisis fue la terapia de reemplazo renal más frecuente en los pacientes previo al trasplante (67.4%). La Terapia de inmunosupresora de inducción fue con Basiliximab (93%), inmunosupresión de mantenimiento fue con tacrolimus, micofenolato y prednisona (95.3%). **Conclusiones:** Los genotipos y alelos del gen *CYP3A5* en las muestras de nuestro hospital es similar a lo reportado en otros estudios realizados en México, asiáticos y sudamericanos. El alelo CYP3A5\*3 y el genotipo CYP3A5\*3/\*3 fueron los más frecuentes, predominante es el \*3/\*3 expresado en 27 pacientes (62.8%), el genotipo \*1/\*1 para 3 pacientes (7%) y el restante del total que fueron 13 pacientes (30.2%) para el genotipo \*1/\*3.

## MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica en la actualidad es considerada como problema de salud pública en nuestro país, tanto en niños como en adultos.<sup>1-2</sup>

A nivel mundial, tiende a incrementarse. La enfermedad renal crónica es un padecimiento con un gran impacto en la población infantil mexicana, con consecuencias limitantes y graves a corto plazo. La pobreza y la falta de justicia social del entorno influyen en la atención oportuna y rehabilitación a largo plazo.<sup>3</sup>

Está se define según las guías internacionales, como el daño renal (estructural o funcional) que permanece por tres meses o más, con o sin disminución de la velocidad de filtración glomerular y alguno de los siguientes hallazgos: 1) alteración en la composición de la sangre o de la orina, 2) alteración en los estudios de imagen o 3) alteración en la biopsia renal o aquellos pacientes que tengan una velocidad de filtración glomerular  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ SC}$ , con o sin los otros signos de daño previamente descritos. A su vez, se describen cinco estadios de la enfermedad. El estadio 5 o etapa terminal (ERCT) se define cuando la velocidad de filtración glomerular  $< 15 \text{ ml/min}$ , o bien que el paciente requiera terapia de reemplazo renal (diálisis, hemodiálisis o trasplante renal).<sup>4</sup>

Dichos tratamientos son de alta especialidad, muy costosos y fuera del alcance económico de un gran número de familias. En el mundo existen alrededor de dos millones de personas que requieren terapia de reemplazo renal y esto implica un costo muy alto para los servicios de salud.<sup>5</sup>

La incidencia de ERCT estadio 5 en niños a nivel mundial es de aproximadamente de 1 a 3 niños por un millón de la población. En América Latina se reporta un amplio rango, de 2.8 a 15.8 casos nuevos por millón en menores de 15 años, mientras que en Italia se reportan 12.1 casos por millón y en Japón, 16.6% de su población de menores de 15 años.<sup>6</sup>

Torche et al, realizo un estudio que fue llevado a cabo en Paraguay en un periodo comprendido en los años 1990 al 2002, resultando con incidencia anual de al menos 2.3 paciente/año en 1990 al 1998 y aumentando a 8 casos en el periodo reportado del año 1999 al 2000 en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica.<sup>7</sup>

En nuestro país, se sabe que los estados con mayor marginación son precisamente los que tienen mayor incidencia y mortalidad por enfermedad renal crónica.<sup>8</sup> En Jalisco en el estudio realizado por García et al, se ha documentado que los pacientes más pobres son los que acuden en etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando ya no es posible detener la progresión de la enfermedad renal.<sup>9</sup>

El Registro Estatal de Diálisis y Trasplantes de Jalisco ha indicado un continuo aumento de pacientes con ERC. En términos de incidencia, la cifra se incrementó de 92 pacientes por millón de habitantes en 1999 a 400 pacientes por millón de habitantes en el año 2008.<sup>10</sup>

En la población adulta mexicana las principales causas de enfermedad renal terminal son diabetes e hipertensión arterial,<sup>3</sup> mientras que en los niños, desgraciadamente en la mayoría de los casos, no puede hacerse un diagnóstico preciso de la causa que ocasionó la enfermedad renal crónica ya que acuden tarde en busca de atención médica. Sin embargo, Cantu et al, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México en un periodo comprendido de del 2003 al 2009, reportando que el número de pacientes con etiología de causa desconocida se redujo en forma significativa en 2009 (60% en 2003 vs. 46% en 2009,  $p < 0.05$  por  $\chi^2$  ). En el trabajo de Medeiros et al, se reportó que las principales causas enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos son las malformaciones congénitas (displasia, hipoplasia, malformaciones urinarias), seguidas de las glomerulopatías.<sup>11</sup>

La diálisis peritoneal se ha constituido en el tratamiento de sustitución más utilizado para el manejo de la insuficiencia renal crónica terminal en pediatría. Su fácil acceso a través de un catéter peritoneal, la ventaja de ser una terapia ambulatoria, la estabilidad hemodinámica y el buen control de la hipertensión y de la anemia, además porque les permite tener una dieta menos rigurosa y el hecho de realizarla en la modalidad Diálisis Peritoneal Automatizada les permite mayor integración a la escolaridad evitando ausencia constante y aumentar el rendimiento escolar, así como ayudar en la dinámica familiar al permitir que los padres puedan acudir a sus trabajos e integrarse a su vida social. En comparación con la hemodiálisis, hacen de esta forma terapéutica la terapia de elección en la edad pediátrica. El reporte anual 2011 del Estudio Colaborativo Norteamericano Pediátrico en Trasplante Renal (NAPRTCS) informó de 7,039 pacientes pediátricos en diálisis, mostrando disminución en pacientes que se encontraban en diálisis peritoneal (de un 65,3% en 1992

a 55,7% en una media de los años comprendidos del 2008, 2009 y 2010 y un aumento correspondiente en hemodiálisis de 34,7% en 1992 para el 44,3% al 2011.<sup>12</sup>

En el caso de los adultos la hemodiálisis sigue siendo el método más común de terapia sustitutiva en todo el mundo con al menos el 80% de los pacientes con ERC terminal en esta modalidad de terapia <sup>13</sup>. Sin embargo, el trasplante renal es considerado como la terapia sustitutiva de elección ya que ha demostrado una menor mortalidad y mejor calidad de vida que hemodiálisis o diálisis peritoneal. Según datos del USRDS (United States Renal Data System) del 2014 solo el 54% de los pacientes en hemodiálisis y el 65% de los pacientes en diálisis peritoneal están vivos después de tres años del inicio del tratamiento dialítico, comparado con un 84 y 93% de los pacientes con trasplante renal de donador cadavérico y vivo respectivamente <sup>14</sup>.

### **Trasplante renal como terapia de sustitución renal.**

El trasplante renal pediátrico ha de abordar circunstancias únicas, físicas, fisiológicas, psicológicas, sociales, inmunológicas, etc. y además peculiaridades técnicas características de la edad pediátrica que han sido documentadas en las últimas décadas.<sup>15</sup>

Podemos asegurar que el trasplante renal es la forma óptima de terapia sustitutiva para el niño con enfermedad renal crónica terminal, no sólo para el periodo de desarrollo durante la edad pediátrica sino también para su futura vida adulta y estabilidad familiar.<sup>15</sup>

La supervivencia del paciente pediátrico con Enfermedad Renal Terminal con trasplante renal funcionante, se ha incrementado de forma continua en las últimas dos décadas, para el del injerto de donador vivo la sobrevida a 5 años en NAPRTCS es de un 83% frente a un 70% en el donante de cadáver. La mortalidad a largo plazo se produce preferentemente por complicaciones infecciosas o cardiovasculares (40 a 50%) y tanto la hipertensión arterial como períodos prolongados de diálisis son factores de riesgo. <sup>12-15</sup>

Un estudio reciente, basado en datos del Registro ERA-EDTA (European Registry collecting data on renal replacement therapy via the national and regional renal registries in Europe) demuestra que, hay un incremento de adultos jóvenes que recibieron terapia renal sustitutiva en la edad pediátrica pasando de 71 pmp>18 años en 1985 a 116 en 2004. En este grupo de niños, la expectativa de vida para los que alcanzan la edad adulta con un trasplante renal funcionante es de 63 años, frente a 38 para los que permanecieron en diálisis. <sup>16</sup>

En nuestro país, de acuerdo al reporte anual del Centro Nacional de Trasplantes se reportó en el año 2008 que se lograron efectuar un total de 2,274 trasplantes de los cuales 576 fueron de donador fallecido y 1698 de donador vivo; estas cifras desde entonces han ido en discreto incremento llegando a 2,610 trasplantes en el año 2014, de los cuales 748 fueron de donador cadavérico y 1862 de donador vivo, en el estado actual de receptores , donación y trasplantes en México en el primer trimestre del 2017 se han reportado 520 trasplantes de donador vivo y 234 han sido de donador cadavérico. Ocupa así el segundo lugar por entidad federativa el estado de Jalisco realizando un total de 157 trasplantes en lo que vas del año siendo de estos 39 en pacientes pediátricos, habiéndose realizado en la UMAE Hospital de Especialidades y en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. <sup>17</sup>

### **Peculiaridades del receptor infantil de trasplante renal**

Algunos aspectos clínicos del trasplante renal son similares tanto en niños como en adultos. Así como los medicamentos empleados para la inmunosupresión tienden a ser muy similares los regímenes utilizados para ambos grupos, la creatinina sérica es el mayor biomarcador para ambos, y en los casos de rechazo agudo será determinado primariamente por el resultado de las biopsias con el uso de la Clasificación de Banff; así pues, también existen diferencias entre estos dos grupos etarios como lo son: los factores inmunológicos, la enfermedad renal primaria desencadenante de la falla renal, a menudo con la asociación de anomalías urológicas y las inmunizaciones que se requieren previamente a la cirugía de trasplante. Las políticas asignadas para la procuración de riñones de donadores cadavéricos, las técnicas quirúrgicas en niños pequeños, y los aspectos metabólicos de medicamentos tienen distintos aspectos en niños.<sup>18</sup> La variación en la respuesta inmunológica y en la cinética de los inmunosupresores, obligan a una dosificación más ajustada y controlada.<sup>15</sup>

Dentro de los bastos efectos negativos que la enfermedad renal crónica terminal, se encuentra la afección de la capacidad cognitiva y el desarrollo educacional; sin embargo, el trasplante renal funcionante favorece al desarrollo intelectual cognitivo, la vida académica y la calidad de vida en la vida adulta del niño con enfermedad renal crónica terminal, eso entre muchos más beneficios que conlleva el trasplante renal. <sup>15</sup>

