

Influencia del polimorfismo de *CYP3A4* y *CYP3A5* en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal.

Revisión narrativa

Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphism of the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. Narrative review

Karla Escobar-Castro ¹, Armando Cáceres ²

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,

²Laboratorio de Investigación de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: kescobarcastro@gmail.com

Recibido: 15 de enero 2021 / Revisión: 15 de febrero 2021 / Aceptado: 06 de octubre 2021

Resumen

El uso de inhibidores de calcineurina, en particular de tacrolimus como terapia inmunosupresora se ha generalizado a nivel mundial, permitiendo mejorar la tasa de supervivencia del injerto y la calidad de vida del paciente trasplantado. Con el acceso a los estudios de farmacogenética, los grupos de trasplante a nivel mundial se han visto motivados a realizar estudios genéticos que permitan interpretar la influencia de polimorfismos de genes como *mTOR*, *PPP3CA*, *FKBP1A*, *FKBP2*, y *FOXP3*, sin embargo, los más estudiados en la población trasplantada para optimizar la dosis de tacrolimus y ciclosporina son los polimorfismos del citocromo p450, *CYP3A4* y *CYP3A5*. El objetivo de la presente revisión narrativa es examinar publicaciones recientes que estudien la relación entre el polimorfismo de *CYP3A4/5* y el metabolismo de tacrolimus en pacientes trasplantados renales. Se revisó literatura reciente extraída de los sitios NCBI PubMed y PharmGKB.org en la que se hubiera investigado la influencia de los polimorfismos de *CYP3A4/5* en el metabolismo de tacrolimus en trasplantados renales. Se identificó variaciones genéticas de *CYP3A4/5* en pacientes trasplantados tratados con tacrolimus que permitirán a los médicos trasplantólogos dosificar de manera precisa el inmunosupresor. El uso de análisis farmacogenéticos permite determinar las variables genéticas del *CYP3A4/5*, y por lo tanto la toma de decisiones personalizadas en la dosis de inicio y de mantenimiento del inmunosupresor tacrolimus para alcanzar los niveles óptimos y con ello disminuir el riesgo de rechazo, de infecciones asociadas a inmunosupresión, y de toxicidad por el medicamento.

Keywords: Trasplante renal, Farmacogenética, Tacrolimus, Polimorfismo *CYP3A4/5*

Abstract

The use of the calcineurin inhibitor tacrolimus as immunosuppressive therapy, has become widespread worldwide, improving the graft's survival rate and the quality of life of the transplanted patient. With access to pharmacogenetic studies, transplant groups worldwide have been motivated to conduct genetic studies to interpret the influence of polymorphisms of genes such as *mTOR*, *PPP3CA*, *FKBP1A*, *FKBP2*, and *FOXP3*, however the most studied in the transplanted population to optimize the dose of tacrolimus and cyclosporine are those of cytochrome p450, *CYP3A4* and *CYP3A5*. The objective of this narrative review is to examine recent publications studying the relationship between *CYP3A4/5* polymorphism, and tacrolimus metabolism in renal transplant patients. Literature extracted from the NCBI PubMed site and PharmGKB.org, from the past five years, which investigated the influence of *CYP3A4/5* polymorphism on tacrolimus metabolism in renal transplants had been reviewed. Genetic variations of *CYP3A4/5* were identified in transplant patients treated with tacrolimus that will allow transplant physicians to dose the immunosuppressant accurately. The use of pharmacogenetic analyses makes it possible to determine the genetic polymorphisms of *CYP3A4/5*, and therefore the decision-making customized at the starting and maintenance dose of the tacrolimus immunosuppressant to achieve optimal levels and thereby reduce the risk of rejection, immunosuppression-associated infections, and drug toxicity.

Palabras claves: Kidney transplant, Pharmacogenetics, Tacrolimus, Polymorphism, *CYP3A4/5*



Introducción

Los regímenes actuales de inmunosupresión en trasplante renal, que emplean tacrolimus como terapia inmunosupresora de primera línea han logrado una tasa de supervivencia del injerto al primer año de 90% y tasas de rechazo agudo de menos del 10% (Jasiak & Park, 2016).

Tacrolimus, también llamado FK506 es un macrólido con un anillo de lactona de 23 miembros, fue aislado de *Streptomyces tsukubaensis* en 1984 (Kalt, 2017; Yu et al., 2018). Ejerce su principal efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T, forma un complejo intracelular con la proteína fijadora de FK506, este complejo inhibe posteriormente la actividad enzimática de la calcineurina (Shrestha, 2017). Se caracteriza además por tener un estrecho rango terapéutico y una alta variabilidad interindividual en las dosis requeridas, por lo que es necesario hacer monitoreo frecuente de las dosis utilizadas ya que concentraciones sub-terapéuticas de tacrolimus están asociadas con riesgo de rechazo del injerto (Thishya et al., 2018), mientras que concentraciones supra-terapéuticas podrían causar efectos adversos como nefrotoxicidad, hipertensión arterial sistémica, y neurotoxicidad (Deininger et al., 2016).

Además, la combinación de micofenolato, corticosteroides y tacrolimus administrada a menudo como terapia inicial post trasplante, está asociada a trastornos gastrointestinales, diabetes mellitus de inicio post-trasplante (NODAT), y neurotoxicidad sin que se pueda concluir si estos efectos adversos se asocian directamente al uso de tacrolimus y en qué porcentaje o al uso de los fármacos no inmunosupresores (Shrestha, 2017; Zolota et al., 2018). Otros efectos adversos que potencialmente pueden conducir a la pérdida temprana del injerto son el riesgo a enfermedades infecciosas oportunistas especialmente del tipo viral, así como a las malignidades asociadas a estas (Vanichanan et al., 2018).

