

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de los alelos *CYP3A5* en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica avanzada y receptores de trasplante renal en un centro de referencia nacional en Lima, Perú

Marlene Lourdes Cisneros Mallcco¹, Joselyne Olga Talledo Rodríguez²

¹ Servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima 15037, Perú.

² Departamento de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 15102, Perú.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de los alelos *CYP3A5**1 y *CYP3A5**3 en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica avanzada y trasplante renal atendidos en un centro de referencia nacional en Lima, Perú.

Métodos: Estudio observacional descriptivo. Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 3a, 3b y 5) y pacientes que recibieron un trasplante renal, atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja entre febrero de 2019 y enero de 2020. La genotipificación del polimorfismo *CYP3A5**3 se realizó mediante PCR-RFLP. El análisis de los datos se realizó con Stata versión 15.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes. Veintisiete pacientes (54,0 %) fueron de sexo masculino y la mediana de edad fue de 13,1 años (RIC: 8,6–14,9). La frecuencia del alelo *CYP3A5**1 fue del 86,0 %, mientras que la del alelo *CYP3A5**3 fue del 14,0 %. El 72,0 % de la población (n = 36) presentó el genotipo *CYP3A5**1/*1, mientras que el 28,0 % (n = 14) presentó el genotipo *CYP3A5**1/*3. No se observó el genotipo *CYP3A5**3/*3.

Conclusiones: El alelo *CYP3A5**1 fue el más frecuente en la población analizada. No se observó el genotipo *CYP3A5**3/*3, asociado al fenotipo no expresor de la enzima *CYP3A5*. Estos resultados deben ser corroborados en estudios futuros con un mayor tamaño muestral y mediante técnicas moleculares complementarias que permitan fortalecer la confiabilidad de los hallazgos.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica; Trasplante de Riñón; Tacrolimus; Citocromo P-450 *CYP3A*; Polimorfismo Genético; Niño (Fuente: DeCS)

Citar como:

Cisneros Mallcco ML, Talledo Rodríguez JO. Frecuencia de los alelos *CYP3A5* en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica avanzada y receptores de trasplante renal en un centro de referencia nacional en Lima, Perú. *Investig Innov Clin Quir Pediatr*. 2026;4(2):23-9. doi: 10.59594/iicqp.2026.v4n2.175

Autor correspondiente:

Marlene Lourdes Cisneros Mallcco
Correo electrónico:
lourdscisneros@hotmail.com

ORCID iDs

Marlene Lourdes Cisneros Mallcco
 <https://orcid.org/0000-0001-6524-5816>

Joselyne Olga Talledo Rodríguez
 <https://orcid.org/0009-0004-2283-9752>

Recibido : 23/05/2026

Aprobado : 08/07/2026

Publicado : 28/08/2026



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2026, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica.

Frequency of *CYP3A5* alleles in pediatric patients with advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients at a national referral center in Lima, Peru

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of the *CYP3A5**1 and *CYP3A5**3 alleles in pediatric patients with advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients treated at a national referral center in Lima, Peru.

Methods: This was a descriptive, observational study. Patients with advanced chronic kidney disease (stages 3a, 3b, and 5) and kidney transplant recipients treated at the Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja between February 2019 and January 2020 were included. *CYP3A5**3 polymorphism genotyping was performed using PCR-RFLP. Data were analyzed using Stata version 15.

Results: A total of 50 patients were included. Twenty-seven patients (54.0%) were male, and the median age was 13.1 years (IQR: 8.6–14.9). The frequency of the *CYP3A5**1 allele was 86.0%, whereas that of the *CYP3A5**3 allele was 14.0%. Overall, 72.0% of the population (n = 36) had the *CYP3A5**1/*1 genotype, whereas 28.0% (n = 14) had the *CYP3A5**1/*3 genotype. The *CYP3A5**3/*3 genotype was not observed.