Es precisamente en esta etapa donde hay mayor riesgo de enfermedades víricas y de síndrome proliferativo, además el periodo madurativo, emocional y sexual de la adolescencia, conlleva un alto riesgo de mal cumplimiento terapéutico.<sup>15</sup>

A pesar de los avances en el tratamiento del trasplante renal que han permitido disminuir la tasa de rechazo agudo temprano a menos del 15% y han logrado una supervivencia del injerto renal al año del 90%, los resultados a largo plazo han permanecido constantes y sin cambios con una tasa estimada de pérdida de injerto del 4% por año.<sup>17</sup> Existen factores inmunológicos y no inmunológicos que provocan la pérdida de injertos renales, alguno de ellos tiene mayor impacto en el primer año del trasplante y otros causan lesión de forma más tardía. El daño tardío al injerto se ha asociado a nefrotoxicidad por inhibidor de calcineurina, glomerulonefritis recurrente, rechazo crónico celular y mediado por anticuerpos, hipertensión y rechazo agudo tardío.<sup>19</sup>

### **Tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal**

Gran parte del éxito del trasplante renal como terapia sustitutiva de elección se debe a los avances en el tratamiento inmunosupresor, el cual comprende diferentes combinaciones de fármacos dependiendo de si el paciente se encuentra en fase de inducción o de mantenimiento.<sup>20</sup> En la terapia de inducción se usan principalmente agentes biológicos de aplicación intrahospitalaria que comprenden anticuerpos monoclonales y policlonales, mientras que en la de mantenimiento se usan combinaciones de dos a tres fármacos de pequeña molécula que se pueden clasificar según las vías de señalización de la respuesta inmune sobre las que ejercen su acción inmunosupresora en glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la síntesis de purina e inhibidores de mTor (mammalian target of rapamycin).<sup>20-21</sup>

La población pediátrica se distingue por numerosas diferencias fisiológicas relacionadas con la composición corporal (agua/grasa), proteínas plasmáticas y actividad metabólica, la farmacocinética de muchos medicamentos es diferente en esta población.<sup>22</sup> En el trasplante renal pediátrico al igual que en el adulto tienen particular importancia los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), ya que en general los niños requieren mayor dosis en mg/kg que los adultos para alcanzar niveles terapéuticos similares, e incluso en niños menores de siete años puede ser necesario acortar el intervalo de dosificación.<sup>22</sup>

Glucocorticoides: Su efecto inmunosupresor es complejo sobre citocinas, sustancias vasoactivas, moléculas de adhesión, apoptosis y activación de células inflamatorias. Se usan en terapia de inducción, mantenimiento y en los episodios de rechazo agudo de injerto. Los fármacos más utilizados de este grupo son prednisona y metilprednisolona. En las fases de inducción se usan por vía intravenosa a dosis altas con posterior reducción en la fase de mantenimiento e incluso suspensión en algunos pacientes con riesgo inmunológico bajo.

23

La experiencia con eliminación total de esteroides en 129 trasplantes renales en pacientes pediátricos con bajo riesgo inmunológico (protocolo de Stanford), ha mostrado beneficios en la recuperación de talla, mejoría del riesgo cardiovascular y de los aspectos cosméticos. En esta serie la conversión de protocolo sin esteroides a esteroides es de un 13%, siendo la causa fundamental de la conversión rechazo agudo recurrente o recidiva de glomerulonefritis.<sup>15</sup>

Inhibidores de síntesis de purinas: Impiden la síntesis de DNA y tienen efecto antiproliferativo. En este grupo se incluye azatioprina y mofetil, ambos se utilizan en la terapia de mantenimiento. Actualmente se prefiere mofetil ya que ha demostrado una mejor eficacia y perfil de seguridad que Azatioprina.<sup>23</sup>

Inhibidores de calcineurina: Actúan sobre moléculas citoplasmáticas llamadas inmunofilinas que inhiben a la enzima calcineurina previniendo la síntesis de interleucina 2. Son considerados actualmente la piedra angular del tratamiento inmunosupresor e incluyen a tacrolimus y ciclosporina. Se utilizan tanto en terapia de inducción como mantenimiento.<sup>23</sup>

Inhibidores de mTor: Son inhibidores de proliferación celular con potente actividad inmunosupresora que se usan en terapia de inducción y mantenimiento. En este grupo se incluyen sirolimus y everolimus.<sup>23</sup>

### **Uso de Tacrolimus en trasplante renal**

Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina utilizado en terapia de inducción y mantenimiento del trasplante renal. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1997 para el tratamiento del trasplante renal y desde entonces su uso se ha incrementado superando a ciclosporina como terapia inmunosupresora de mantenimiento.<sup>24</sup>

La aparición en el mercado de nuevos medicamentos inmunosupresores ha modificado el tratamiento inmunosupresor clásico. Conocer el mecanismo de acción de cada uno de ellos es fundamental para elegir la estrategia de tratamiento más adecuada en cada momento, dado que el grado de inmunosupresión requerido en cada paciente varía considerablemente en función del órgano trasplantado y el tiempo desde el trasplante.

Pero, además la combinación de inmunosupresores que actúan en fases secuenciales del ciclo celular, puede permitir con dosis más bajas obtener una eficacia comparable y reducir el riesgo de toxicidad.

La ALANEPE (Archivos latinoamericanos de Nefrología Pediátrica) en su primer registro realizado durante el periodo de 2004-2008, en donde se incluyeron 1,458 pacientes, con un seguimiento promedio de  $23,4 \pm 17$  meses, reporta que el 54,3% de los trasplantes realizados fueron de donador de muerte cerebral (DMC), siendo el tipo de donante más frecuente en Venezuela y Chile (70%), México (30%), Brasil y Argentina (50%). La terapia de inducción fue 71% anti-IL2RAc, 13% Timoglobulina y no recibió inducción un 14%. La inmunosupresión de mantenimiento más utilizada fue tacrolimus 64%, ciclosporina 32%, MMF 54%, no recibieron mTOR 96%, esteroides 90% y retiro precoz o no esteroides un 10%. La pérdida de injerto ocurrió 20 en 155/1.458 (11%), muerte con injerto funcional (3,4%), trombosis vascular (2,8%), rechazo agudo (2,8%), recurrencia de enfermedad (1%). Cuarenta y ocho pacientes fallecieron (3,3%); las infecciones fueron las principales causas (2,1%). La supervivencia global del paciente a 1, 3 y 5 años fue 97%, 96% y 96% respectivamente. La supervivencia del injerto a 1,3 y 5 años en (donador vivo) fue 96%, 93% y 89%; en DMC de 92%, 86% y 76% respectivamente. La supervivencia del paciente e injerto fueron mayores en Donador Vivo ( $p < 0,001$ ).<sup>25</sup>

En la revisión más actual de la ALANEPE (Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica) del 2012 a partir del 30 día postrasplante se observa la casi desaparición de ciclosporina, el descenso del uso de esteroides en la última década del 90% al 50% y la combinación micofenolato y tacrolimus como inmunosupresión de elección, asociada o no a esteroides.<sup>15</sup>

La preferencia de tacrolimus sobre ciclosporina está basada en la mejor supervivencia del injerto, menores tasas de rechazo agudo con tacrolimus y además para evitar los efectos cosméticos indeseables de la ciclosporina, que junto a la de los esteroides contribuyen al no cumplimiento terapéutico.<sup>15</sup>

Según datos del reporte anual del OPTN/SRTR (Organ Procurement transplant Network/Scientific Registry of Trasplant Recipients) del año 2004, en el periodo de los años 2002 a 2003 se reportó un incremento en uso de tacrolimus de 64 a 67%, mientras que ciclosporina disminuyó de 30 a 26%.<sup>26</sup>

En otro estudio realizado en Taiwan en trasplantados renales en los años 2002 a 2009 se reportó un incremento significativo en el uso de terapia inmunosupresora que incluía a tacrolimus de 35.1 a 58.2%, mientras que el uso de ciclosporina disminuyó del 62.2 al 24.8%.<sup>27</sup>

Finalmente, según datos del reporte anual del OPTN/SRTR (Organ Procurement transplant Network/Scientific Registry of Trasplant Recipients) del año 2013, para el año 2010 tacrolimus era parte de la terapia inmunosupresora en aproximadamente 90% de los pacientes con trasplante renal a un año postrasplante.<sup>28</sup>

La preferencia hacia el uso de Tacrolimus sobre ciclosporina en el tratamiento del trasplante renal en las últimas décadas se debe a que éste fármaco ha demostrado ser 10-100 veces más potente en modelos de inmunosupresión *in vitro* e *in vivo*, además de que se han reducido los episodios de rechazo así como la severidad de los mismos.<sup>29</sup>

En su estudio Pirsch et al, demostraron en el seguimiento a un año que el 30.7% de los pacientes tratados con tacrolimus habían presentado rechazo agudo comparado con 46.4% de los tratados con ciclosporina. La incidencia de rechazo moderado a severo en el grupo tratado con tacrolimus fue 10.8% comparado con 26.5% en el grupo de ciclosporina.<sup>30</sup>

Tacrolimus tiene un estrecho margen terapéutico y una variabilidad interindividual farmacocinética considerable. La exposición a niveles bajos del fármaco puede condicionar episodios de rechazo mediados inmunológicamente y la exposición a niveles altos puede aumentar el riesgo de infecciones, neoplasias, diabetes postrasplante y nefrotoxicidad. Los efectos de su toxicidad tienen impacto a corto y largo plazo para la supervivencia del injerto renal. Por lo tanto, su uso en trasplante renal requiere de la monitorización de los niveles sanguíneos para realizar ajustes a su dosis y lograr niveles terapéuticos.<sup>31</sup>

## **Farmacología de Tacrolimus**

### **Mecanismo de acción**

Tacrolimus es un macrólido que fue aislado en 1984 de la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*, microorganismo encontrado en el suelo del monte Tsukuba en Tokio por investigadores de la Universidad Chiba de Japón.<sup>24</sup> Tiene un peso molecular de 822.05 Da. El medicamento es biológicamente activo al unirse a la inmunofilina FK Binding protein 12 (FKBP-12) localizada en el citoplasma de la célula formándose un complejo FKBP12-Tacrolimus, el cual inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, molécula que es fundamental en la síntesis de varias interleucinas, incluida la interleucina 2.<sup>29</sup>