Los intentos por reemplazar tacrolimus con otros agentes inmunosupresores igualmente efectivos, pero menos tóxicos han tenido un éxito limitado, por lo tanto, este es considerado la columna vertebral de la terapia inmunosupresora de mantenimiento del injerto de órgano sólido y es probable que continúe siéndolo por la próxima década (Lim et al., 2017). La farmacocinética de tacrolimus se caracteriza por la ya mencionada variabilidad inter-paciente y por su pobre biodisponibilidad, la cual es en promedio de 25% con un rango tan amplio como 5 a 90% (Yu et al., 2018). La droga es

absorbida rápidamente en la mayoría de los pacientes con concentraciones pico usualmente a las 1.5 h post dosis, sin embargo, existe una considerable variación entre sujetos (in't Veld et al., 2019).

Existe clara evidencia que hay una base genética que explica la variabilidad inter-paciente en la farmacocinética de tacrolimus (Campos-Salazar et al., 2018; Damon et al., 2017). Los estudios de farmacogenómica demuestran que tacrolimus es metabolizado principalmente por enzimas del complejo citocromo P450 (*CYP450*), en concreto por *CYP3A4* y *CYP3A5* y posteriormente transportada por la glicoproteína P (P-gp), por lo tanto, los polimorfismos de estos genes son responsables por las diferencias individuales de la eficacia clínica de tacrolimus (Li et al., 2018).

El genotipo *CYP3A5* del receptor es el determinante genético más importante en la depuración oral de tacrolimus. La actividad de *CYP3A5* está severamente reducida en portadores de dos alelos con pérdida de función (*CYP3A5**3, *6 y *7) comparada con receptores portadores de al menos un alelo funcional (*CYP3A5**1), como resultado de esto la depuración oral de tacrolimus es cerca de 2.4 veces más alta en expresores de *CYP3A5* comparada con no expresores, lo que conduce a requerimientos de dosis 2.5 veces más elevadas en los primeros (Kuypers, 2018). Se ha demostrado que las variantes de *CYP3A4* también están relacionadas con requerimientos diferentes de dosis de tacrolimus (Genvigir et al., 2016).

Dados los antecedentes anteriores se considera de capital importancia, ajustar dosis personalizadas de tacrolimus para cada paciente y de esa manera asegurar la evolución adecuada, así como la mejor sobrevida al paciente y al injerto renal.

El objetivo de la presente publicación es realizar una revisión de la literatura, sobre la influencia del polimorfismo de los genes *CYP3A4/5* en el metabolismo de la droga inmunosupresora tacrolimus, en pacientes trasplantados renales, para ello se realizó una búsqueda de literatura usando los sitios NCBI PubMed y PharmGKB.org los términos de búsqueda utilizados fueron, enfermedad renal crónica, enfermedad renal de causa no tradicional, trasplante renal, inmunosupresión, farmacocinética, farmacogenética, citocromo p450, *CYP3A4*, *CYP3A5*, inhibidores de calcineurina, tacrolimus. Los resultados de la búsqueda se restringieron a publicaciones de los últimos cinco años, en idioma inglés, y español, inicialmente se encontró más de 1,600 artículos, incluyendo meta-análisis, revisiones sistemáticas, artículos originales, y reportes de casos.

Se restringió a 61 artículos, que llenaran los criterios de búsqueda a trasplante renal y su relación con *CYP3A4* y 5, además se eligieron los artículos más recientes dentro del rango de búsqueda.

Contenido

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) surge como resultado de diversas enfermedades que alteran la función y estructura del riñón de manera irreversible (Webster et al., 2017).

Se define como una disminución de la función renal caracterizada por una tasa de filtración glomerular (GFR) de menos de 60 mL/min por 1.73 m² y/o la alteración de uno o más marcadores renales, por ejemplo: la razón albumina/creatinina urinaria, sedimento urinario anormal, cambios histológicos o anomalías renales detectadas por imágenes de por lo menos tres meses de evolución, independientemente de la causa subyacente (Chen et al., 2019; Webster et al., 2017).

A menudo es poco reconocida por médicos de atención primaria y pacientes, es atribuida principalmente a diabetes, hipertensión y sobrepeso, pero también puede tener causas genéticas y ambientales.

El paso posterior al diagnóstico, es clasificarla según su estadio, determinando la GFR, lo cual se hace midiendo el aclaramiento urinario de inulina, un procedimiento muy preciso sin embargo costoso y complejo por lo que no se realiza de rutina, en su lugar se estima la GRF (eGFR) a través de ecuaciones que se han desarrollado para ese fin (Glasscock et al., 2017).

Hay dos ecuaciones que se usan de manera rutinaria, *Modification of diet in renal disease* [MDRD] y *Chronic kidney disease epidemiology collaboration* [CKD-EPI] que reemplazó a [MDRD], porque se considera mucho más precisa como predictor de riesgo clínico, ambas ecuaciones tienen corrección para efectos no renales, como edad, género y raza (Chen et al., 2019; Hill et al., 2016).

Se clasifica en cinco estadios, según las recomendaciones emitidas en las guías de la *Kidney Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (Hill et al., 2016).