Conclusions: The *CYP3A5**1 allele was the most frequent in the analyzed population. The *CYP3A5**3/*3 genotype, associated with the *CYP3A5* non-expressor phenotype, was not observed. These results should be confirmed in future studies with larger sample sizes and complementary molecular techniques to strengthen the reliability of the findings.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Transplantation; Tacrolimus; Cytochrome P-450 *CYP3A*; Polymorphism, Genetic; Child (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

El trasplante de riñón representa la mejor alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, al incrementar la supervivencia y la calidad de vida en comparación con la terapia dialítica (1). En este contexto, el tacrolimus es uno de los inmunosupresores más utilizados para la prevención del rechazo agudo del injerto; sin embargo, presenta un estrecho margen terapéutico y una alta variabilidad interindividual en su farmacocinética, lo que condiciona el riesgo de concentraciones subterapéuticas o supratapéuticas (2,3).

La variabilidad en las concentraciones de tacrolimus está influenciada por múltiples factores, entre ellos la edad, el estado clínico y la variabilidad genética de las enzimas metabolizadoras del sistema citocromo P450, particularmente las pertenecientes a la subfamilia *CYP3A* (*CYP3A4* y *CYP3A5*) (3,4). Entre ellas, *CYP3A5* desempeña un papel clave en el metabolismo de tacrolimus.

El polimorfismo *CYP3A5**3 (g.6986A>G, rs776746) produce una enzima no funcional debido a un defecto en el procesamiento del ARN mensajero, lo que determina diferencias en la capacidad metabólica entre individuos. De acuerdo con las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (5), los individuos portadores de al menos un alelo funcional *CYP3A5**1 requieren dosis iniciales más altas de tacrolimus que los no expresores (*CYP3A5**3/*3), lo que resalta la importancia clínica de este polimorfismo para la individualización del tratamiento.

En población adulta, se ha reportado una elevada frecuencia del alelo *CYP3A5**3, así como una importante variabilidad en su distribución entre diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, se ha descrito que la frecuencia de este alelo puede variar desde aproximadamente 14,0 % en poblaciones africanas hasta más del 90 % en poblaciones europeas, lo que evidencia un marcado gradiente según la ancestría genética (6).

Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios en población adulta, mientras que en población pediátrica con enfermedad renal crónica avanzada o sometida a trasplante renal, la información sigue siendo limitada, a pesar de que el genotipo *CYP3A5* ha demostrado influir significativamente en la farmacocinética del tacrolimus en niños (3,7,8). En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de los alelos *CYP3A5**1 y *CYP3A5**3 en pacientes pediátricos

con enfermedad renal crónica avanzada y trasplante renal atendidos en un centro de referencia nacional en Lima, Perú.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica avanzada, así como pacientes que recibieron un trasplante renal, atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja entre febrero de 2019 y enero de 2020.

La muestra estuvo conformada por todos los pacientes elegibles durante el periodo 2019–2020.

Recolección de muestras de sangre y aislamiento de ADN

Las muestras de sangre periférica fueron recolectadas en tubos de 3 mL con EDTA, durante la toma de muestra programada en el área de consultorio del Servicio de Nefrología Pediátrica. El ADN fue aislado utilizando el kit comercial NucleoSpin® Blood (Macherey-Nagel, Düren, Germany), según las instrucciones del fabricante. La concentración de ADN (en ng/μL) fue determinada mediante fluorometría, empleando el kit comercial DeNovix dsDNA Broad Range Assays (DeNovix, Wilmington, DE, USA). Una vez aislado, el ADN fue almacenado a –20 °C hasta su análisis.

Análisis de polimorfismos mediante PCR-RFLP

La detección del polimorfismo *CYP3A5**3 se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa acoplada al análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, por sus siglas en inglés). La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen final de 25 μL, utilizando un termociclador Veriti™ 96-Well Thermal Cycler (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Se realizaron dos ensayos de PCR-RFLP para cada muestra, utilizando diferentes enzimas de restricción. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: desnaturalización inicial a 95 °C durante 4 minutos, seguida de 37 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 30 segundos, hibridación a 56 °C durante 30 segundos y extensión a 72 °C durante 30 segundos, con una extensión final a 72 °C durante 5 minutos.

En el primer ensayo, se amplificó un fragmento de 197 pares de bases (pb) del intrón 3 del gen *CYP3A5*, siguiendo el método descrito por Lee *et al.* (9). Se emplearon los cebadores *CYP3A5F* (5'-CTTTAAAGAGCTCTTTGTCTCTCA-3') y *CYP3A5R1* (5'-GAAGCCAGACTTTTGATCATTATGTTATG-3'). El producto amplificado fue digerido con la enzima de restricción *BseMII* (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA), según las instrucciones del fabricante.

