

## FARMACOCINÉTICA/FARMACOGENÉTICA

---

### 1087. CONCORDANCIA ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO DE LA TIOPURINA S-METILTRANSFERASA

M. Outeda Macías, P. Salvador Garrido, I. Pedreira Vázquez, L. España Valiño e I. Martín Herranz

*Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.*

**Objetivos:** La FDA recomienda la determinación del biomarcador farmacogenómico de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) para optimizar el tratamiento con azatioprina. El objetivo de este estudio es comparar la actividad enzimática de la TPMT predicha según el polimorfismo genético (genotipo) y la obtenida mediante la determinación cuantitativa (fenotipo).

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de todos los pacientes que acudieron al servicio de farmacia para determinar la actividad de la TPMT entre noviembre-2010 y febrero-2011. Criterio de exclusión: pacientes que recibieron alguna transfusión sanguínea en los tres meses previos. Variables a estudiar: polimorfismo genético, actividad enzimática y otros factores que pudieran modificar dicha actividad (edad, sexo, raza, peso, función hepática y renal, hábitos tóxicos, hematocrito, enfermedad y tratamiento concomitante). Para el genotipado, se utilizó el test genético PHARMACHIP v3.0 que determina los polimorfismos \*1, \*2, \*3A, \*3B, \*3C, \*3D, a partir de ADN purificado procedente de muestra de sangre periférica. Las frecuencias genotípicas se analizan según el equilibrio de Hardy-Weinberg y el HapMap (europeo). Según el genotipo obtenido, hay 3 categorías de actividad: alta (individuos "wild type"), intermedia (individuo heterocigoto, mutado solo un alelo) y actividad nula o no funcional (dos alelos mutados). La cuantificación de la actividad de la TPMT se determinó en glóbulos rojos por HPLC. Según el valor obtenido, se categoriza en tres grupos: actividad baja (> 0,5 U/mL, no administrar), actividad intermedia (5,1-13,7 U/mL, dosis: 0,5 mg/kg/día) y actividad alta (> 13,7 U/mL: entre 14,2-18 U/mL, dosis: 1,5 mg/kg/día; entre

18,1-26 U/mL, dosis: 2,5 mg/kg/día; y > 26,1 U/mL, dosis: 3 mg/kg/día). El análisis estadístico se realizó en el SPSS (versión 18.0), utilizando la prueba de Mann-Whitney.

**Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes (18 hombres, 11 mujeres), edad  $38 \pm 14$  años, peso  $71,2 \pm 15,8$  kg, 100% caucásicos, función hepática y renal normal, hematocrito  $40,6 \pm 4,6\%$ , diagnóstico (17 E. Crohn, 8 colitis ulcerosa, 2 lupus y 3 dermatitis), 7 fumadores y 11 a tratamiento con mesalazina. 28 pacientes presentan el polimorfismo TPMT\*1/\*1(wild type) y una actividad enzimática de  $14,98 \pm 4,61$  U/mL (rango 10,2-30,5 U/mL). El paciente restante presenta el genotipo \*1/\*3<sup>a</sup> (heterocigoto) y una actividad enzimática de 10,5 U/mL. La distribución genotípica cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg y la tendencia descrita en el HapMap. Analizando la influencia de las otras variables sobre la actividad enzimática, se observaron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con mesalazina ( $11,7 \pm 1,6$  frente  $17,36 \pm 4,6$  U/mL,  $p < 0,004$ ). En este análisis, fue excluido el paciente con el genotipo \*1/\*3<sup>a</sup>, al no recibir este medicamento. Evaluando la concordancia de ambos métodos, fue del 100% cuando los pacientes no reciben mesalazina. Cuando la toman es del 18%, en el 82% restante (9/11) existe disparidad entre la actividad predicha por el polimorfismo y la determinación cuantitativa (alta frente a intermedia).

**Conclusiones:** Según nuestro estudio, ambas pruebas analíticas presentaron una buena concordancia en ausencia de agentes externos que puedan influir en la actividad enzimática. La cuantificación de la actividad (fenotipo) permite diferenciar mayores grados de variabilidad de respuesta biológica para un mismo genotipo, sin embargo, es influenciado por determinados factores como puede ser el tratamiento con mesalazina. A este respecto, la determinación del polimorfismo genético permanece estable.