La incidencia y prevalencia de la ERC varía alrededor del mundo, la prevalencia es reportada en 11% en los países con alto nivel adquisitivo, las variaciones en las tasas de prevalencia e incidencia están relacionadas con causas como clase social y etnicidad, entre los países con un bajo nivel adquisitivo se re-

porta más del 60% de riesgo de progresión de la ERC (Webster et al., 2017).

El mayor reto en el tratamiento de la ERC se basa en disminuir la progresión de la enfermedad hasta el estadio terminal. El tratamiento en los estadios tempranos se basa, en el control de las enfermedades subyacentes como diabetes e hipertensión, además de control del peso, y se recomienda dejar de fumar si fuera el caso y evitar el uso de analgésicos no esteroideos. Cuando la ERC progresa hasta estadio terminal las opciones de tratamiento van encaminadas al reemplazo de la función renal, hay al menos tres opciones diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal (Flagg, 2018).

En Guatemala se reporta una incidencia de ERC de alrededor de 5,000 casos anuales, siendo los departamentos con mayor prevalencia Santa Rosa, Guatemala, Petén y Jutiapa, y el grupo etario con más reportes es el comprendido entre los 20 y 59 años (Sam-Colop, 2020).

Durante los últimos 40 años se ha observado un aumento de casos de una falla renal severa entre individuos de comunidades agrícolas, en Centro América y Asia (Chapman et al., 2019). En El Salvador, Nicaragua y otros países de Centroamérica este incremento no se asocia a las causas tradicionales de ERC como hipertensión, diabetes y afecta en su mayoría a hombres que se dedican a la agricultura (Revez et al., 2018).

La que es considerada una pandemia es conocida como ERC de origen desconocido (ERCd), Nefropatía Mesoamericana, y/o ERC de etiología no tradicional (ERCnT) (Dally et al., 2018)

La ERNCnT se ha relacionado con exposición a calor extremo y deshidratación. En Guatemala en 2008 se tenía una tasa de ERC de 16 por 100,000 hombres, la prevalencia de ERCnT en trabajadores de caña de azúcar es desconocida. Un estudio de ERC documentó que uno de cada cinco pacientes en hemodiálisis tenía ERCnT (Butler-Dawson et al., 2018; Flood et al., 2020).

Trasplante renal

El trasplante de órgano sólido es un procedimiento rutinario para el tratamiento y manejo de enfermedades que afectan de forma terminal a órganos como riñón, corazón, hígado, páncreas y pulmón (Nemes et al., 2019).

El trasplante renal (TR) es la terapia de reemplazo de elección para pacientes con ERC terminal, ya que presenta ventajas económicas y clínicas sobre la diálisis peritoneal y la hemodiálisis (Snowsill et al., 2017).

Han pasado más de 60 años desde que se realizó

el primer TR exitoso en gemelos idénticos en 1954, desde entonces se han logrado avances significativos en términos de técnicas quirúrgicas, tamizaje de tejidos, y cuidados al paciente, sin embargo el éxito fundamental en el trasplante de órganos radica en el uso de fármacos inmunosupresores que mantienen al sistema inmune en control y por tanto impiden la respuesta inmunológica previniendo el rechazo, prolongando la vida del injerto (Lim et al., 2017).

En Guatemala, aunque la Constitución Política garantiza el acceso a la salud universal para todos los ciudadanos, el tratamiento de la ERC esta dado principalmente por dos instituciones, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), a través de la Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC), y de la Fundación para el Niño Enfermo Renal (FUNDANIER) (Flood et al., 2020).

FUNDANIER fue fundado en 2003, por Randall Lou Meda, siendo el primer centro especializado en tratar ERC en niños (Jennings et al., 2019).

El primer TR en Guatemala se realizó en 1982, en un hospital privado con el acompañamiento de un grupo de médicos de la Universidad Tulane de Estados Unidos; posteriormente en 1984 se llevó a cabo el primer TR en el IGSS , finalmente en 1993 se realizó el primer TR dentro del MSPAS el 12 de octubre de 1993 en el Hospital General San Juan de Dios, dentro del programa fundado en 1989 por Manuel Toledo Solares y en este mismo hospital se llevó a cabo el primer TR de fuente cadavérica el 1 de febrero de 1996 (Piedrasanta et al., 2017).

Tacrolimus

Tacrolimus (TAC) es un inhibidor de la calcineurina, prescrito generalmente junto con el ácido micofenólico (MPA) y corticosteroides, para prevenir el rechazo en receptores de trasplante de órgano sólido (Campagne et al., 2018). Químicamente es un macrólido, posee en su estructura un anillo de 23 miembros (Shrestha, 2017; Yu et al., 2018), su masa molecular es de 804 g/mol, fórmula molecular (Shrestha, 2017).

Fue aislado por primera vez de *Streptomyces tsukubaensis* en 1987 (Bentata, 2020; Kalt, 2017). Su uso fue aprobado en 1994 por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) como terapia inmunosupresora en trasplante hepático (Scalea et al., 2016). Debido a su excelente eficacia, TAC se ha extendido a la primera

línea de uso en trasplante de riñón, corazón, pulmón, intestino y médula ósea (Yu et al., 2018). Más del 90% de los trasplantados renales reciben TAC como terapia inmunosupresora de mantenimiento (Chen & Prasad, 2018; Nanga et al., 2019).

Ejerce su efecto inmunosupresor principalmente bloqueando a la enzima calcineurina fosfatasa (Malat & Culkin, 2016; Prytuła & van Gelder, 2019). Forma un complejo específico con la inmunofilina (FKBP-12) inhibiendo así la transcripción de diferentes genes para bloquear la interleucina 2 (IL-2), lo que conduce al fallo de la expansión clonal y la diferenciación del precursor de las células T citotóxicas (Shrestha, 2017). Además de frenar la diferenciación de linfocitos B (Oppenheimer Salinas et al., 2020).