El paso de la señal que activa la transcripción de interleucina 2 desde el citoplasma al núcleo involucra la actividad de una proteína denominada factor nuclear de célula T activada (NF-AT), la cual es un factor de transcripción específico del linfocito T que está formada por dos subunidades, una de ellas localizada en citoplasma y otra de localización nuclear. El incremento del calcio intracelular provoca el movimiento de la subunidad citoplasmática hacia el núcleo donde se combina con la subunidad nuclear para permitir la formación del factor de transcripción de interleucina 2. El complejo de Tacrolimus-FKBP-12 inhibe la defosforilización en el NF-AT requerida para la traslocación de la subunidad citoplásmica de este factor de transcripción hacia el núcleo, por lo tanto, se inhiben sus actividades bloqueándose la formación de interleucina 2. La inhibición de la producción de interleucina 2 tiene como consecuencia la inhibición de la actividad del linfocito T, siendo este el efecto inmunosupresor principal de tacrolimus.<sup>29</sup>

### **Absorción**

Tacrolimus es un fármaco lipofílico con variabilidad en su absorción y metabolismo de primer paso.<sup>29</sup> Tiene una biodisponibilidad oral baja en promedio de un 25% (rango 4-93%).<sup>24</sup> Las concentraciones pico de tacrolimus en sangre (C<sub>max</sub>) se alcanzan aproximadamente dos horas después de la administración vía oral.<sup>32</sup> La tasa y grado de absorción disminuyen en presencia de alimento reportándose hasta una disminución del 25-40% en el área bajo la curva cuando el medicamento es ingerido después de un alimento.<sup>24</sup> Se ha demostrado que posterior a la ingesta de alimento rico en grasa y carbohidratos la tasa de absorción de tacrolimus disminuye cuando el medicamento ha sido administrado de 0.25 a 1.5 horas después del alimento.<sup>32</sup>

## **Distribución**

El fármaco está unido altamente a los eritrocitos en una forma concentración-dependiente, por lo que la medición de sus niveles en sangre entera es el medio para evaluar sus concentraciones terapéuticas.<sup>32</sup> Tiene una unión a proteínas del 99%, con la mayor parte del medicamento unido a la albúmina y a la glicoproteína alfa 1 ácida.<sup>24</sup> El volumen de distribución de tacrolimus es de 0.85 a 1.4 L/Kg en pacientes con trasplante renal que reciben el fármaco vía intravenosa y de 1.9 L/Kg en voluntarios sanos que lo reciben vía oral. Estudios en animales indican que el medicamento se distribuye extensamente en la mayoría de los tejidos incluidos pulmones, bazo, corazón, riñón, páncreas, músculo e hígado. Tacrolimus cruza barrera placentaria y es detectable en la leche materna.<sup>32</sup>

## **Metabolismo y eliminación**

A nivel intestinal el tacrolimus es sustrato de la P glicoproteína o MDR-1, la cual es codificada por el gen *ABCB1*. Esta proteína es un transportador dependiente de ATP localizada en la membrana del enterocito y regula el paso de sustancias desde el interior de la célula hacia el espacio extracelular. La acción de la P glicoproteína sobre tacrolimus puede reducir su biodisponibilidad oral.<sup>32</sup>

Tacrolimus es metabolizado predominantemente en el hígado y en menor grado en la mucosa intestinal mediante las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, las cuales tienen grados variables de actividad entre los pacientes con trasplante renal. CYP3A5 tiene una actividad catalítica hacia tacrolimus 1.6 veces mayor que CYP3A4. El fármaco es convertido por hidroxilación y dimetilación a 15 metabolitos, siendo el principal de ellos el 13-0-dimetiltacrolimus.<sup>24</sup> La vida media de eliminación reportada es variable, con valores promedio de 19 horas en pacientes con trasplante renal. La eliminación fecal del medicamento es del  $92.6 \pm 3.07\%$  y la eliminación urinaria es del  $2.3 \pm 1.1\%$ . La principal vía de excreción de tacrolimus en las heces es biliar.<sup>32</sup>

Los principales fármacos que interactúan con los inhibidores de calcineurina son inductores o inhibidores de CYP3A4. Los fármacos inhibidores de dichas enzimas aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus y pertenecen a diferentes grupos de medicamentos como corticoides, antihipertensivos (diltiazem, verapamilo, nifedipino y nicardipino), antimicóticos (fluconazol, ketonazol, itraconazol y clotrimazol) antibióticos (claritromicina y eritromicina) y procinéticos (cisaprida y metoclopramida). Los fármacos inductores

disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus y pertenecen al grupo de medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) y antifúngicos (rifampicina, rifabutina e isoniazida). Otras interacciones medicamentosas relevantes son el uso de antiácidos que pueden disminuir la biodisponibilidad de tacrolimus y el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos como los AINES.<sup>24-32</sup>

Las diferencias en las dosis administradas en pacientes pediátricos y adultos para alcanzar concentraciones mínimas comparables en sangre, se explica por las diferencias en depuración y distribución, ya que la depuración del tacrolimus en niños es más rápida y tienen un mayor volumen de distribución.<sup>33</sup>

### **Farmacogenómica de tacrolimus**

La farmacogenómica es la ciencia que estudia la variabilidad en la respuesta de un fármaco en relación a los factores genéticos involucrados en la farmacocinética y el mecanismo de acción de la droga en el organismo. Esta variabilidad depende de los polimorfismos genéticos, los cuales son variantes alélicas de genes presentes en al menos 1% de la población. Estas variantes codifican diferentes isoformas moleculares de la misma proteína y en la mayor parte de los casos consisten en polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), los cuales determinan la generación de isoformas que difieren en su mayoría por un solo aminoácido.<sup>29</sup>

Los polimorfismos en genes que codifican para enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos pueden causar diferencias fenotípicas significativas en su expresividad y actividad catalítica. Las implicaciones clínicas de estos polimorfismos incluyen aspectos de la biodisponibilidad, eliminación, farmacodinámica e índice terapéutico del medicamento. De los múltiples polimorfismos genéticos identificados, sólo un pequeño número de estos condicionan consecuencias clínicas significativas, en el caso de tacrolimus, un polimorfismo en el gen *CYP3A5* ha sido considerado el mayor responsable de la variabilidad en su farmacocinética. Otros con menor impacto sobre esta variabilidad son los localizados en los genes del *CYP3A4* y *ABCB1*.<sup>29</sup>

Al realizar la genotipificación de estos polimorfismos en pacientes con trasplante renal, se pretende lograr la optimización de las dosis de inicio y mantenimiento del tacrolimus, alcanzar concentraciones en sangre adecuadas de forma más rápida y limitar los efectos adversos asociados a dosis. Los beneficios de la genotipificación de polimorfismos del gen

*CYP3A4* como una práctica de rutina en el tratamiento de pacientes con trasplante renal no están aún bien establecidos en estudios prospectivos.<sup>29</sup>

### **Polimorfismo del Citocromo P450-3A5**

El principal determinante de la variabilidad interindividual de la dosis de tacrolimus es la actividad del citocromo P450-3A5 (*CYP3A5*), codificado por el gen *CYP3A5*. Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) localizado en este gen que involucra una transición de Adenina a Guanina en la posición 6986 del intrón 3 (rs776746) y denominado alelo *CYP3A5\*3* es el responsable de aproximadamente el 50% de la variabilidad farmacocinética total.<sup>34</sup> La presencia de este alelo causa alteraciones en el procesamiento del RNA mensajero, de forma que no se realiza una unión perfecta entre los exones 3 y 4 resultando en una secuencia anómala del gen que será inestable dando lugar a la formación de una proteína *CYP3A5* no funcional.<sup>35</sup>

El alelo *CYP3A5\*1* es considerado el alelo silvestre y corresponde a la presencia de una Adenina en la posición 6986 del gen *CYP3A5*. Los individuos con al menos una copia del alelo *CYP3A5\*1* expresan proteína *CYP3A5* funcional a niveles significativos mayores al 50% del contenido hepático total del *CYP3A4*.<sup>36</sup> Mientras que los portadores homocigotos del alelo *CYP3A5\*3* carecen de la proteína funcional (no expresores). La presencia del alelo *CYP3A5\*3* permite clasificar a cada paciente en el fenotipo metabolizador lento si es homocigoto *CYP3A5\*3/\*3* y metabolizador intermedio o extensivo si es heterocigoto *CYP3A5\*1/\*3* u homocigoto *CYP3A5\*1/\*1* respectivamente.<sup>35</sup>

La frecuencia de los alelos *CYP3A5\*1* y *CYP3A5\*3* es variable de acuerdo al grupo étnico. Se estima que aproximadamente un 80% de los caucásicos son metabolizadores lentos (homocigotos para alelo *CYP3A5\*3*)<sup>32</sup>, mientras que el 30% de los asiáticos y un 70% de los individuos de ascendencia africana son metabolizadores intermedios o rápidos.<sup>36</sup> En un estudio realizado en hospitales de la capital de nuestro país, se encontró que el 52.2% de los pacientes son metabolizadores lentos, 41.6% son metabolizadores intermedios y 6.2% metabolizadores extensivo.<sup>37</sup>

### **Polimorfismos de *CYP3A4* y *ABCB1***

En el gen *CYP3A4* se han encontrado variantes que podrían alterar la actividad del citocromo *CYP3A4* en relación al metabolismo del tacrolimus. El polimorfismo de un solo nucleótido en la región promotora del gen (-392 A>G) y denominado *CYP3A4\*1B* se ha

relacionado con un requerimiento mayor de la dosis del fármaco ya que los portadores de este alelo presentan mayor cantidad de proteína CYP3A4 funcional. Otro polimorfismo recientemente descrito es el CYP23A4\*22.<sup>35</sup> Sin embargo, ninguno de estos polimorfismos ha mostrado de forma consistente una relación con la variabilidad en la dosis de tacrolimus en comparación con el polimorfismo del gen *CYP3A5* antes mencionado. Se han identificado también polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *ABCB1* que codifica a la P-glicoproteína. Los polimorfismos más estudiados son 3435 C>T y 2677 G>T/A. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios mostrando impacto escaso o limitado de estos SNP sobre los niveles en sangre de tacrolimus<sup>32,35</sup>.