## 157. FARMACOCINÉTICA DE LAMOTRIGINA EN PACIENTES ADULTOS: APLICACIÓN PRÁCTICA

N. Alzueta, A. Aldaz, A. Delgado, A. Egues, A. Lizarralde y L. Zufia

*Clínica Universidad de Navarra. Navarra. España.*

**Objetivos:** Analizar el comportamiento de lamotrigina (LTG) en población epiléptica adulta, cuantificando los efectos sobre el mismo de distintas covariables, con la intención de aplicar el conocimiento en la optimización posológica de LTG. Se ha hecho énfasis en el uso combinado con ácido valproico (DPA) ya que esta asociación es una estrategia terapéutica frecuentemente empleada por psiquiatras y neurólogos por sus ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. El DPA inhibe la actividad enzimática de la UDP-glucuronil transferasa, enzima polimórfica responsable del metabolismo de LTG.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo de las historias clínico-farmacocinéticas obtenidas entre 2005 y 2010 en los pacientes adultos epilépticos en tratamiento con LTG en monoterapia o combinada con DPA. Las variables recogidas han sido: dosis (D mg) e intervalo de dosificación de LTG y DPA, edad (años) (continua y categórica), talla (cm), peso (continua (kg) y categórica: obesos si el cociente entre el peso actual (Pa) y el ideal (Pi) es 1,3, peso normal si  $Pa/Pi = 0,8-1,2$  y bajo peso si  $Pa/Pi < 0,8$ , medicación concomitante, concentración sérica basal de LTG (CLTG en mg/L), aclaramiento oral aparente de LTG (CLLTG) estimado como el cociente entre la dosis (mg/kg/día) y la CLTG. La LTG se cuantificó por HPLC y el DPA por CMIA en un autoanalizador Architect® de Abbott científica. El análisis estadístico se ha efectuado con Statística v. 6.0 de Stat Soft®.

**Resultados:** Se han estudiado 42 pacientes, aunque el análisis ha incluido solo a 36 al no disponer todos de la información completa requerida. Se ha analizado un total de 88 CLTG. La edad media ha

sido de 38 años con un rango de (26-50 años). La dosis media recibida de LTG en mg/kg/día así como la CLTG en mg/mL han sido, respectivamente de  $239 \pm 117$  y  $3,32 \pm 1,41$ . Se ha observado una diferencia estadísticamente muy significativa (0,001) en el CLLTG entre los 16 pacientes en monoterapia ( $36,35 \pm 14,53$  mL/kg/h) y los 20 en asociación con DPA ( $12,59 \pm 4,04$  mL/kg/h). La ecuación de regresión del CLLTG en ambos grupos es distinta, siendo en monoterapia  $2,492 + 0,0597 Pa (Kg) + 0,00348 D (mg)$  y CLLTG en combinación con DPA  $(L/h) = 0,487 + 0,0011 D (mg) + 0,0023 Edad (años)$ . Los R2 respectivos son 0,63 y 0,56. Analizando el resto de co-variables respecto al CLLTG en ambos grupos por separado se ha observado la importancia de las unidades de expresión. Utilizando L/h no se observa ninguna influencia ni del peso ni del sexo. Sin embargo, al expresar el CLLTG en mL/kg/min se observan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes obesos ( $10,5 \pm 3,5$ ) y de peso normal ( $13,9 \pm 3,9$ ) solo en el grupo en tratamiento combinado con DPA. Curiosamente en el grupo de monoterapia los obesos muestran más aclaramiento.

**Conclusiones:** Se han desarrollado dos ecuaciones predictivas para la estimación del CLLTG en pacientes en tratamiento con monoterapia y con terapia combinada con DPA. Se hace necesaria esta distinción por el enorme condicionamiento de la cinética de LTG a la asociación con DPA.

## 594. IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA MONITORIZACIÓN DE GLUCOCEREBRÓSIDA EN PACIENTES GAUCHER TIPO I