TAC es mal absorbido en el tracto gastrointestinal, tiene una bio-viabilidad en el rango de (4 a 93%), con una media de 25%, se une principalmente a los eritrocitos, donde alcanza una concentración de entre 15 y 35% mayor que las concentraciones encontradas en plasma, es por ello por lo que el monitoreo clínico de TAC se determina principalmente en sangre completa (Prytuła & van Gelder, 2019). Es metabolizado principalmente en el hígado y su principal ruta de excreción es el tracto biliar y las heces (Shrestha, 2017).

El más conocido de los efectos adversos relacionados a TAC es la nefrotoxicidad, que a pesar de ser menor que la presentada por ciclosporina, se considera una causa de daño crónico al injerto lo que es causa de falla del TR. La neurotoxicidad debida a TAC puede presentar desde síntomas leves como dolor de cabeza y temblores, hasta severos como convulsiones y delirio e incluso llegar al coma. Una complicación muy seria es la encefalopatía reversible (Prytuła & Van Gelder, 2019). Además, se reportan complicaciones, cardiovasculares, gastrointestinales, alteraciones metabólicas, electrolíticas, e infecciosas, entre las que se puede destacar las infecciones por poliomavirus BK, citomegalovirus, virus de Epstein Barr y algunas malignidades (Shrestha, 2017).

La diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT), presenta un reto importante ya que es un efecto adverso, que pone en riesgo en la supervivencia del injerto (Zolota et al., 2018). Se relaciona con tasas altas de complicaciones cardiovascular, y una pobre prognosis para el paciente (Goldmannova et al., 2016).

La dosis inicial de tacrolimus es determinada convencionalmente en base al peso corporal del paciente y es ajustada de acuerdo con la concentración

en sangre. Se sabe que es metabolizado por los genes *CYP3A4* y *CYP3A5*, sin embargo, se ha identificado una amplia interindividualidad en la expresión y función del gen *CYP3A*. La expresión de *CYP3A5* es determinada en su mayoría por polimorfismos genéticos, solamente 33% de los caucásicos expresan *CYP3A5* (Yousef et al., 2016).

Monitoreo de tacrolimus

El monitoreo terapéutico de tacrolimus y de los cambios de dosis es guiado por la concentración del fármaco en sangre (Bartlett et al., 2019), esto es importante para asegurar una terapia adecuada e incrementar las posibilidades de éxito en el trasplante de órgano sólido, el protocolo de inmunosupresión para receptores de trasplante renal desarrollado por el Instituto Rogosin (afiliado al *New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College*) inicia con una terapia de inducción, seguida por una terapia de mantenimiento con un nivel esperado en sangre de 8-10 ng/mL durante los tres primeros meses post-trasplante, seguida de una dosis de reducción hasta alcanzar niveles de 6-8 ng/mL hasta completar el primer año. Posteriormente la dosis de mantenimiento para lograr la reducción hasta niveles de 4-6 ng/mL. La detección de tacrolimus puede realizarse con una variedad de técnicas, las más aceptadas son la cromatografía líquida tándem masa espectrometría (LC-MS/MS) y el inmunoensayo (Kalt, 2017).

Citocromo P450

El término CYP se refiere a la hemoproteína que se caracteriza por tener un máximo pico de absorción a la longitud de onda de 450 nm (Manikandan & Nagini, 2017). El *CYP450*, es una superfamilia de enzimas localizadas en la membrana de la mitocondria o del retículo endoplásmico de células eucariotas. Existen 57 proteínas CYP en el genoma humano (Jarrar & Lee, 2019).

Juega un papel pivotal en la desintoxicación de xenobióticos, así como de diversos componentes endógenos como esteroides, grasas insaturadas, prostaglandinas y leucotrienos. Existen seis isoenzimas *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP3A5* que se consideran responsables del metabolismo del 90% de los fármacos (Ladda & Goralski, 2016).

Numerosos estudios han indicado que las varian-

tes genéticas de los genes de *CYP4* causan variaciones interindividuales en el metabolismo y susceptibilidad a enfermedades (Jarrar & Lee, 2019).

El impacto de las enzimas del *CYP4* y su función en la farmacocinética de drogas administradas a pacientes con ERC se ha demostrado ampliamente en la literatura. La FDA publicó recientemente una guía dirigida a la industria farmacéutica sobre la importancia de estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal (Ladda & Goralski, 2016).

En el metabolismo de tacrolimus se encuentran involucradas principalmente las isoenzimas *CYP3A4* y *CYP3A5* de la sub-familia *CYP3A* (Tamashiro et al., 2017).

Sub-familia CYP3A

Está formada por cuatro genes, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, *CYP3A43*, se encuentra localizado en el cromosoma 7q22.1. *CYP3A4* y *CYP3A5* se encuentran expresadas principalmente en el hígado de los adultos (Zhang et al., 2016).

Expresión de CYP3A4

Es la más abundante de las citocromo p 450 y metaboliza cerca del 50% de las drogas prescritas incluyendo benzodiazepinas, ciclosporina, antibióticos macrólido, opioides y algunas estatinas (Tornio & Backman, 2018) En humanos es expresado principalmente en el hígado e intestino delgado (Kotowski et al., 2019). El nombre *CYP3A4* se define como *CYP450*, familia 3, sub-familia A, Miembro 4 (Whirl-Carrillo et al., 2012).

