



## 8. APLICACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO DE CYP3A5 PARA EL MANEJO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TACRÓLIMUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS

Rebeca Pelegrín Cruz<sup>1</sup>, Anna de Dios López<sup>1</sup>, Cecilia Martín Carro<sup>2</sup>, Pau Riera Armengol<sup>1</sup>, Sara Bernal Noguera<sup>3</sup>, Elisabeth Gálvez Tugas<sup>4</sup>, Clara Simón Ramón<sup>4</sup>, Vicente Brossa Loidi<sup>4</sup>, Laura López López<sup>4</sup>, Alba Maestro Benedicto<sup>4</sup>, Marta de Antonio Ferrer<sup>4</sup>, Jordi Real Gatius<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> Antonia Mangues Bafalluy<sup>1</sup>, Mar Gomis Pastor<sup>5</sup> y Sonia Mirabet Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital San Agustín, Avilés Asturias, España, <sup>3</sup>Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, <sup>4</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España y <sup>5</sup>Impulso Digital. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Analizar la prevalencia de los alelos \*3, \*6 y \*7 del CYP3A5 y analizar su impacto en el tiempo hasta alcanzar niveles plasmáticos en rango terapéutico (NPRT) de tacrólimus en pacientes trasplantados cardiacos (TxC).

**Métodos:** Estudio observacional, ambispectivo, que incluyó pacientes TxC a los que se solicitó la determinación genética del CYP3A5 entre 07/2020-03/2023. En 2022 se estableció por protocolo realizar la determinación genética tanto en pacientes en lista de espera como en trasplantados en seguimiento. Se recogieron las variables: sexo, edad al TxC; motivo de estudio genético, resultado; dosis de tacrólimus, vía de administración, forma farmacéutica, tiempo T0-TRT y nivel plasmático.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes, el 72,7% varones, de  $54,9 \pm 10,1$  años, a quienes se solicitó el estudio genético de CYP3A5 pre-TxC (54,5%) o post-TxC (18,2% por no alcanzar NPRT; 4,5% por efectos adversos; 22,8% por protocolo). El 77,3% (n = 17) de los pacientes presentó genotipo CYP3A5\*3/\*3 (metabolizador lento). Se inició tacrólimus con dosis de  $0,07 \pm 0,02$  mg/kg, en cápsulas de liberación inmediata (CLI) vía oral en el 88,2% y dosis de  $0,06 \pm 0,03$  vía intravenosa en el 11,8%. El tiempo T0-TRT fue  $15,2 \pm 13,3$  días. En TRT la dosis fue  $0,18 \pm 0,11$  mg/kg y los niveles de  $12,4 \pm 2,7$  ?g/l. El 22,7% (n = 5) presentó genotipo CYP3A5\*1/\*3 (metabolizador intermedio). Tres de ellos iniciaron a dosis estándar de  $0,09 \pm 0,01$  mg/kg vía oral en CLI: uno no llegó a alcanzar NPRT (tras 1 mes se cambió a ciclosporina); los otros dos alcanzaron NPRT tras 41 y 67 días con niveles de 16,3 y 11 ?g/l, respectivamente. En los otros 2 pacientes se prescribió una dosis inicial superior a la estándar: uno a 0,14 mg/kg/día, alcanzando NPRT tras 9 días con dosis 0,21 mg/kg/día y nivel 15 ?g/l; el otro inició a 0,08 mg/kg/día, escalando a 0,16 mg/kg/día en 6 días, y alcanzando NPRT tras 14 días con dosis 0,25 mg/kg/día y niveles 11,3 ?g/l. Los 4 pacientes con genotipo CYP3A5\*1/\*3 que alcanzaron NPRT tardaron una media de  $32,8 \pm 26,8$  días frente  $15,2 \pm 13,3$  días en genotipo CYP3A5\*3/\*3 (p = 0,51).

**Conclusiones:** El genotipo CYP3A5\*3/\*3 es el más prevalente en nuestros pacientes receptores de trasplante cardiaco. Los pacientes con genotipo CYP3A5\*1/\*3 tardaron más días en alcanzar el NPRT. El genotipado pretrasplante del CYP3A5 puede permitirnos optimizar el tratamiento inmunosupresor para alcanzar el NPRT en menor tiempo.