E. Gras Colomer, M.A. Martínez Gómez, A. González Álvarez, M. Hernández Griso, P. León Moreno y N.V. Jiménez Torres

*Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.*

**Objetivos:** Las dosis de inicio y mantenimiento con imiglucerasa (IMG) en pacientes Gaucher, se rigen actualmente por criterios de práctica clínica. El desabastecimiento de este enzima (Cerezyme® en 2009), generó incertidumbre en los clínicos y pacientes porque no se disponía de evidencia científica para la individualización de las dosis mediante la monitorización de la actividad de glucocerebrosidasa (AGC) en monocitos periféricos, como apoyo a la toma de decisiones clínicas por parte del grupo interdisciplinar (hematólogos y farmacéuticos). **Objetivo:** Primario: valorar la aportación a la individualización posológica de IMG basada en criterios clínicos complementada con la medida de la AGC en monocitos periféricos. Secundario: valorar el impacto sobre el coste anual del tratamiento con IMG.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, analítico y semi-experimental, de 3 años de duración (2008-2011). El grupo de intervención consta de 5 pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo I que recibieron tratamiento con IMG en perfusión intravenosa. La intervención se define como la individualización posológica del tratamiento en base a criterios clínicos más la medida de la AGC previa a la administración de IMG en cada paciente y episodio de tratamiento. Se define estabilidad clínica como la no modificación de las variables clínicas. El grupo control consta de 10 voluntarios sanos que permitió definir el ámbito de AGC en 23,02 a 26,44 mU/ml. Variables clínicas: se cuantificaron los valores de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, leucocitos, linfocitos, monocitos, quitotriosidasa, variación del volumen hepático y esplénico (%) y dolor óseo (leve, moderado, grave) durante 32 meses (20 meses antes y 12 meses después de la individualización posológica). El análisis estadístico se realizó mediante el aplicativo SPSS v.15; se comparó la media de las variables pre y post-individualización mediante la prueba t-Student para datos apareados. **Impacto económico:** se calcularon los costes directos de IMG (mensuales) para cada paciente y episodio, previo y posterior a la individualización posológica, y se extrapoló a coste anual.

**Resultados:** Hemoglobina:  $x = -0,41$ . IC =  $-0,72$  a  $-0,11$ .  $p = 0,02$ . Plaquetas:  $x = -8,90$ . IC =  $-33,09$  a  $15,12$ .  $p = 0,36$ . Neutrófilos:  $x = 0,19$ . IC =  $0,56$  a  $0,46$ .  $p = 0,22$ . Leucocitos:  $x = 0,09$ . IC =  $-0,32$  a  $0,51$ .  $p = 0,56$ . Linfocitos:  $x = 0,09$ . IC =  $-0,39$  a  $0,57$ .  $p = 0,64$ . Monocitos:  $x = 0,14$ . IC =  $-0,57$  a  $0,86$ .  $p = 0,61$ . Quitotriosidasa:  $x = 11,80$ . IC =  $-23,96$  a  $47,5$ .  $p = 0,41$ .  $x$ : media diferencia. IC: intervalo confianza.  $p$ : grado significación bilateral ( $p < 0,05$ ). No se detectaron variaciones en el volumen hepático y esplénico ni en la apreciación del dolor óseo. El coste anual previo a la individualización fue 1.627.439 € y el coste anual posterior a la individualización fue 1.170.293€ (ahorro global de 457.146 €/año).

**Conclusiones:** La individualización posológica de IMG en pacientes Gaucher tipo I basada en criterios clínicos y en la medida de la AGC en monocitos, es altamente eficiente porque garantiza la estabilización clínica del paciente y disminuye los costes de IMG en 28% equivalente a 457.146 €/año. La monitorización de la AGC en pacientes Gaucher se evidencia como una herramienta de soporte para la decisión clínica.

#### 1041. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO C626G EN EL GEN DEL TRAILR1 EN LA VARIABILIDAD DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE: AMPLIACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

M.J. Morales Lara, M. Moreno Ramos, V. Santaclara Maneiro, D. Torres Moreno, M. Calleja Hernández y P. Conesa Zamora

*Hospital Universitario Santa María del Rosell. Murcia. España.*

**Objetivos:** Evaluar la influencia del polimorfismo C626G (rs20575) en el gen del TRAILR1 en la variabilidad de respuesta a infliximab en pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (EA) procedentes de dos áreas de salud de la Región de Murcia (Áreas 1 y 2).

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de EA que inician tratamiento con infliximab. La evaluación de la respuesta al tratamiento con infliximab se realizó a través del porcentaje de mejoría del BASDAI a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento. En función de la respuesta los pacientes fueron considerados No respondedores (NR) y respondedores (R) ( $> 20\%$  de mejoría del BASDAI). Para la detección del polimorfismo se utilizaron sondas KASPar basadas en una PCR competitiva alelo específica empleando la tecnología FRET y un equipo de PCR a tiempo real 7500F de Applied Biosystems en placa de 96 pocillos. Todos los pacientes recibieron dosis de inicio de infliximab (5 mg/kg) a las 0, 2 y 4 semanas del inicio y posteriormente dosis de mantenimiento cada 8 semanas. El estudio estadístico se realizó a través del programa Epidat 3.1 disponible en la página web del servicio gallego de salud (sergas).