Portadores de los alelos AA *CYP3A4*22/*22* y AG *CYP3A4*1/*22* pueden presentar metabolismo disminuido de tacrolimus, lo que se traduce en un incremento de la exposición a la droga, necesitando dosis más bajas para alcanzar niveles óptimos (Kuypers, 2018). Se ha demostrado que portadores de *CYP3A4*22*, tienen concentraciones séricas más altas, ya durante la primera semana después del trasplante, presentando por lo tanto más concentraciones supratrapéuticas (Lloberas et al., 2017).

Portadores del alelo GG conocido también como *CYP3A4*1/*1* presentan metabolismo incrementado de tacrolimus, lo que tiene como consecuencia una disminución de la exposición a la droga, por lo que es necesario administrar dosis más elevadas para alcanzar niveles óptimos (Tamashiro et al., 2017).

Expresión de CYP3A5

Es expresado en el hígado, intestinos, próstata y riñones (Chen & Prasad, 2018). El nombre *CYP3A5* se define como *CYP450*, familia 3, sub-familia A, Miembro 5 (Whirl-Carrillo et al., 2012).

En base al genotipo de *CYP3A5* que los pacientes expresan estos se clasifican en tres grupos (Elens & Haufroid, 2017):

- Metabolizadores pobres (PM) portadores *CYP3A5*3/3*,
- Metabolizadores intermedios (IM) portadores de *CYP3A5*1/3*,
- Metabolizadores extensivos (EM) portadores de *CYP3A5*1/1*

Los portadores del genotipo homocigoto **3/*3* son clasificados como no expresores de *CYP3A5*, este es el genotipo más frecuente en las poblaciones a excepción de los afroamericanos, que se clasifican como expresores. Los portadores de una o dos copias del alelo salvaje (**1/*1* o **1/*3*) son clasificados como expresores de *CYP3A5* lo cual incrementa su capacidad de depuración de tacrolimus, estos pacientes requieren entre 1.5 y 2.0 veces más dosis de tacrolimus en comparación a la dosis usual administrada para alcanzar concentraciones terapéuticas en sangre (Asempe et al., 2018; Chen & Prasad, 2018; Hu et al., 2018).

El genotipo expresor se asocia con riesgo de rechazo agudo, además con un riesgo de nefrotoxicidad crónica, sin embargo, no se relaciona con el riesgo de nefrotoxicidad aguda de tacrolimus (Rojas et al., 2015).

Efecto combinado de *CYP3A4* y *CYP3A5*

Diversas publicaciones prueban el valor de determinar los polimorfismos de *CYP3A4/5* para dosificar de manera personalizada a los pacientes con trasplante renal. Este valor se traduce en alcanzar niveles adecuados más rápido dentro de un rango seguro, que permita disminuir el riesgo de rechazo, pero que también permita evitar infecciones oportunistas por una sobre dosificación que bloquee importantemente el sistema inmune.

La combinación de los genotipos *CYP3A4* y *CYP3A5*, de los trasplantados renales tiene una mayor influencia en la dosis requerida de tacrolimus para alcanzar el nivel óptimo (Lloberas et al., 2017).

El alelo *CYP3A4*22* ha sido asociado al alelo *CYP3A5*3*, en la farmacocinética de TAC y podría ser útil valerse de esta relación para ajustar la dosis post-trasplante (Woillard et al., 2017).

Genotipaje de *CYP3A4* y *CYP3A5*

Las herramientas usadas para genotipificar los alelos de *CYP3A4/5*, se han desarrollado a partir de técnicas de biología molecular que consisten en la extracción de sangre completa, para realizar extracción y purificación de material genético ADN, y posteriormente realizar la tipificación por reacción en cadena a la polimerasa (PCR) según el protocolo de cada técnica (Hu et al., 2018; Tribut et al., 2002).

En la actualidad se utiliza con frecuencia las siguientes técnicas: *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP), *Quantitative polymerase chain reaction* (qPCR) también conocida como PCR en tiempo real o (RT-PCR) y *Next generation sequencing* (NGS) (Htun et al., 2018)

Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism PCR-RFLP

Esta técnica consiste en la extracción y purificación de ADN, con el producto obtenido se realiza un PCR y posteriormente se revela con electroforesis en gel de agarosa, el producto obtenido de esta reacción se somete a un proceso de digestión por varias horas utilizando enzimas de restricción, los fragmentos obtenidos se identifican por electroforesis, se deben utilizar controles en todas las reacciones (Sałagacka-Kubiak et al., 2019).

Quantitative polymerase chain reaction qPCR o RT-PCR

La *quantitative polymerase chain reaction*, se inicia con la extracción y purificación de ADN de linfocitos en sangre periférica, el análisis de genotipos se lleva a cabo por discriminación alélica usando sondas TaqMan, la fluorescencia emitida por cada muestra es cuantificada utilizando un instrumento de PCR en tiempo real (Torres Espíndola et al., 2020).

Next generation sequencing NGS

La técnica de NGS conocida en español como secuenciación de nueva generación, consiste en la extracción y purificación de ADN, preparación de librerías a través de varias reacciones de PCR, estas librerías son secuenciadas usando una analizador ge-

nómico, finalmente el alineamiento de los fragmentos secuenciados se realiza por técnicas bioinformáticas (Ang et al., 2018).