### **Dosificación y monitorización del tratamiento con tacrolimus**

Tacrolimus tiene una gran variabilidad farmacocinética que depende, en parte, de la presencia de polimorfismos en genes que codifican para las enzimas que participan en su metabolismo, así como de otros factores como el tipo de trasplante, función renal y hepática basales, uso concomitante de corticoesteroides, edad y etnia del paciente, el tiempo después del trasplante, nivel de albúmina, hematocrito y la administración de alimento. Por lo tanto, la dosificación de este medicamento también es variable; según datos obtenidos del estudio Symphony, la dosis recomendada inicial es de 0.1-0.3 mg/kg/día. Dosis bajas de 0.1 mg/kg/día mostraron mejores desenlaces clínicos en cuanto a supervivencia del injerto, tasa de rechazo y función renal comparado con dosis bajas de sirolimus o ciclosporina.<sup>39</sup>

La monitorización terapéutica del tacrolimus inicia después del trasplante renal para facilitar la dosificación y asegurar adecuados niveles sanguíneos del medicamento. El parámetro más ampliamente utilizado es la medición de la concentración del fármaco en sangre total (C<sub>0</sub>), el cual se realiza 12 horas después de su administración y tiene una buena correlación con el área bajo la curva de concentración (AUC<sub>0-12</sub>).<sup>29</sup> Los niveles sanguíneos recomendados son diferentes de acuerdo al tiempo posterior al trasplante; en el primer mes son de 10-15 ng/ml, hasta el tercer mes entre 10 a 12 ng/ml. Del cuarto al sexto mes entre 8 y 10 ng/ml, del séptimo al doceavo mes entre 6 y 10 ng/ml. A partir del año se sugiere mantener niveles entre 6 y 8 ng/ml.<sup>40</sup>

Lograr y mantener niveles sanguíneos adecuados de acuerdo al tiempo del trasplante es importante por la relación existente entre toxicidad, rechazo de injerto y los niveles C<sub>0</sub> de tacrolimus.<sup>41</sup> La estrategia terapéutica ante la toxicidad consiste en disminuir la dosis o

incluso suspender el tratamiento con tacrolimus, lo cual se asocia a un riesgo incrementado de rechazo agudo y de lesión inmunológica subclínica. Los eventos de rechazo a largo plazo incrementan el riesgo de disfunción crónica y pérdida de injerto. Por lo tanto, la monitorización terapéutica y la individualización de la dosis de tacrolimus son fundamentales para el pronóstico del injerto a corto y largo plazo.<sup>42</sup>

Aunque existe una fuerte asociación entre los niveles sanguíneos de tacrolimus y la nefrotoxicidad, los efectos tóxicos a nivel renal se pueden observar aún en presencia de niveles adecuados (4-6 ng/ml), esta discrepancia puede ser explicada por los efectos de diferentes factores clínicos y genéticos en el metabolismo del fármaco.<sup>43</sup> Algunos factores bioquímicos y clínicos como hematocrito, albúmina, edad, género, índice de masa corporal y absorción intestinal han sido propuestos como los más significativos. Los polimorfismos en los genes CYP3A4 y CYP3A5 son las variables genéticas mejor estudiadas que se han relacionado con la variabilidad en la respuesta farmacodinámica.<sup>44</sup>

Se han realizado estudios retrospectivos que han evaluado la dosificación de tacrolimus con base a la presencia del polimorfismo del gen *CYP3A5*, Haufroid et al sugieren utilizar una dosis inicial de 0.15 mg/kg/día en portadores del alelo *CYP3A5\*1* y dosis más baja en los homocigotos para el alelo *CYP3A5\*3* de 0.075 mg/g/día.<sup>45</sup>

Hesselink et al evaluó la capacidad de optimizar la dosis inicial de tacrolimus con base en el genotipo *CYP3A5* se encontró que en los pacientes en quienes se adaptó la dosificación de acuerdo al genotipo se lograron niveles meta después de tres días en mayor proporción que en el grupo control (43.2% vs 29.1%,  $P=0.03$ ), además de que se requirieron menor número de ajustes a la dosis y menor tiempo para alcanzar niveles C0 meta.<sup>41</sup> Los pacientes portadores de al menos una copia del alelo *CYP3A5\*1* requieren una dosis de tacrolimus 50% mayor que los pacientes con el genotipo *CYP3A5\*3/\*3* para alcanzar los mismos niveles sanguíneos.<sup>38</sup>

### **Nefrotoxicidad por tacrolimus**

Tacrolimus es considerado actualmente la piedra angular del tratamiento inmunosupresor ya que ha mejorado de forma considerable la supervivencia del injerto renal en el primer año pos-trasplante al disminuir la tasa de rechazo agudo.<sup>42</sup>

Sin embargo, su estrecho margen terapéutico somete al paciente a diferentes efectos adversos relacionados con la mayor o menor exposición a niveles del medicamento en

sangre y suponen una amenaza para la supervivencia del injerto a largo plazo. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la nefrotoxicidad, la cual puede ser aguda o crónica y ha sido reportada con incidencias del 17 al 50% para la aguda y de 14.7 a 24 % para la crónica.<sup>42</sup> Hasta hace algunos años la ciclosporina era el inhibidor de calcineurina más utilizado, por lo que la información con la que se cuenta sobre la nefrotoxicidad pertenece a este fármaco y se considera que tacrolimus se comporta de forma similar.<sup>47</sup>

La nefrotoxicidad por tacrolimus puede presentarse de forma aguda manifestada como oligoanuria o elevación de creatinina. Los principales mecanismos asociados son la vasoconstricción de la arteriola aferente y el daño tubular directo, los cuales son secundarios a un aumento de factores vasoconstrictores como endotelina, tromboxano, activación de sistema renina angiotensina y disminución de vasodilatadores como prostaglandina E2, prostaciclina y óxido nítrico.<sup>47</sup> Este tipo de nefrotoxicidad se considera funcional, reversible y es común que se presente en el periodo postquirúrgico temprano en el cual se utilizan dosis más altas del medicamento.<sup>47</sup>

Los hallazgos histológicos de la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de calcineurina comprenden la arteriopatía aguda manifestada solo por disfunción renal sin alteraciones histológicas, la tubulopatía toxica asociada a la presencia de vacuolización isométrica del citoplasma de las células tubulares, hallazgo inespecífico y que no se ha relacionado con progresión a nefrotoxicidad crónica, la presencia de cuerpos de inclusión cercanos a las vacuolas que corresponden a mitocondrias gigantes, las cuales tampoco son un hallazgo específico y la microangiopatía trombótica.<sup>47</sup>

La nefrotoxicidad crónica por inhibidor de calcineurina ha sido considerada el talón de Aquiles de los regímenes inmunosupresores actuales.<sup>45</sup> Nankivell et al en su estudio prospectivo de 120 pacientes con trasplante renal y pancreático en quienes se realizaron biopsias de injerto 10 años después del trasplante encontró que el 100% de los pacientes habían desarrollado signos de toxicidad crónica por ciclosporina o tacrolimus.<sup>14</sup>

Por lo tanto, se concluyó que la nefrotoxicidad crónica por inhibidor de calcineurina era una de las causas principales de daño histológico y deterioro progresivo de la función renal a largo plazo. Sin embargo, la ausencia de grupo control en este estudio cuestiona la especificidad de los hallazgos histológicos para nefrotoxicidad crónica por inhibidor de calcineurina así como la contribución real de la misma a la disfunción crónica de injerto.<sup>48</sup>

La etiología de la nefrotoxicidad crónica por inhibidor de calcineurina comprende cambios hemodinámicos y efectos tóxicos directos en las células tubulares. El daño crónico afecta de forma irreversible a todos los compartimentos del riñón: vasos, túbulo-intersticio y glomérulos. El daño vascular se manifiesta en la biopsia renal como depósitos hialinos nodulares en la media de las arteriolas aferentes y se denomina hialinosis arteriolar. Estos depósitos hialinos llegan a ser lo suficientemente grandes para causar un estrechamiento de la luz arteriolar causando hipoxia e isquemia. Los cambios tubulointersticiales se caracterizan por fibrosis intersticial en banda y atrofia tubular, los cuales son secundarios a la hipoxia-reoxigenación que condicionan formación de radicales libres de oxígeno que causan muerte celular y apoptosis. A nivel glomerular el principal hallazgo es la glomerulosclerosis global asociada a la arteriopatía severa, puede presentarse también glomérulos atubulares y glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria a hiperfiltración.<sup>46</sup>

### **Factores de riesgo para nefrotoxicidad por tacrolimus y su asociación con el polimorfismo del gen *CYP3A5***

Los principales factores de riesgo para presentar nefrotoxicidad por tacrolimus son la sobreexposición a niveles elevados del fármaco en sangre a nivel sistémico, polimorfismos de los genes *CYP3A4*, *CYP3A5* y *ABCB1*, uso de fármacos que interactúan con enzimas y transportadores comunes al metabolismo de tacrolimus (corticoides, antibióticos, antiarrítmicos, antifúngicos y antiepilépticos), uso de anti-inflamatorios no esteroideos, edad mayor del donador, depleción de sal y uso de diuréticos.<sup>46</sup> Sin embargo, no se han identificado de forma prospectiva predictores clínicos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina.<sup>42</sup>

Existe poca correlación entre niveles sanguíneos de tacrolimus y el desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes con trasplante cardíaco por lo tanto, parece ser que lo que determina la nefrotoxicidad crónica es la exposición a niveles elevados de fármaco a nivel renal y no a nivel sistémico. *CYP3A5* es la única isoforma de la familia de citocromos *CYP3A* expresada en el riñón y evita el acumulo de tacrolimus al metabolizarlo.<sup>38</sup>

En el estudio de Metalidis et al, realizado a cabo en 103 pacientes con trasplante renal a los que se les realizó biopsia renal y determinación por inmunohistoquímica de la expresión de *CYP3A5* se demostró que la expresión intrarrenal de *CYP3A5* está asociada a la aparición *de novo* de hialinosis arteriolar nodular como signo de nefrotoxicidad crónica.<sup>49</sup>

Los estudios que han evaluado la relación entre el genotipo CYP3A5 y la nefrotoxicidad aguda y crónica han aportado resultados contradictorios.<sup>38</sup>

Glowacki et al en su estudio de 209 pacientes con seguimiento a dos años, encontraron nefrotoxicidad crónica documentada por biopsia en un 50% de los homocigotos para el alelo CYP3A5\*3 comparado con los metabolizadores intermedios o extensivos.<sup>50</sup>

En el estudio de Quteineh et al, que incluyó a 136 pacientes no se encontró asociación entre el polimorfismo del CYP3A5 y la nefrotoxicidad.<sup>51</sup>

En un meta-análisis de estudios observacionales que incluyó 363 pacientes trasplantados renales con seguimiento a 10-12 meses no se encontró asociación entre el polimorfismo del gen CYP3A5 y la nefrotoxicidad aguda, mientras que para nefrotoxicidad crónica se incluyeron 867 pacientes con seguimiento a 50 meses y se encontró un riesgo incrementado en aquellos portadores de al menos una copia del alelo CYP3A5\*1 (OR=2.42, IC 95%1.51-3.9; I<sup>2</sup>=0%). En este mismo grupo de pacientes se encontró un riesgo incrementado de rechazo agudo (OR 1.32, IC 95% 1.02-1.71, I<sup>2</sup>=3%).<sup>52</sup>