**Resultados:** En el estudio se incluyeron 61 pacientes (49,2% hombres) con una edad media de  $43,8 \pm 12$  años. La distribución de genotipos fue la siguiente: CC (19,7%), CG (54,1%) y GG (26,2%). Los porcentajes de respuesta a los 3 meses de tratamiento según los genotipos estudiados fueron los siguientes: CC [NR (25%); R (75%)], CG [NR (12,1%); R (88,9%)] y GG [NR (43,7%); R (56,3%)] ( $p = 0,046$ ). El análisis del genotipo GG frente a genotipos no GG, reveló tasas significativamente inferiores de respuesta para el genotipo GG frente a no GG ( $p = 0,0270$ ). A los 6 meses de tratamiento se registraron los siguientes resultados: CC [NR (0%); R (100%)], CG [NR (18,2%); R (81,8%)] y GG [NR (43,8%); R (56,2%)] ( $p = 0,023$ ). El análisis del genotipo GG frente a genotipos no GG, reveló tasas significativamente inferiores de respuesta para el genotipo GG frente a no GG ( $p = 0,018$ ).

**Conclusiones:** La respuesta a infliximab en pacientes con EA está influenciada por el genotipo del polimorfismo C626G en el gen del TRAILR1. Los pacientes con genotipo GG responden significativamente peor al tratamiento que aquellos con genotipo no GG. Este efecto se ha observado tanto a los 3 como a los 6 meses de

tratamiento. Estos resultados confirman los previamente presentados en el LV Congreso de la SEFH en pacientes con artritis reumatoide y EA procedentes del Área de salud 2 de Murcia. La detección de este polimorfismo se perfila como una posible futura herramienta en el manejo clínico de pacientes con enfermedades reumatológicas como la EA.

#### 990. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO V158F EN EL GEN FCG3RA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

M.S. García Simón, P. Conesa Zamora, M.J. Zamora Gimeno, M. Martínez Penella, S. Rabell Íñigo y M. García Coronel

*Hospital Universitario Santa María del Rosell. Murcia. España.*

**Objetivos:** Evaluar la influencia del polimorfismo V158F en el gen FcG3A en la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes diagnosticados de artritis psoriásica. Estudio preliminar.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de APs que reciben tratamiento con infliximab en la actualidad. La evaluación de la respuesta al tratamiento con infliximab se realizó a través de los criterios de respuesta ACR, basados en los porcentajes de mejoría alcanzada en el número de articulaciones dolorosas, inflamadas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, capacidad funcional (HAQ) y escalas analógicas visuales para dolor y actividad evaluadas por médico y paciente. Según estos criterios los pacientes fueron clasificados como no respondedores (NR) o respondedores buenos o moderados (R). A partir de la revisión de las historias clínicas se obtuvieron los siguientes datos para cada uno de los pacientes: demográfico (edad, sexo), respuesta (ACR inicial y a los 4 meses), genotípicos (FV, FF y VV). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron dosis de inicio con infliximab a las 0, 2 y 4 semanas y posteriormente mantenimiento cada 8 semanas. De todos los pacientes se tomaron muestras de sangre y a partir de ellas se extrajo el ADN para la determinación posterior del polimorfismo V158F del gen FcG3A mediante PCR anidada, seguido de análisis de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) empleando la enzima de corte Nla-II.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 18 pacientes con una media de edad  $48,57$  años  $\pm 9,19$  años (30% mujeres y 73% hombres). La distribución por genotipos fue la siguiente: FV (50%), FF (42,9%) y VV (7,1%). Los porcentajes de respuesta según los genotipos estudiados fueron los siguientes: FF (NR: 20%; R: 80%), FV (NR: 83,3%; R: 16,6%), VV (NR: 100%; R: 0%). Los porcentajes de respuesta según el alelo estudiado fueron: alelo F (NR: 35,7%; R: 64,3%), alelo V (NR: 87,5%; R: 12,5%). Al analizar los resultados obtenidos de pacientes respondedores se observaron diferencias significativas ( $p < 0,03$ ) entre alelos, de manera que aquellos pacientes portadores del alelo F presentaban mejores tasas de respuesta.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio evidencian una mejor tasa de respuesta en aquellos pacientes portadores del alelo F a los 4 meses de tratamiento con infliximab, aunque sería necesario estudios más amplios y con una muestra poblacional mayor para poder confirmar esta observación.