Conclusión

Con base en la revisión de literatura realizada se puede concluir que implementar el genotipaje rutinario de *CYP3A4/5* a los pacientes previo al trasplante renal, permitirá optimizar la terapia inmunosupresora con tacrolimus, dando al paciente la oportunidad de acceder a un tratamiento personalizado más seguro y eficiente, que es sin duda uno de los objetivos de la farmacogenética, lo que a su vez permitiría descargar a los sistemas de salud de gastos extra en dosis de medicamentos no requeridas y manejo de infecciones, o intoxicaciones por tacrolimus y días extra de hospitalización.

Por lo tanto la genotipificación de los alelos de los genes *CYP3A5* y *CYP3A4*, representa un valor agregado de gran importancia para los pacientes trasplantados y para los candidatos a trasplante, así como para los médicos trasplantólogos, ya que de esta manera se puede administrar una dosis de tacrolimus personalizada a cada paciente, esto evitaría exponer al paciente a dosis supra-óptimas de tacrolimus y arriesgarlo a toxicidad por el fármaco, o a infecciones asociadas a la inmunosupresión en el trasplante en el extremo opuesto administrar una dosis sub-óptima, lo pone en riesgo de rechazar el injerto.

El uso de la farmacogenética en la dosificación de drogas como tacrolimus, representa disminuir los costos de inmunosupresión y disminución de riesgos para el paciente trasplantado, al administrar la dosis óptima, en el momento adecuado al paciente adecuado. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que indique que con esto se lograría disminuir la tasa de rechazo del injerto.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento:
Todos los autores.

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi:<https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.1040>

Referencias

- Ang, G. Y., Yu, C. Y., Johari James, R., Ahmad, A., Abdul Rahman, T., Mohd Nor, F., Shaari, S. A., Ismail, A. I., Teh, L. K., & Salleh, M. Z. (2018). A study on the genetic polymorphisms of *CYP3A5* among the Orang Asli in Malaysia using a next generation sequencing platform. *Annals of Human Biology*, *45*(2), 166-169. <https://doi.org/10.1080/03014460.2018.1440004>
- Asempta, T. E., Rebellato, L. M., Hudson, S., Briley, K., & Maldonado, A. Q. (2018). Impact of *CYP3A5* genomic variances on clinical outcomes among African American kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, *32*(1). <https://doi.org/10.1111/ctr.13162>
- Bartlett, F. E., Carthon, C. E., Hagopian, J. C., Horwedel, T. A., January, S. E., & Malone, A. (2019). Tacrolimus concentration-to-dose ratios in kidney transplant recipients and relationship to clinical outcomes. *Pharmacotherapy*, *39*(8), 827-836. <https://doi.org/10.1002/phar.2300>
- Bentata, Y. (2020). Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artificial Organs*, *44*(2), 140-152. <https://doi.org/10.1111/aor.13551>
- Butler-Dawson, J., Krisher, L., Asensio, C., Cruz, A., Tenney, L., Weitzenkamp, D., Dally, M., Asturias, E. J., & Newman, L. S. (2018). Risk factors for declines in kidney function in sugarcane workers in Guatemala. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *60*(6), 548-558. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001284>
- Campagne, O., Mager, D. E., Brazeau, D., Venuto, R. C., & Tornatore, K. M. (2018). Tacrolimus population pharmacokinetics and multiple *CYP3A5* genotypes in black and white renal transplant recipients. *Journal of Clinical Pharmacology*, *58*(9), 1184-1195. <https://doi.org/10.1002/jcph.1118>
- Campos-Salazar, A. B., Dalla Vecchia Genvigir, F., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., Medina-

- Pestana, J., Monteiro, G. V., De Gouveia Basso, R., Cerda, A., Hirata, M. H., & Hirata, R. D. C. (2018). Polymorphisms in mTOR and calcineurin signaling pathways are associated with long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, Article 1296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01296>.
- Chapman, E., Haby, M. M., Illanes, E., Sanchez-Viamonte, J., Elias, V., & Reveiz, L. (2019). Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: A systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *43*, Article e35. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2019.35>
- Chen, L., & Prasad, G. V. R. (2018). *CYP3A5* polymorphisms in renal transplant recipients: Influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *11*, 23-33. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107710>.
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *Journal of the American Medical Association*, *322*(13), 1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Dally, M., Butler-Dawson, J., Krisher, L., Monaghan, A., Weitzenkamp, D., Sorensen, C., Johnson, R. J., Carlton, E. J., Asensio, C., Tenney, L., & Newman, L. S. (2018). The impact of heat and impaired kidney function on productivity of Guatemalan sugarcane workers. *PLoS ONE*, *13*(10), Article e0205181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205181>
- Damon, C., Luck, M., Toullec, L., Etienne, I., Buchler, M., Hurault de Ligny, B., Choukroun, G., Thierry, A., Vigneau, C., Moulin, B., Heng, A.-E., Subra, J.-F., Legendre, C., Monnot, A., Yartseva, A., Bateson, M., Laurent-Puig, P., Anglicheau, D., Beaune, P., ... Pallet, N. (2017). Predictive modeling of tacrolimus dose requirement based on high-throughput genetic screening. *American Journal of Transplantation*, *17*(4), 1008-1019. <https://doi.org/10.1111/ajt.14040>.
- Deininger, K. M., Vu, A., Page, R. L., Ambardekar, A. V., Lindenfeld, J. A., & Aquilante, C. L. (2016). *CYP3A* pharmacogenetics and tacrolimus disposition in adult heart transplant recipients. *Clinical Transplantation*, *30*(9), 1074-1081. <https://doi.org/10.1111/ctr.12790>.
- Elens, L., & Haufroid, V. (2017). Genotype-based tacrolimus dosing guidelines: With or without *CYP3A4*22*? *Pharmacogenomics*, *18*(16), 1473-1480. <https://doi.org/10.2217/2017-0131>.
- Flagg, A. J. (2018). Chronic renal therapy. *Nursing Clinics of North America*, *53*(4), 511-519. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.07.002>
- Flood, D., Wilcox, K., Ferro, A. A., Mendoza Montano, C., Barnoya, J., Garcia, P., Lou-Meda, R., Rohloff, P., & Chary, A. (2020). Challenges in the provision of kidney care at the largest public nephrology center in Guatemala: A qualitative study with health professionals. *BMC Nephrology*, *21*(71). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01732-w>
- Genvigir, F. D. V., Salgado, P. C., Felipe, C. R., Luo, E. Y. F., Alves, C., Cerda, A., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J. O., Oliveira, N., Rodrigues, A. C., Doi, S. Q., Hirata, M. H., & Hirata, R. D. C. (2016). Influence of the *CYP3A4/5* genetic score and *ABCB1* polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, *26*(10), 462-472. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000237>.
- Glasscock, R. J., Warnock, D. G., & Delanaye, P. (2017). The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*, *13*(2), 104-114. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
- Goldmannova, D., Karasek, D., Krystynik, O., & Zadrzil, J. (2016). New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomedical Papers*, *160*(2), 195-200. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.005>
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*, *11*(7), Article e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Hu, R., Barratt, D. T., Coller, J. K., Sallustio, B. C., & Somogyi, A. A. (2018). *CYP3A5*3* and *ABCB1* 61A>G significantly influence dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in the first three months post-kidney transplantation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, *123*(3), 320-326. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13016>.