En el segundo ensayo, se amplificó un fragmento de 200 pb del mismo intrón, de acuerdo con el método descrito por Lee *et al.* (9). Se utilizó el mismo cebador *forward* y el cebador *reverse* *CYP3A5R2* (5'-CCAGGAAGCCAGACTTTGAT-3'). El producto amplificado fue digerido con la enzima de restricción *DdeI* (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA), según las instrucciones del fabricante.

Los productos de digestión fueron analizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %. Se emplearon 12 µL del producto de PCR y 2 µL de agente intercalante (SYBR Green). La electroforesis se realizó durante 30 minutos a 90 V. Las bandas de ADN fueron visualizadas bajo luz ultravioleta con un transiluminador.

Los genotipos fueron asignados según el patrón de fragmentos obtenido tras la digestión enzimática, de acuerdo con los esquemas previamente descritos por Lee et al. y Fukuen et al. (10,11) (Tabla suplementaria 1).

Definiciones operacionales y análisis estadístico

La clasificación de la enfermedad renal crónica se realizó de acuerdo con los criterios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (12). Para la caracterización clínica de la población, se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico clínico, estadio de enfermedad renal crónica avanzada, modalidad de diálisis en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada estadio 5, antecedente de trasplante renal, procedencia del trasplante, tipo de donante y modalidad de diálisis previa al trasplante.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata, versión 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

Para la descripción de la población de estudio, se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, mientras que la edad se resumió mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

A partir de los resultados del análisis de PCR-RFLP, se calcularon las frecuencias de los alelos *CYP3A5**1 y *CYP3A5**3, así como de los genotipos *CYP3A5**1/*1, *CYP3A5**1/*3 y *CYP3A5**3/*3.

La distribución de los genotipos en la población fue evaluada mediante el equilibrio de Hardy-Weinberg, utilizando la prueba de bondad de ajuste de chi cuadrado (χ^2). Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Cada paciente fue identificado mediante un código numérico con el fin de garantizar el anonimato. La confidencialidad de los datos fue resguardada mediante la restricción de acceso a la base de datos exclusivamente al equipo de investigación.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (código: PI-211-2018). La participación de los pacientes se autorizó mediante la firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales y, cuando correspondía, mediante el asentimiento de los menores.

RESULTADOS

Las características de los 50 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 13,1 años (RIC: 8,6–14,9). Veintisiete pacientes (54,0 %) fueron de sexo masculino. Según el diagnóstico clínico, 5 pacientes (10,0 %) presentaron enfermedad renal crónica avanzada estadio 3a, 4 (8,0 %) estadio 3b, 9 (18,0 %) estadio

5 y 32 (64,0 %) habían recibido un trasplante renal. Entre los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, estadio 5, 4 recibían diálisis peritoneal y 5, hemodiálisis. En el grupo de pacientes que recibieron un trasplante renal, la mayoría de los procedimientos fue intrainstitucional; entre estos, predominó el trasplante con donante cadavérico.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (n = 50)

Característica	n (%)
Edad, mediana (RIC), años	13,1 (8,6–14,9)
Sexo (masculino: femenino)	27:23
Diagnóstico clínico	
Enfermedad renal crónica avanzada estadio 3a	5 (10,0)
Enfermedad renal crónica avanzada estadio 3b	4 (8,0)
Enfermedad renal crónica avanzada estadio 5	9 (18,0)
Modalidad de diálisis	
Diálisis peritoneal	4 (44,4)
Hemodiálisis	5 (55,6)
Trasplante renal	32 (64,0)
Procedencia del trasplante	
Extrainstitucional	2 (6,3)
Intrainstitucional	30 (93,8)
Tipo de donante	
Donante vivo	8 (26,7)
Donante cadavérico	22 (73,3)
Modalidad de diálisis previa al trasplante	
Diálisis peritoneal	14 (46,7)
Hemodiálisis	16 (53,3)

RIC: rango intercuartílico. Los porcentajes de los diagnósticos clínicos principales se calcularon sobre el total de la muestra (n = 50). Los porcentajes de las subcategorías se calcularon sobre el total correspondiente a la categoría principal inmediata.