#### 217. MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DEL ÁCIDO VALPROICO LIBRE: UNIÓN A LA ALBÚMINA Y RELEVANCIA CLÍNICA

T. Pérez Robles, V. Puebla García, M.P. Pacheco Ramos, P. Prats Oliván, P. Montenegro Álvarez de Tejera y M.J. Méndez Fernández

*Hospital Gómez Ulla. Madrid. España.*

**Objetivos:** El ácido valproico (VAL) se caracteriza por una unión elevada y de carácter saturable a proteínas plasmáticas, fundamen-

talmente a la albúmina (ALB). Por ello, en aquellas situaciones en las que se altere esta unión a proteínas plasmáticas, sería recomendable la determinación de la fracción libre de VAL (%FLVAL). Un aumento en la concentración libre de VAL (CLVAL) se relaciona con un incremento tanto en la respuesta farmacológica como en la toxicidad. Objetivos: determinar 1) Relación entre concentración plasmática total de VAL (CTVAL) y CLVAL. 2) Relación entre %FLVAL y concentración sérica de albúmina (CALB) y 3) Evaluar si dicha relación se encuentra influenciada por el sexo, edad, dosis media de VAL (dosis/peso) y/o fármacos desplazantes (FDesp) (unión ALB > 90%).

**Material y métodos:** Análisis descriptivo, prospectivo y observacional de un mes de duración (abril 2011). Pacientes incluidos: los sometidos a determinación de las concentraciones de VAL con niveles en estado estacionario. Variables principales analizadas: CTVAL, CLVAL, %FLVAL y CALB. Variables control analizadas: sexo, edad, dosis media de VAL (dosis/peso) y FDesp, categorizándose en: edad ( $\leq 50$  años;  $> 50$  años), dosis media de VAL ( $\leq 15$  mg/kg;  $> 15$  mg/kg) y FDesp (Sí; No). La determinación de CTVAL, CLVAL y CALB se ha realizado mediante un autoanalizador COBAS® 400 integra-plus (Roche®). Se han considerado como valores normales: CTVAL de 50-100  $\mu\text{g/mL}$ , %FLVAL del 10% y CALB de 3,5-5 g/dL. El análisis estadístico de los datos se ha realizado a través del paquete SPSS versión 15.0. Se ha utilizado el test de Spearman para el estudio de la correlación entre CTVAL y CLVAL, al comprobar ausencia de normalidad entre ambas variables mediante el test de Saphiro-Wilk (S-W). Para el estudio de la correlación entre %FLVAL y CALB se ha utilizado el test de Pearson, pues ambas variables seguían una distribución normal. En ambos test se ha considerado una  $p < 0,05$  como significativa.

**Resultados:** Total 20 determinaciones (15 pacientes: 13 (65%) mujeres). Edad media =  $52,3 \pm 22,32$  años, dosis media de VAL =  $14,88 \pm 5,3$  mg/kg. La media de CTVAL fue =  $63,08 \pm 22,86$   $\mu\text{g/mL}$ ; de CLVAL =  $8,72 \pm 5,24$   $\mu\text{g/mL}$ ; %FLVAL =  $13,42 \pm 4,33\%$  y CALB =  $4,00 \pm 0,78$  mg/dL. Se ha obtenido un coeficiente de correlación de Spearman de 0,719 ( $p < 0,05$ ) entre CTVAL y CLVAL y un coeficiente de correlación de Pearson de -0,439 ( $p = 0,053$ ) entre %FLVAL y CALB. No se ha encontrado ninguna influencia de las variables control (sexo, edad, dosis media y FDesp) sobre la correlación entre %FLVAL y CALB.

**Conclusiones:** Se ha observado una correlación significativa entre CTVAL y CLVAL pero no entre %FLVAL y CALB, aunque existe una marcada tendencia en el aumento del %FLVAL al disminuir la CALB. Esta relación no se ha visto influenciada de forma significativa por otros factores (sexo, edad, dosis media y FDesp). Sería necesario ampliar la muestra de estudio para poder determinar la correlación entre %FLVAL y CALB y ver la influencia de otros factores, para saber en qué situaciones estaría justificada la determinación de CLVAL.

## 929. POLIMORFISMO CYP3A5\*3 Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TACROLIMUS EN LA FASE DE MANTENIMIENTO POSTRASPLANTE RENAL

M. Hernández Griso, J. Gulín Dávila, A. Álamo Medina, M.A. López-Montenegro Soria y N.V. Jiménez Torres

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. España.