Se concluye que el riesgo incrementado de nefrotoxicidad en los portadores del alelo silvestre es secundario al acumulo de metabolitos de tacrolimus debido al mayor metabolismo del fármaco en los pacientes con la enzima CYP3A5 funcional en comparación con los portadores del genotipo CYP3A5\*3/\*3 (no expresores).<sup>38</sup>

### **3.1 ANTECEDENTES**

Yi-Ping et al, reportó en su metaanálisis en donde fueron involucrados a 268 pacientes pediátricos con trasplante renal, representando en un 95% en frecuencia los portadores del polimorfismo CYP3A5\*1, además con significancia estadística en pacientes con dosis diaria media de Tacrolimus entre los portadores y los que no expresaban dicho polimorfismo por diferencia de medias estandarizadas 0.44, IC del 95% a 0.68 (p< 0,001).<sup>53</sup>

Sireen Shilbayeh et al, en su estudio realizado del 2007 al 2009 donde se obtuvieron un total de 38 pacientes pediátricos con trasplante renal, identificando respectivamente por frecuencia los genotipos CYP3A5\*1/\*1 (5.3%), CYP3A5\*1/\*3 (10.5%) y CYP3A5\*3/\*3 (84.2%), teniendo como resultado estos genotipos similares a los descritos en pacientes caucásicos y japoneses. Sin embargo, estas frecuencias genotípicas eran diferentes a las poblaciones afroamericanas que han sido reportado.<sup>54</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública con alta prevalencia e incidencia a nivel mundial, en México y en Jalisco. El trasplante renal constituye la mejor opción de terapia sustitutiva para pacientes con ERCT debido a que mejora la calidad de vida, disminuye la mortalidad y los costos para el sistema de salud. Los avances en diversos campos de la medicina del trasplante renal han logrado disminuir de forma significativa las complicaciones tempranas logrando una supervivencia de los injertos renales al año del 90%. Sin embargo, los resultados a largo plazo no se han modificado manteniéndose una tasa de pérdida de injerto de 4% por año. La pérdida tardía de injerto renal tiene diversas causas, destacando los episodios de rechazo agudo tardío, rechazo crónico mediado por anticuerpos y la nefrotoxicidad por inhibidor de calcineuria.

El éxito del trasplante renal como terapia sustitutiva de elección se debe en gran parte a los avances realizados en el campo del tratamiento inmunosupresor. De los medicamentos disponibles en nuestro medio, el grupo de los inhibidores de la calcineurina ha sido considerado la piedra angular del tratamiento. Dentro de este grupo se encuentra tacrolimus, el cual es utilizado ampliamente en terapia de inducción y mantenimiento siendo variable su dosis y eficacia terapéutica entre cada individuo. Se ha demostrado que un porcentaje considerable de esta variabilidad farmacocinética se debe a la presencia de un polimorfismo del gen *CYP3A5*, el cual codifica para la isoenzima citocromo P450-3A5 que es la responsable del metabolismo del fármaco a nivel hepático, intestinal y renal.

La variabilidad farmacocinética de tacrolimus condiciona que el paciente pueda estar expuesto a niveles bajos o altos del fármaco, lo cual favorece episodios de rechazo o nefrotoxicidad que pueden tener consecuencias indeseables a largo plazo para la función del injerto. La determinación del polimorfismo del gen *CYP3A5* en cada paciente aporta información sobre la capacidad para metabolizar el tacrolimus con el objetivo de personalizar la dosificación y prevenir de esta forma la nefrotoxicidad o los episodios de rechazo agudo. Conocer la frecuencia del polimorfismo del gen *CYP3A5* en una población tiene impacto sobre el tratamiento con tacrolimus y por lo tanto, en la función del injerto renal a corto y largo plazo. Además conocer si la variante *CYP3A5\*3* se asocia con los niveles de tacrolimus en población trasplantada tiene impacto sobre el tratamiento y por lo tanto en la función del injerto renal a corto y largo plazo.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento inmunosupresor empleado en el trasplante renal consiste en combinaciones de fármacos de diferente mecanismo de acción, dentro de estos se encuentra tacrolimus que pertenece al grupo de los inhibidores de la calcineurina. Este fármaco es utilizado en terapia de inducción y mantenimiento del trasplante renal, tiene un estrecho margen terapéutico y una variabilidad farmacocinética considerable. Hasta un 50% de esta variabilidad es atribuida a un polimorfismo de un solo nucleótido localizado en el intrón 3 del gen *CYP3A5* (denominado alelo *CYP3A5\*3*), gen que codifica para una isoenzima de la familia citocromo P450, que es la responsable del metabolismo del fármaco.

La presencia de este alelo condiciona la producción de proteína no funcional, por lo que se puede clasificar a los pacientes de acuerdo a tres genotipos; metabolizador lento (homocigotos *CYP3A5\*3/\*3*), metabolizador intermedio (heterocigotos *CYP3A5\*1/\*3*) o metabolizador extensivo (homocigotos *CYP3A5\*1/\*1*). Se ha demostrado que los metabolizadores intermedios y extensivos requieren hasta una dosis hasta un 50% mayor que los lentos. También se ha sugerido en algunos estudios que existe asociación entre la presencia del polimorfismo *CYP3A5* y mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Evaluar el impacto que tiene el polimorfismo del *CYP3A5* en esta variabilidad a la respuesta al tratamiento con tacrolimus debe considerar las diferencias étnicas, ya que se ha reportado una prevalencia diferente del polimorfismo de acuerdo al grupo étnico. Hasta el momento son escasos los estudios realizados en población mexicana y del occidente del país sobre la frecuencia de este polimorfismo.

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia del alelo *CYP3A5\*3* del gen *CYP3A5* en pacientes con trasplante renal de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente?

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Determinar la frecuencia del alelo CYP3A5\*3 del gen *CYP3A5* en pacientes con trasplante renal de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO

### **6.2 Objetivos específicos**

- 1.- Determinar la frecuencia de los genotipos CYP3A5\*1/\*1, CYP3A5\*1/\*3 y CYP3A5\*3/\*3 en pacientes con trasplante renal.
- 2.- Clasificar los pacientes de acuerdo al genotipo en: a) metabolizadores lentos (homocigotos CYP3A5\*3/\*3), b) metabolizadores intermedios (heterocigotos CYP3A5\*1/\*3 y c) metabolizadores extensivos (homocigotos CYP3A5\*1/\*1).
- 3.- Identificar el sexo, grupo etario, procedencia y etnia.
- 4.- Describir los antecedentes médicos (familiares).
- 5.- Clasificar la causa de enfermedad renal crónica.
- 6.- Registrar terapia de sustitución renal previa al trasplante renal,
- 7.- Describir terapia inmunosupresora de inducción y mantenimiento al trasplante renal.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 Tipo de estudio**

Retrospectivo descriptivo.

### **7.2 Universo de estudio**

Genoteca genómica de la población con sustitución y restitución renal del servicio de Nefrología Pediátrica – Trasplantes en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

### **7.3 Lugar en donde se desarrollará el estudio**

La selección de muestras, captación de datos, y análisis de variables asociadas se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría CMNO UMAE. El análisis de genotipificación se llevó a cabo en el Centro Medio Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara Jalisco.

#### **7.4 Tamaño de muestra**

No probabilístico por conveniencia.

### **8. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Muestras que sean adecuadas para la amplificación de ADN de la genoteca genómica del protocolo con número de autorización por el Comité Local de investigación: R-2014-1302-42.

#### **8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

-Muestras de la genoteca genómica que no fueron incluidos en el protocolo con número de autorización por el Comité Local de investigación: R-2014-1302-42.

#### **8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

-Muestras inadecuadas para la amplificación de ADN.

## **9. DESARROLLO DE ESTUDIO**

### **Paso 1: Selección de muestras**

Se verifico integridad de muestra de ADN en genoteca genómica y que hayan estado de acuerdo en participar en estudios posteriores ya que este protocolo es un avance de nueva etapa del protocolo titulado "ASOCIACION DEL POLIMORFISMO IL-6174G>C CON LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE IL-6 EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA TERMINAL" con número de autorización por el Comité Local de investigación: R-2014-1302-42, cuyo autor es la C. Elvira Torres Infante quien es Médico Adscrito al servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

### **Paso 2: Obtención de los datos**

Se revisaron los expedientes electrónicos de los mismos, los cuales son de acceso restringido y son información oficial por lo que se consideran fidedignos y que reflejen el estado actual del individuo; se vaciaron los datos a una hoja de captura (ver anexo I), en donde se registrarán: marcadores bioquímicos, antecedentes del trasplante y reporte de biopsia renal con nefrotoxicidad aguda o crónica por tacrolimus, y/o rechazo.

### **Paso 3: Genotipificación**

La verificación de la integridad del ADN se llevó a cabo mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con SYBR Green I, mientras que la determinación de la concentración y pureza se determinó mediante espectrofotometría. Ya extraído el ADN se almaceno a – 20°C hasta su procesamiento para la identificación de la variante. La genotipificación de la variante \*3 del gen *CYP3A5* se llevó a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en equipo LightCycler 96, utilizando las sondas Taqman diseñadas específicamente y disponibles de forma comercial, utilizando los iniciadores descritos en el siguiente cuadro.

La mezcla de reacción de 25 µl en total consistio de 100 ng ADN, Taqman Universal PCR master mix, primers y sonda específica para cada gen. La mezcla se incubo a 52°C durante

2 min, previamente en AmpErase UNG para eliminar fuentes de contaminación del ADN y enseguida a 95°C durante 10 min seguido de 40 ciclos de amplificación a 92°C durante 15 seg y 60°C durante 1 min.

