

Implicaciones del genotipo en el tratamiento con tacrolimus en pacientes trasplantados renales

Estibaliz Aldamizetxebarria Sagasti, Marta Albareda Díez, Verónica Muñoz Rodríguez

Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia

Introducción:

El uso del Tacrolimus en combinación con Micofenolato, es el régimen terapéutico más comúnmente prescrito en inmunosupresión en la población trasplantada renal. Debido a su estrecho margen terapéutico y gran variabilidad interindividual, resulta necesario realizar un ajuste personalizado de dosis mediante "monitorización terapéutica", para minimizar los efectos tóxicos y optimizar su eficacia terapéutica. Actualmente, se realiza un ajuste de dosis subjetivo, por lo que hemos decidido poner en marcha un estudio piloto multidisciplinar para conseguir un ajuste individualizado de dosis mediante el desarrollo de una herramienta que correlacione la farmacocinética del Tacrolimus con la genética propia de cada trasplantado renal.

Objetivos:

Principal: Predecir la dosis de Tacrolimus a administrar individualizada para cada paciente trasplantado renal, basándonos en la asociación existente entre genética del paciente y farmacocinética.

Secundario: Desarrollar una herramienta de uso clínico, para definir de manera objetiva la dosis precisa e individualizada de Tacrolimus.

Material y métodos:

Se realizó un estudio piloto analítico, observacional, prospectivo, longitudinal y multidisciplinar de tres meses de duración. Se incluyeron 19 pacientes de ambos sexos y distintas razas con edades comprendidas entre 25-73 años aplicándoles diversos criterios de inclusión (edad >18 años, máximo 2º trasplante de riñón cadáver

y firma de consentimiento informado) y unos criterios de exclusión (doble trasplante, sustitución del tacrolimus por otro inmunosupresor, intolerancia al Tacrolimus, macrólidos esteroides y anticuerpos anti Cd-25, participación simultánea en otro ensayo clínico durante el tiempo de ajuste de dosis de Tacrolimus e infecciones virales en el momento del estudio o de agentes considerados como inmunomoduladores).

Para evaluar las posibles asociaciones entre variables clínicas y genéticas que pudieran ser determinantes para la optimización de la dosis de Tacrolimus, se emplearon variables clínicas como: peso seco del paciente, fecha de trasplante y alta, dosis de Tacrolimus en postoperatorio inmediato y al alta, niveles en sangre de Tacrolimus (ng/ml) y variables genéticas; en las cuales se empleó la herramienta Pharmachip (Progenika Biopharma S.L.) para el análisis de polimorfismos genéticos presentes en los genes que pudieran tener un significado biológico asociado a la farmacocinética del Tacrolimus.

Se analizaron las asociaciones individuales entre ellas mediante el test de alelos y de genotipos, empleando el software Golden Helix SVS. Para el análisis estadístico se utilizaron el test de Chi-cuadrado, F-test y test de Bonferroni.

Resultados:

Se demostró la existencia de genes estrechamente relacionados con el metabolismo del Tacrolimus. Los resultados de asociación obtenidos se muestran en dos momentos del estudio: post-trasplante y pre-alta. Se distinguen tres puntos de corte en cada uno de los momentos de estudio: niveles bajos (8ng/ml), altos (>12ng/ml) y normalizados. Se asocian genes determinados para cada nivel.

Discusión y conclusiones:

La realización de un estudio genético de los pacientes previo al trasplante renal, nos permitiría predecir las dosis de Tacrolimus necesarias para obtener la mayor eficacia del tratamiento.

Se desarrolla una herramienta de uso predictivo de la dosis de Tacrolimus según el genotipo de cada paciente que se evaluara posteriormente mediante un estudio multicéntrico.