**Objetivos:** Determinar la relación entre la presencia del polimorfismo genético CYP3A5\*3 en los pacientes con trasplante renal y la optimización del tratamiento con tacrolimus en la fase de mantenimiento.

**Material y métodos:** Diseño del estudio: observacional retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes receptores de trasplante renal en tratamiento con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides, con genotipo homocigoto o heterocigoto para el polimorfismo CYP3A5\*3. Período de seguimiento: 6ª semana-1 año pos-

trasplante. Variables recogidas: Relativas al paciente (edad, sexo, peso), al riesgo inmunológico ( $n^\circ$  de incompatibilidades HLA,  $n^\circ$  de trasplantes previos y desarrollo de necrosis tubular aguda) y las relacionadas con cada determinación farmacocinética de tacrolimus (concentración sanguínea mínima (Cs, ng/mL), dosis (D, mg/día) y fecha de monitorización). Se calculó la relación Cs/D/Peso como variable de exposición a tacrolimus, y su variación porcentual en el tiempo de estudio. La influencia del polimorfismo genético CYP3A5\*3 en la optimización del tratamiento con tacrolimus se estudió mediante el cálculo de los siguientes indicadores: Indicador de optimización (Io) = % de pacientes con Cs dentro de ámbito terapéutico en la 6ª semana postrasplante (Cs = 5-10 ng/mL), Indicador de seguridad (Is) = % Cs supraterapéuticas, e Indicador de Efectividad (Ie) = % Cs infraterapéuticas. Se determinó el tiempo desde la fecha del trasplante (Tamb, días) hasta alcanzar el ámbito terapéutico óptimo en la fase de mantenimiento, y el  $n^\circ$  de determinaciones/mes realizadas en dicha fase. En el análisis estadístico (con SPSS 19.0), se evaluó la relación entre el valor del indicador (media  $\pm$  error estándar) y el genotipo CYP3A5\*3 (HM: homocigoto, HT: heterocigoto). Se aceptó significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes (32 homocigotos y 6 heterocigotos para el polimorfismo CYP3A5\*3), en los que se realizaron 396 determinaciones (327 en homocigotos y 69 en heterocigotos). Los 2 grupos de estudio fueron comparables en características biométricas y riesgo inmunológico. Los pacientes homocigotos presentaron valores de exposición a tacrolimus un 250% superiores a las de los pacientes heterocigotos (Cs/D/Kg HM =  $0,0285 \pm 0,0026$  ng/mL.mg.kg día vs HT =  $0,0115 \pm 0,0025$  ng/mL.mg.Kg día) así como un menor incremento de esta exposición en el tiempo, hasta el 6º mes postrasplante ( $\delta$ exposición HM = 15,4% vs HT = 55,6%). Los pacientes homocigotos también necesitaron más tiempo para alcanzar Cs dentro de ámbito (Tamb HM =  $89,2 \pm 42,1$  días vs HT =  $77,5 \pm 34,0$  días,  $p < 0,05$ ). El porcentaje de pacientes con niveles óptimos de tacrolimus en la 6ª semana postrasplante fue mayor en el grupo heterocigoto (Io HM = 16,6% vs HT = 33,3%,  $p < 0,05$ ), no encontrándose diferencias significativas en el porcentaje de determinaciones con valores supra e infraterapéuticos (Is HM =  $49,9 \pm 15,5\%$  vs HT =  $40,9 \pm 18,1\%$ ; Ie HM =  $1,2 \pm 3,1\%$  vs HT =  $0,8 \pm 2,0\%$ ), ni en la frecuencia de monitorización en la fase de mantenimiento ( $n^\circ$  determinaciones/mes HM =  $1,3 \pm 0,1$  vs HT =  $1,4 \pm 0,5$ ).

**Conclusiones:** En la fase de mantenimiento postrasplante, los pacientes homocigotos para el polimorfismo CYP3A5\*3 presentan una exposición 2,5 veces superior a tacrolimus respecto a los pacientes heterocigotos, necesitando un mayor tiempo para alcanzar concentraciones terapéuticas óptimas. Consecuentemente, estos pacientes presentan un porcentaje inferior de determinaciones óptimas y un mayor riesgo de toxicidad, siendo necesario un seguimiento farmacoterapéutico más intensivo para garantizar la efectividad y seguridad del tratamiento con tacrolimus.