El análisis de corridas se realizó con el programa del equipo LightCycler 96 para determinar los genotipos:

## 10. CONSIDERACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS

: La investigación se apegó a los principios básicos para la investigación, emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea No. 64 realizada en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013 donde se contempla la investigación médica. De acuerdo al REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, TÍTULO SEGUNDO, CAPÍTULO I, *DISPOSICIONES COMUNES*. ARTÍCULOS 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer, el criterio del

GEN	Primer forward	Primer reverse	Sonda alelo silvestre	Sonda alelo polimórfico
CYP3A4 (-290 A>G) rs2740574	5'TGGAATGAGGACA GCCATAGAGA3'	5'AGTGGAGCCATTG GCATAAAATCT3'	VIC-AAGGGCAAGAGAGAG3'	FAM-AAGGGCAGGAGAGAG3'
CYP3A5 (6986 A>G) rs776746	5'CGAATGCTCTACT GTCATTTCTAACCA3'	5'TGAAGGGTAATGT GGTCCAAACAG3'	FAM-TTTGTCTTTCAATATCTC3'	VIC-TTTGTCTTTTCAGTATCTC3'

respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. ARTICULO 14, ARTICULO 17. El protocolo se presentó para su revisión y aprobación ante el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y el Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO siendo dictaminado como autorizado con No de Registro R-2018-1302-011. La genoteca genómica se encuentra respaldada con firma de consentimiento informado en donde se autoriza el uso de material genético para estudios posteriores con número de autorización por el Comité Local de investigación: R-2014-1302-42 y se tiene la certeza de que los datos serán utilizados solo para los fines propuestos. Los investigadores manifestamos que se garantizará la confidencialidad de la información.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaron medidas de tendencia central (mediana, media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de datos). La frecuencia alélica se determinó por el método de conteo directo a partir de la frecuencia de genotipos.

Para la captura y análisis de datos se utilizó el programa Excel de Office XP para Windows y el paquete estadístico SPSS v.22.0, respectivamente, y se consideró como valor significativo una  $P < 0.05$ .

### **ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION**

#### **13.1 Recursos humanos**

Investigador titular, investigadores asociados y tesista.

#### **13.2 Recursos materiales**

Hojas de papel blancas de reciclaje.

Lápices, borradores y bolígrafos.

Equipo de cómputo, impresora, tinta para la impresora, unidad de almacenamiento USB.

#### **13.3 Recursos financieros**

Proyecto de investigación no comercial.

Recursos propios y de la institución.

#### **13.4 Factibilidad**

Se cuenta con un área especializada que atiende a estos pacientes: Consulta externa de Nefrología y Trasplante renal.

En el Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco se cuenta con el equipo de laboratorio necesario, así como el material y reactivos específicos para llevar a cabo el análisis de genotipificación.

## **RESULTADOS**

En el presente estudio se incluyeron un total de 43 muestras, las cuales se encontraban en las condiciones adecuadas para la extracción de ADN y genotipificación estándar para determinar la presencia de alelo CYP3A5\*3 y CYP3A5\*1, siendo además portadores de trasplante renal y que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

Se excluyeron 12 pacientes debido a que no fue posible genotipificación y 3 de ellos no se encontró registro electrónico ni en físico de historial clínico. Por lo que nuestra población de estudio se conformó por 43 pacientes en total. Representando las características sociodemográficas en las siguientes tablas:

Se describe que 23 pacientes representando un 53.5% se trata de pacientes pediátricos del sexo masculino y el resto con un porcentaje de 46.5% son mujeres del total de muestras incluidas para genotipificación. Tabla 1

**Tabla 1. Reporte por genero de pacientes con genotipificación.**

Genero <i>n</i> (%)	
Masculino	23 (53.5%)
Femenino	20 (46.5%)

Comparación de chi cuadrada para proporciones, n=número.

De acuerdo a sitio de nacimiento se encontró que la mayoría de los pacientes son nativos de Guadalajara, Jalisco, México. Siendo representado con el 27.9% y el resto es representado en la Tabla 2.

**Tabla 2. Lugar de Nacimiento de pacientes que fueron sometidos a trasplante renal y genotipificación de Gen CYP4A5.**

Ciudad Natal	<i>n= 43</i>	
El Salto, Jal.	2	4.7%
Tlajomulco de Zuñiga, Jal	3	7.0%
La Barca, Jal	2	4.7%
San Juan de Ocotán, Jal	1	2.3%
Zapopan	7	16.3%
Guadalajara, Jal	12	27.9%
Zamora, Mich	2	4.7%
Uruapan, Mich	3	7.0%
Tonalá	1	2.3%

Colima	1	2.3%
Venustiano Carranza, Mich	1	2.3%
San Cayetano, Nay	1	2.3%
Gómez Farias, Jal	1	2.3%
La Unión, Guerrero	1	2.3%
Tala, Jal	1	2.3%
Cocula, Jal	2	4.7%
Tepic, Nay	1	2.3%
Tepatitlán	1	2.3%

*N= número*

La edad media reportada fue de 7-18 años con un promedio de 13.5 años de edad, y desviación estándar de 2.5 años. En más del 50% de los casos, la etiología de la enfermedad renal crónica terminal no se logró determinar. Tabla 3

**Tabla 3. Etiología de Enfermedad Renal Crónica en los pacientes con Trasplante Renal.**

Etiología	<i>n= 43</i>	
Etiología No determinada	24	55.8%
Enfermedad Hereditaria*	1	2.3%
Falla Renal Aguda	1	2.3%
Glomerulopatía Primaria o Secundaria *	8	18.6 %
Uropatía	3	7.0 %
Reflujo Vesicoureteral	5	11.6 %
Enfermedad Poliquistica Renal	1	2.3%

*\*Enfermedad Hereditaria : Enfermedad de Alport*

*\*Glomerulonefritis rápidamente progresiva paucimune p-ANCA positivo y c-ANCA positivo.*

*\*Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria variante celular y de la punta. N= número*

Se encontró el antecedente heredofamiliar para Hipertensión Arterial Sistémica y en enfermedad renal crónica en el 30.2% y 20.9% de los casos respectivamente. Tabla 4-5.

**Tabla 4. Antecedente heredofamiliar de Hipertensión Arterial Sistémica.**

	<i>n= 43</i>	
SI	13	30.2%
NO	30	69.8%

*n = número*

**Tabla 5. Antecedente heredofamiliar de Enfermedad Renal Crónica**

	<i>n= 43</i>	
SI	9	20.9%
NO	34	79.1%

*n = número*

**Tabla 6. Terapia de Reemplazo Renal previo a Trasplante.**

	<i>n= 43</i>	
Terapia Dialítica		
Diálisis Peritoneal	14	32.6%
Hemodiálisis convencional	29	67.4%

*n = número*

La hemodiálisis constituyó la terapia de reemplazo renal más frecuente en los pacientes previo al trasplante (67.4%) como se ve representado en la Tabla 6. En el 53.5% de los casos el tipo de donador de injerto renal predominante fue el Donador vivo relacionado. Tabla 7

**Tabla 7. Tipo de Donador de injerto renal.**

---

n = 43	
Donador Vivo Relacionado	23 (53.5%)
Donador MC	20 (46.5%)

---

Comparación de chi cuadrada para proporciones, n=número.

La tabla 8 representa las comorbilidades que manifestaban los pacientes previo al trasplante renal (88.4%). La hipertensión arterial sistémica secundaria fue la principal, y en menor frecuencia, la miocardiopatía dilatada, hiperparatiroidismo terciario, retinopatía hipertensiva, Diabetes tipo I y miastenia gravis.

**Tabla 8. Antecedentes personales patológicos y comorbilidades previas al trasplante.**

---

n= 43		
SI	38	88.4%
NO	5	11.6%

---

*n = número*

La compatibilidad por grupo sanguíneo al recibir trasplante en su mayoría fue grupo sanguíneo O Rh+ / O Rh + en un 48.8% y el resto es representado en la tabla 9.

**Tabla 9. Compatibilidad por grupo sanguíneo en pacientes que recibieron trasplante renal.**

---

n= 43		
<b>HEMOTIPOS</b>		
O+/O+	21	48.8%
A+/A+	13	30.2%
A-/A-	1	2.3%

---

A-/A+	1	2.3%
O+/A+	1	2.3%
B+/B+	6	14%

*n = número*

En los pacientes que fueron sometidos a trasplante renal, se encontró acoplamiento de haplotipo completo de donador de injerto renal y receptor en un 53.5%. Tabla 10.

**Tabla 10. Acoplamiento de Haplotipo completo de donador de injerto renal y receptor.**

	<i>n= 43</i>	
SI	23	53.5%
NO	20	46.5%

*n = número*

La Terapia de inmunosupresora de inducción más utilizada en los pacientes que se sometieron a trasplante renal fue el Basiliximab representando el 93% del total de los pacientes. Tabla 11

**Tabla 11. Terapia inmunosupresora de inducción previo al trasplante renal**

	<i>n= 43</i>	
Basiliximab	40	93%
Timoglobulina	3	7%

*n = número*

En cuanto a la terapia de inmusupresión de mantenimiento más utilizada se encontró la combinación de tacrolimus, micofenolato y prednisona representando el 95.3%.

**Tabla 12. Terapia de inmunosupresión de mantenimiento en pacientes portadores de trasplante renal.**

<i>n= 43</i>		
<b>COMBINACIÓN</b>		
Tacrolimus / Micofenolato / Prednisona	41	95.3%
Ciclosporina / Micofenolato / Prednisona	2	4.6%
Sirolimus / Micofenolato / Prednisona	0	
OTROS	0	

*n = número*

**Tabla 12. Estudios bioquímicos y de biometría hemática.**

Colesterol (mg/dl)	147±44.8
Triglicéridos (mg/dl)	137±55.7
Glucosa (mg/dl)	86.7±8.08
Sodio (moms/l)	135±8.23
Potasio (mosm/l)	7.17±19.4
Fosfato (mosm/l)	4.69±0.77
TGP (mg/dl)	28.7±10.7
TGO (mg/dl)	22.55±6.24
FA (g/dl)	241±458
Hematocrito (%)	37.5±6.65
Plaquetas	101000±325000
Leucocitos	5844±2293

*n = número. Los valores para variables categóricas se muestran como número (porcentaje); los valores para variables continuas se muestran como media ± desviación estándar.*

**Tabla 13. Genotipos del alelo CYP3A5 y frecuencia en 43 pacientes mexicanos que han recibido trasplante renal.**

<i>n= 43</i>	
<b>GENOTIPO</b>	
1 / *1 Extensivo	3 (7%)
*1 / *3 Intermedio	13(30.2%)
*3 / *3 Lento	27(62.8)
<b>ALELO</b>	
* 1	16 (37%)
* 3	40 (93%)

*n = número. frecuencia (%)*

Se demuestra en la Tabla 13 que el Genotipo predominante es el \*3/\*3 del alelo CYP3A5\*3 representando el 62.8%, el genotipo \*1/\*1 el 7% y el 30.2% por el genotipo \*1/\*3.