- Htun, Y. Y., Swe, H. K., & Saw, T. M. (2018). CYP3A5*3 Genetic polymorphism and tacrolimus concentration in Myanmar renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*, 50, 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.032>
- in't Veld, A. E., Grievink, H. W., Saghari, M., Stuurman, F. E., de Kam, M. L., de Vries, A. P. J., de Winter, B. C. M. de, Burggraaf, J., Cohen, A. F., & Moerland, M. (2019). Immunomonitoring of tacrolimus in healthy volunteers: The first step from PK- to PD-based therapeutic drug monitoring? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms20194710>.
- Jarrar, Y. B., & Lee, S. J. (2019). Molecular functionality of cytochrome P450 4 (CYP4) genetic polymorphisms and their clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4274. <https://doi.org/10.3390/ijms20174274>
- Jasiak, N. M., & Park, J. M. (2016). Immunosuppression in solid-organ transplantation essentials and practical tips. *Critical Care Nursing Quarterly*, 39(3), 227-240. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000117>.
- Jennings, W. C., Lou-Meda, R., Mushtaq, N., Mallios, A., Méndez-Soveranis, S., Sosa Tejada, R. E., Lucas, J. F., & Gradman, W. S. (2019). Creating arteriovenous fistulas for children in Guatemala. *Journal of Vascular Surgery*, 70(5), 1635-1641. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.022>
- Kalt, D. A. (2017). Tacrolimus: A review of laboratory detection methods and indications for use. *Laboratory Medicine*, 48(4), Article e62-e65. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx056>.
- Kotowski, M. J., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Tejchman, K., Dziewanowski, K., Ostrowski, M., Czerny, B., Grześkowiak, E., Machaliński, B., & Sieńko, J. (2019). Effect of multidrug-resistant 1 (MDR1) and CYP3A4*1B polymorphisms on cyclosporine-based immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Annals of Transplantation*, 24, 108-114. <https://doi.org/10.12659/aot.914683>.
- Kuypers, D. R. (2018). What do we know about tacrolimus pharmacogenetics in transplant recipients? *Pharmacogenomics*, 19(7), 593-597. <https://doi.org/10.2217/2018-0035>.
- Ladda, M. A., & Goralski, K. B. (2016). The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(2), 67-75. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.10.002>
- Li, M., Xu, M., Liu, W., & Gao, X. (2018). Effect of CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on the clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0202-9>.
- Lim, M. A., Kohli, J., & Bloom, R. D. (2017). Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplantation Reviews*, 31(1), 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.006>.
- Lloberas, N., Elens, L., Llaudó, I., Padullés, A., Van Gelder, T., Hesselink, D. A., Colom, H., Andreu, F., Torras, J., Bestard, O., Cruzado, J. M., Gil-Vernet, S., Van Schaik, R., & Grinyó, J. M. (2017). The combination of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 single-nucleotide polymorphisms determine tacrolimus dose requirement after kidney transplantation. *Pharmacogenetics and Genomics*, 27(9), 313-322. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000296>.
- Manikandan, P., & Nagini, S. (2017). Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: A review. *Current Drug Targets*, 19(1), 38-54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
- Malat, G., & Culkin, C. (2016). The ABCs of immunosuppression: A primer for primary care physicians. *Medical Clinics of North America*, 100(3), 505-518. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.01.003>
- Nanga, T. M., Doan, T. T. P., Marquet, P., & Musuamba, F. T. (2019). Toward a robust tool for pharmacokinetic-based personalization of treatment with tacrolimus in solid organ transplantation: A model-based meta-analysis approach. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(12), 2793-2823. <https://doi.org/10.1111/bcp.14110>.
- Nemes, B., Szederkényi, E., Nagy, K. K., Hartyánszky, I., Ablonczy, L., Vámos, F. R., Mihály, S., &