## DISCUSIÓN

Del gen CYP3A5 se conocen algunas variantes en las regiones codificadoras, especialmente en los exones 7 y 11, tales como CYP3A5\*2, CYP3A5\*3, CYP3A5\*4, CYP3A5\*6, CYP3A5\*8, CYP3A5\*9 y CYP3A5\*10. También se han detectado SNP's en los intrones, algunos de los cuales afectan el empalme del RNA alterando la función de la proteína. Ejemplos de estas variantes son los alelos CYP3A5\*3 y CYP3A5\*6. El CYP3A5\*3 es uno de los polimorfismos más estudiados en relación al metabolismo de los IC. Es un cambio de adenina (A) por guanina (G) en la posición 6986 (6986 A>G) del gen provocando la retención de parte del intrón 3. Este cambio de base a su vez lleva al corrimiento del marco de lectura originando un codón de terminación y con ello la terminación prematura de la proteína. Así el alelo con una A en la posición 6986 (llamado alelo CYP3A5\*1) codifica una proteína CYP3A5 normal, mientras que el gen con una G en la misma posición (alelo CYP3A5\*3) da lugar a una proteína corta no funcional (NO funcional significa que no metaboliza). Solo los individuos con el alelo CYP3A5\*1 producen enzimas funcionales a un nivel significativo, arriba de un 50% del contenido hepático del CYP3A (Williams y cols., 2003). Sin embargo es notable que en la mayoría de las poblaciones analizadas en diferentes estudios, el alelo mutado (6986G o CYP3A5\*3) es el de mayor frecuencia y no el silvestre (6986A o CYP3A5\*1).

En la frecuencia de los alelos CYP3A5 exhibe variabilidad étnica según reporte de casos ya registrados. Se ha informado que el genotipo CYP3A5 \*1/\*3 es más frecuente en afroamericanos en comparación con los Asiáticos y Caucásicos donde predominan los genotipos CYP3A5 \*3/\*3 catalogados como metabolizadores lentos. Información actual sobre genotipos CYP3A4 y su influencia de la dosificación de inmunosupresores de mantenimiento en la población mexicana es deficiente por eso el fin de realizar este estudio. Se sabe que el 90% de la población mexicana se compone de mestizos que exhiben una mezcla de ancestros amerindios, europeos y africanos. Adicionalmente, se hicieron comparaciones entre los resultados observados en Mexicanos con aquellos reportados para otros grupos étnicos.

Yi-Ping et al, reportó en su metaanálisis en donde fueron involucrados a 268 pacientes pediátricos con trasplante renal, representando en un 95% en frecuencia los portadores del polimorfismo CYP3A5\*1, además con significancia estadística en pacientes con dosis diaria media de Tacrolimus entre los portadores y los que no expresaban dicho polimorfismo por diferencia de medias estandarizadas 0.44, IC

del 95% a 0.68 ( $p < 0,001$ ). En nuestro estudio fue reportado en contraparte la predominancia en la expresión del alelo CYP3A5\*3 en 40 pacientes mexicanos pediátricos con trasplante renal siendo el 93% de la población involucrada que en su totalidad fueron 43 pacientes y para el alelo CYP3A5\*1 por otra parte fue de expresado en 16 pacientes (37%).

Muy similar el resultado obtenido en este estudio al de Sireen Shilbayeh et al, que fue realizado del 2007 al 2009 donde se obtuvieron un total de 38 pacientes pediátricos con trasplante renal, identificando respectivamente por frecuencia los genotipos CYP3A5\*1/\*1 (5.3%), CYP3A5\*1/\*3 (10.5%) y CYP3A5\*3/\*3 (84.2%), teniendo como resultado estos genotipos similares a los descritos en pacientes caucásicos y japoneses. Sin embargo, estas frecuencias genotípicas eran diferentes a las poblaciones afroamericanas que han sido reportado.

## CONCLUSIONES

La distribución de los genotipos y alelos del gen *CYP3A5* en los pacientes trasplantados renales de nuestro hospital es similar a lo reportado en otros estudios realizados en México, asiáticos y sudamericanos. El alelo *CYP3A5\*3* y el genotipo *CYP3A5\*3/\*3* fueron los más frecuentes, predominante es el *\*3/\*3* expresado en 27 pacientes (62.8%), el genotipo *\*1/\*1* para 3 pacientes (7%) y el restante del total que fueron 13 pacientes (30.2%) para el genotipo *\*1/\*3*.

## RECOMENDACIONES

Es necesario realizar estudios de farmacocinética y complementados con estudios farmacogenéticos en mexicanos, particularmente para medicamentos con índices terapéuticos estrechos para los cuales los errores a la dosificación pueden producir consecuencias graves, como es el caso de tacrolimus. Por lo tanto, el presente estudio se realizó para determinar la frecuencia de los alelos CYP3A5 \* 1 y CYP3A5 \* 3 y sus respectivos genotipos en los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal mexicanos y para examinar en un futuro el impacto del genotipo en la dosificación de tacrolimus.

### 13. REFERENCIAS

- 1.-Cantú Guillermo, Rodríguez Graciela, Luque-Coqui M., Romero Benjamín, Valverde S. Vargas Silvia et al . Análisis de las características sociodemográficas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal: diferencias en un periodo de seis años. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2012 Ago ; 69( 4 ): 290-294.
- 2.-Medeiros M, Muñoz-Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Bol Med Hosp Infant Mex 2011;68:259-261.
- 3.-López-Cervantes M, Rojas-Russell M, Tirado-Gómez LL, Durán-Arenas L, Pacheco-Domínguez RL, Venado-Estrada AA, et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. México; 2009.
- 4.-Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. Pediatrics 2003;111:1416-1421.
- 5.-Klarenbach S, Manns B. Economic evaluation of dialysis therapies. Semin Nephrol 2009;29:524-532.
- 6.-Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012;27:363-373.
- 7.-Troche, A; Ferreira, S; Zarza de Bolaños, M. Características epidemiológicas de la insuficiencia renal crónica (ICR) en pediatría / Epidemiological characteristics of chronic renal failure (CRF) in pediatrics. Pediatr. (Asunción); 32(1): 34-39, 2005.
- 8.-Franco-Marina F, Tirado-Gómez LL, Venado-Estrada A, Moreno-López JA, Pacheco-Domínguez RL, Durán-Arenas L, et al. Una estimación indirecta de las desigualdades actuales y futuras de la frecuencia de enfermedad renal crónica terminal en México. Salud Publica Mex 2011;53(suppl 4):506-515.
- 9.-García-García G, Renoirte-López K, Márquez-Magaña I. Disparities in renal care in Jalisco, Mexico. Semin Nephrol 2010;30:3-7.
- 10.-Martínez H, Cueto A, Rojas E, et al. Estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención. Residente 2011; 6:44-50.

- 11.-Medeiros-Domingo M, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, Delgadillo R, Varela-Fascinetto G, Muñoz-Arizpe R. [Renal transplantation in children]. *Rev Invest Clin* 2005;57:230-236.
- 12.-The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2011 annual dialysis report (2011). Available at: [www.emmes.com/study/ped/](http://www.emmes.com/study/ped/)
- 13.-Méndez DA., Méndez BF, Tapia YT, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Rev Dial Traspl* 2010; 31:7-11.
- 14.-Foley RN, Chen SC, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int* 2014; 86:392-398.
- 15.-Mercedes Navarro Torres, Laura Espinosa Román. Trasplante renal pediátrico *Arch Latin Nefr Ped* 2012;12(1):3-16.
- 16.-Kramer A, Stel VS, Tizard J, Verrina E, Rönnholm K, Pálsson R, Maxwell H, Jager KJ. Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:926-33
- 17.-Informe anual sobre donación y trasplante 2014. Centro Nacional de Trasplantes. Secretaría de Salud. Disponible en: [http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante\\_estadisticas.html](http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html)
- 18.-Dharnidharka Vikar, M.D., M.P.H, Fiorina Paolo, M.D., Ph.D., and Harmon E. William, M.D. Kidney transplantation in Children. *The New England Journal of Medicine*. Review article. Massachusetts, August 7, 2014. Pags: 549 – 571.
- 19.-Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011 15; 378:1428-1437.
- 20.-Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–33.
- 21.-Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2:688-699.
- 22.-Medeiros-Domingo M., Romero-Navarro B., Valverde-Rosas S., Delgadillo R. Trasplante renal en pediatría. *Rev. invest.clín.* 2005 Abr; 57(2):230-236.
- 23.-Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2:688-699.

- 24.-Mejia JC, Basu A, Shapiro R. Calcineurin Inhibitors. In: Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation: Principles and Practice*. 7<sup>a</sup> ed. Toronto: Saunders Elsevier; 2014. pp. 231-249.
- 25.-Exeni R., Saieh C. Registro Latinoamericano de Trasplante Renal Pediátrica 2004-1008. *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*. 2010, 10 (1): 1-60.
- 26.-Shapiro R, Young JB, Mildford EL, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993-2003. *American Journal of Transplantation*. 2005; 5:874-886.
- 27.-Tsai SF, Cheng CY, Shu KH, et al. Trends in Maintenance Immunosuppressive Drugs Used in Taiwanese Kidney Transplant Recipients: An Analysis of the National Health Insurance Research Database. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44: 190-192.
- 28.-Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015; 15:1-34.
- 29.-Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19:9156-9173.
- 30.-Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997;63:977-983.
- 31.-Elens L, Bouamar R, Shuker N, et al. Clinical implementation of pharmacogenetics in kidney transplantation: calcineurin inhibitors in the starting blocks. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77:715-728.
- 32.-Plosker GL y Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000; 59:323-389.
- 33.-Filler G, Grygas R, Mai I, Stolpe HJ, Greiner C, Bauer S, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK 506) in children and adolescents with renal transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 1668–71
- 34.-Coto E, Tavira B, Suárez-Álvarez B, et al. Pharmacogenetics of tacrolimus: ready for clinical translation?. *Kidney International Supplements*. 2011; 1:58-62
- 35.-Tavira B, Díaz-Corte C, Coronel D, et al. Pharmacogenetics of tacrolimus: from bench to bedside? *Nefrología*. 2014; 34:11-17.
- 36.-Williams JA, Cook J y Hurst SI. A significant drug-metabolizing role for CYP3A5? *Drug Metab Dispos*. 2003; 31:1526- 1530.

- 37.-García-Roca P, Medeiros M, Reyes H, et al. CYP3A5 polymorphism in Mexican renal transplant recipients and its association with tacrolimus dosing. *Arch Med Res.* 2012; 43:283-287.
- 38.-Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53:123-139.
- 39.-Ekberg H1, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 357:2562-2575.
- 40.-Terapia inmunosupresora en el Trasplante Renal, México: Secretaria de Salud; 2009.
- 41.-Thervet E, Loriot MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetics testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87:721-726.
- 42.-Jacobson PA, Schladt D, Israni A, et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium. *Transplantation.* 2012; 93:624-631.
- 43.-Thölking G1, Fortmann C1, Koch R, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One.* 2014; 9:e111128.
- 44.-Stratta P1, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68:671-680.
- 45.-Haufroid V1, Wallemacq P, VanKerckhove V. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant.* 2006; 6:2706-2713.
- 46.-Kuypers DR, Naesens M, Jonge H, et al. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Ther Drug Monit.* 2010; 32:394-404.
- 47.-Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:481-508.
- 48.-Snanoudj R, Royal V, Elie C, et al. Specificity of histological markers of long term CNl nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant.* 2011; 11:2635-2646.
- 49.-Metalidis C, Lerut E, Naesens M, et al. Expression of CYP3A5 and P glycoprotein in renal allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation.* 2011; 91:1098-1102.

- 50.-Glowacki F1, Lionet A, Buob D, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms in donor and recipient: impact on Tacrolimus dose requirements and clinical outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:3046-3050.
- 51.-Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 103:546-552.
- 52.-Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5\*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J*. 2015; 15:38-48.
- 53.- Yi-Ping Z., Zi-Jie W., e al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Pediatr*, Online First, May 2017. 13 (5) 421-426.
- 54.- Sireen-Shilbayeh, Rawan-Zmeili, Reham-Issa A., The Impact of CYP3A5 and MDR1 Polymorphisms on Tacrolimus Dosage Requirements and Trough Concentrations in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(6):1125-1136.

**ANEXO I**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

## HOJA DE DATOS CLÍNICOS

### 1. Datos de identificación y demográficos

Código de laboratorio:	# Afiliación:	Lugar de residencia: Fecha:	Ingreso para trasplante: Alta: Total días:
Sexo:	Fecha de nacimiento:	Edad al trasplante:	Fecha de trasplante:
# de trasplante al ingresar al proyecto:	Médico Tratante:	Clinica de Adscripción:	

### 2. Datos de origen

Lugar de nacimiento paciente:	Lugar de nacimiento papá	Lugar de nacimiento mamá	Lugar de nacimiento abuelos Maternos: Paternos:
Antecedentes extranjeros familia materna (origen y distancia): SI NO		Antecedentes extranjeros familia paterna (origen y distancia): SI NO	

### 3. Antecedentes enfermedad renal

Causa de la IRC:	Fecha del dx IRC:	Antecedentes de hipertensión:
Fecha y diagnóstico de la biopsia IRC:	Fecha transfusión más reciente antes del trasplante:	
Otros afectados con IRC en la familia:	Fracción:	# unidades

### 4. Datos de compatibilidad y otros inmunológicos

HLA receptor:	HLA donador:	Inducción (nombre y dosis):
A _____	A _____	_____
B _____	B _____	Esquema inicial de inmunosupresión (dosis):
DR _____	DR _____	Tacrolimus: _____
DQ _____	DQ _____	Micofenolato: _____
		Prednisona: _____

**8. Química Clínica (periodo seguimiento)**

Fecha	D	Creatinina	Úrea	Col. total	HDL	Triglicéridos	VLDL	LDL	Glucosa	Na	K	PO

**9. Biometría Hemática (periodo seguimiento)**

Fecha	D	Hb	Hto	Plaquetas (miles)	Leucocitos (miles)	Linfocitos	Neutrófilos	Otros	Otros	Observaciones

**10. EGO (periodo seguimiento)**

Fecha	D	pH	Densidad	Cilindros	Depuración	Células	otros	Otros

**11. Nivel de medicamentos**

Fecha	D	Tacrolimus	Micofenolato	Sirolimus	Ciclosporina		

**Química Clínica (período seguimiento)**

Fecha	D	Creatinina	Urea	Col. total	HDL	Triglicéridos	VLDL	LDL	Glucosa	Na	K	PO

**9. Biometría Hemática (período seguimiento)**

Fecha	D	Hb	Hto	Plaquetas (miles)	Leucocitos (miles)	Linfocitos	Neutrófilos	Otros	Otros	Observaciones

**10. EGO (período seguimiento)**

Fecha	D	pH	Densidad	Cilindros	Depuración	Células	Otros	Otros

**11. Nivel de medicamentos**

Fecha	D	Paracetamol	Morfina	Sedantes	Cardioprotectores		

**12. Revisiones en seguimiento (consulta externa)**

Fecha	D	Temp	Peso	Su/Diast	Cicatrización	Estado injerto	Eco (S/N) (Mor/Anor)	Adherencia al tratamiento (S/N)	Otros

**13. Eventos de Rechazo, Toxicidad o Complicaciones postrasplante (día 31 postrasplante en adelante)**

Fecha	D	Evento (dx)	Biopsia (# estudio en patología)	Dx de biopsia (Serif)	Tratamiento indicado

**14. Biopsias renales protocolizadas e indicadas**

Fecha del estudio	Tipo de biopsia (P=protocolo, I=indicada)	# de estudio	Descripción histológica	Diagnóstico

**15. Pruebas inmunológicas**

Prueba	Fecha de la prueba	Resultado de la prueba	Motivo de la prueba
1. Prueba cruzada citometría			
2. CMV			
3. Panel de anticuerpos reactivos			
4. Anticuerpos específicos del donador			

16. Eventos de Infección

Tipo de Infección	Fecha del evento	Diagnóstico	Tratamiento	Quimiocinas en orina	Quimiocinas en suero
Viral					
Bacteriana					

17. Otras observaciones

Fecha	D	Evento / Comentario

GENOTIPOS		
CYP3A5		

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>OCTUBRE 2017</b>	<b>NOVIEMBRE 2017</b>	<b>DICIEMBRE 2017</b>	<b>ENERO 2018</b>	<b>MARZO 2018</b>
Envío del protocolo al CLIEIS 1306 para su evaluación	X	X			
Captación de pacientes y toma de muestras de sangre			X		
Genotipificación del alelo (polimorfismo)			X	X	
Codificación de la base de datos			X	X	
Análisis estadístico				X	
Redacción de resultados y conclusiones				X	
Presentación del trabajo preliminar				X	
Corrección de errores				X	
Redacción del proyecto final				X	
Entrega de la tesis					X

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Cuadro 1** Definición operacional de variables

Variable	Descripción	Tipo	Escala	Unidad de medición	Definición operacional	Descriptiva
Alelo del gen  CYP3A5	Alelos CYP3A5*1 o CYP3A5*3 determinados con la presencia de una adenina o una guanina en la posición 6986.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Si No	Frecuencia, porcentaje
	Genotipo *1/*1, *1/*3 o *3/*3 de acuerdo a la presencia de los alelos CYP3A5*1 y CYP3A5*3	Cualitativa	Nominal	Nominal	1= Genotipo *1/*1 2= Genotipo *1/*3 3= Genotipo *3/*3	
Nefrotoxicidad aguda por tacrolimus	Vacuolización isométrica, arteriopatía aguda o microangiopatía trombótica evidenciada por biopsia de injerto renal	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Sin Nefrotoxicidad aguda 1=Con Nefrotoxicidad aguda	Frecuencia, porcentaje
Nefrotoxicidad crónica por tacrolimus	Atrofia tubular y fibrosis en banda, hialinosis arteriolar de la media y glomerulosclerosis evidenciada por biopsia de injerto renal	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Sin Nefrotoxicidad crónica 1=Con Nefrotoxicidad crónica	Frecuencia, porcentaje
Niveles en sangre total de Tacrolimus	Nivel de Tacrolimus en sangre total tomado 12 horas posterior a la dosis nocturna y medido por inmunoensayo	Cuantitativa	Continua	ng/ml	Promedio de los últimos tres niveles de tacrolimus	Media ± DE
Creatinina	Producto de desecho de la creatina, formado en su mayoría en el músculo a través de la eliminación no enzimática de agua del fosfato de creatina. Se excreta en la orina a través del glomérulo renal.	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Promedio	Media ± DE
Albúmina	Principal proteína de la sangre sintetizada en el hígado.	Cuantitativa	Continua	g/dL	Promedio	Media ± DE
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Promedio	Media ± DE

Peso	El peso corporal actual medido en una báscula.	Cuantitativa	Continua	kg	No aplica	Media + DE
Talla	Distancia del piso al plano más alto de la cabeza medido en el sujeto de pie con un estadímetro	Cuantitativa	Continua	m	No aplica	No aplica
IMC	Razón que se establece al dividir el peso corporal expresado en kilogramos entre la estatura expresada en metros elevada al cuadrado	Cuantitativa	Continua	kg/m <sup>2</sup>	Promedio	Media ± DE
Consumo de AINES	Consumo de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de antihipertensivos	Consumo de medicamentos antihipertensivos con metabolismo por CYP3A como verapamilo, diltiazem, nicardipino y nifedipino	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de fármacos antimicóticos	Consumo de medicamentos antimicóticos con metabolismo por CYP3A como fluconazol, itraconazol, ketoconazol y clotrimazol	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de antibióticos	Consumo de medicamentos antibióticos con metabolismo por CYP3A como claritromicina, eritromicina, rifampicina e isoniazida	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de anticonvulsivantes	Consumo de medicamentos anticonvulsivantes con metabolismo por CYP3A como carbamazepina, fenobarbital y fenitoina	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de procinéticos	Consumo de medicamentos procinéticos con metabolismo por CYP3A como metoclopramida y cisaprida	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de corticoides	Consumo de prednisona o deflazacort	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Consumo de antiácidos	Consumo de medicamentos antiácidos como Omeprazol	Cualitativa	Nominal	dicotómica	0= Si 1= No	Frecuencia, porcentaje
Tasa de Filtrado Glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Cuantitativa	Continua	ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Promedio	Media ± DE

Edad del donador	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo en el momento en que se realizó el trasplante	Cuantitativa	Continua	Años	Promedio	Media± DE
Género del donador	Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece	Cualitativa	Dicotómica	Hombre/Mujer	0=Hombre 1=Mujer	Frecuencia, porcentaje
Edad del paciente	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo	Cuantitativa	Continua	Años	Promedio	Media ± DE
Género del paciente	Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece	Cualitativa	Dicotómica	Hombre/Mujer	0=Hombre 1=Mujer	Frecuencia, porcentaje
Dosis de Tacrolimus	Cantidad de tacrolimus que el paciente recibe en 24 horas	Cuantitativa	Continua	mg/kg/24 hrs	Promedio	Media ± DE