- Máthé, Z. (2019). A summary of transplantation activity in Hungary. *Transplantation Proceedings*, 51(4), 1202-1208. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.006>.
- Oppenheimer Salinas, F., Pascual Santos, J., & Pallardó Mateu, L. (s.f). Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al Día*. Recuperado el 25 de junio de 2020 <https://www.nefrologiaaldia.org/es>.
- Piedrasanta, J., Galindo, F., Gómez, D., & Sapón, B. (2017). Trasplante renal como opción terapéutica en Guatemala. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de Guatemala*, 21, 33-38.
- Prytuła, A., & van Gelder, T. (2019). Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*, 34(1), 31-43. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3892-8>
- Revez, L., Pinzón-Flórez, C., Glujovsky, D., Elias, V., & Ordunez, P. (2018). Establecimiento de prioridades de investigación en la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en Centroamérica. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 42, Article e13. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2018.13>
- Rojas, L., Neumann, I., Herrero, M. J., Bosó, V., Reig, J., Poveda, J. L., Megías, J., Bea, S., & Aliño, S. F. (2015). Effect of *CYP3A5**3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics Journal*, 15(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.38>
- Sałağacka-Kubiak, A., Żebrowska-Nawrocka, M., Jeleń, A., Mirowski, M., & Balcerczak, E. (2019). *CYP2C19**2 Polymorphism in Polish Peptic Ulcer Patients. *Pharmacological Reports*, 71(2), 272-75. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.011>.
- Sam-Colop, B. (2020). Prevalencia y mortalidad de Enfermedad Renal Crónica en Guatemala (2008-2018). *Ciencia, Tecnología y Salud*, 7(1), 112-123.
- Scalea, J. R., Levi, S. T., Ally, W., & Brayman, K. L. (2016). Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(3), 333-342. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1123093>.
- Shrestha, B. M. (2017). Two decades of tacrolimus in renal transplant: Basic science and clinical evidence. *Experimental and Clinical Transplantation*, 15(1). <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0157>.
- Snowsill, T. M., Moore, J., Mota, R. E. M., Peters, J. L., Jones-Hughes, T. L., Huxley, N. J., Coelho, H. F., Haasova, M., Cooper, C., Lowe, J. A., Varley-Campbell, J. L., Crathorne, L., Allwood, M. J., & Anderson, R. (2017). Immunosuppressive agents in adult kidney transplantation in the National Health Service: A model-based economic evaluation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(7), 1251-1259. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx074>.
- Tamashiro, E. Y., Felipe, C. R., Genvigir, F. D. V., Rodrigues, A. C., Campos, A. B., Hirata, R. D. C., Tedesco-Silva, H., & Medina-Pestana, J. O. (2017). Influence of *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 32(2), 89-95. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2016-003>.
- Thishya, K., Vattam, K. K., Naushad, S. M., Raju, S. B., & Kutala, V. K. (2018). Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation. *PLoS ONE*, 13(4), Article e0191921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191921>.
- Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in pharmacogenetics: An update. *Advances in Pharmacology*, 83, 3-32. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
- Torres Espindola, L. M., Rojo-Serrato, D., Álvaro-Heredia, A., Castillejos López, M. de J., de Uña-Flores, A., Pérez-García, M., Zapata-Tarres, M., Cárdenas-Cardos, R., Granados, J., Chávez-Pacheco, J. L., Salinas-Lara, C., de Arellano, I. T.-R., & Aquino-Gálvez, A. (2020). Analysis of CYP450 Gene Allelic Variants Can Predict Ifosfamide Toxicity in Mexican Paediatric Patients». *Biomarkers*, 25(4), 331-40. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1754913>.
- Tribut, O., Lessard, Y., Reymann, J.-M., Allain, H., & Bentué-Ferrer, D. (2002). Pharmacogenomics. *Medical Science Monitor*, 8(7), RA152-163.
- Vanichanan, J., Udomkarnjananun, S., Avihingsanon, Y., & Jutivorakool, K. (2018). Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 37(4), 323-337. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0063>.
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *Lancet*,

- 389(10075), 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414-417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- Woillard, J. B., Chouchana, L., Picard, N., & Lorient, M. A. (2017). Pharmacogenetics of immunosuppressants: State of the art and clinical implementation recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*, 72(2), 285-299. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.016>
- Yousef, A. M., Qosa, H., Bulatova, N. R., Abuhaliema, A., Almadhoun, H., Khayyat, G., & Olemat, M. (2016). Effects of genetic polymorphism in *CYP3A4* and *CYP3A5* genes on tacrolimus dose among kidney transplant recipients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 10(3), 156-163.
- Yu, M., Liu, M., Zhang, W., & Ming, Y. (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Current Drug Metabolism*, 19(6), 513-522. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>.
- Zhang, H. F., Wang, H. H., Gao, N., Wei, J. Y., Tian, X., Zhao, Y., Fang, Y., Zhou, J., Wen, Q., Gao, J., Zhang, Y. J., Qian, X. H., & Qiao, H. L. (2016). Physiological content and intrinsic activities of 10 cytochrome P450 isoforms in human normal liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 358(1), 83-93. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233635>
- Zolota, A., Miserlis, G., Solonaki, F., Tranda, A., Antoniadis, N., Imvrios, G., & Fouzas, I. (2018). New-onset diabetes after transplantation: Comparison between a cyclosporine-based and a tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplantation Proceedings*, 50(10), 3386-3391. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.037>.