Los resultados del análisis mediante PCR-RFLP se resumen en la Tabla 2 y en la Tabla suplementaria 2. La distribución de los genotipos observados no se desvió del equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Todos los pacientes fueron portadores de al menos un alelo funcional *CYP3A5**1. La frecuencia alélica de *CYP3A5**1 fue del 86,0 %, mientras que la de *CYP3A5**3 fue del 14,0 %. En cuanto a la distribución genotípica, el 72,0 % de la población (n = 36) presentó el genotipo *CYP3A5**1/*1, mientras que el 28,0 % (n = 14) presentó el genotipo *CYP3A5**1/*3. No se observó el genotipo *CYP3A5**3/*3.

Tabla 2. Frecuencia de alelos y genotipos en los pacientes incluidos en el estudio

Característica	n (%)
Alelo (2n = 100)	
CYP3A5*1	86 (86,0)
CYP3A5*3	14 (14,0)
Genotipo (n = 50)	
CYP3A5*1/*1	36 (72,0)
CYP3A5*1/*3	14 (28,0)
CYP3A5*3/*3	0 (0,0)
CYP3A5*1/*1 y CYP3A5*1/*3 corresponden a fenotipos expresores; CYP3A5*3/*3 corresponde al fenotipo no expresor.	

DISCUSIÓN

Este estudio constituye una primera aproximación a la descripción de las frecuencias alélicas de CYP3A5*1 y CYP3A5*3 en población pediátrica peruana con enfermedad renal crónica avanzada y trasplante renal, en la que se evidenció un predominio del alelo funcional CYP3A5*1 y la ausencia del genotipo CYP3A5*3/*3.

La exposición a tacrolimus en pacientes pediátricos que recibieron un trasplante renal está influenciada por múltiples factores clínicos, incluidos la edad y el uso concomitante de otros medicamentos, así como por factores genéticos (13–15). Se ha descrito que la expresión de CYP3A5 explica aproximadamente el 16,3 % de la variabilidad en las concentraciones de tacrolimus y que, al considerarla junto con factores clínicos, como el recuento de eritrocitos y la albúmina, la proporción explicada alcanza el 43,3 % (16).

Desde el punto de vista farmacogenético, los expresores de CYP3A5 requieren dosis más altas de tacrolimus para mantener concentraciones terapéuticas, en comparación con los no expresores (17). En población pediátrica, un metaanálisis sobre receptores de trasplante renal evidenció diferencias significativas en la concentración valle ajustada por dosis y en los requerimientos diarios de tacrolimus entre pacientes con genotipo CYP3A5*3/*3 y aquellos portadores de al menos un alelo CYP3A5*1 (3).

En concordancia con esta evidencia, las guías del CPIC recomiendan ajustar la dosis inicial de tacrolimus en función del genotipo CYP3A5, considerando que los pacientes portadores de al menos un alelo funcional (CYP3A5*1) requieren dosis iniciales más altas, mientras que los individuos con genotipo CYP3A5*3/*3 no requieren el incremento de la dosis inicial recomendado para los expresores. Este aspecto respalda la relevancia de la genotipificación en pacientes candidatos o receptores de trasplante renal. En este contexto, conocer la frecuencia del alelo CYP3A5*3 en esta población de pacientes en el Perú y contrastar estos hallazgos con los reportados en otras poblaciones a nivel internacional resulta relevante para contextualizar la distribución de los fenotipos metabólicos asociados al tacrolimus.

Las investigaciones que describen la frecuencia de los alelos CYP3A5 en población pediátrica son limitadas e incluyen pacientes con trasplante renal provenientes de cohortes de Chile, Guatemala, Europa y Estados Unidos (7,8,18,19). Los hallazgos obtenidos en este estudio difieren considerablemente de estos reportes, en los cuales se ha descrito un predominio del alelo CYP3A5*3, con frecuencias que oscilan entre 44 % y 80 %, en comparación con el alelo funcional CYP3A5*1, cuyas frecuencias varían entre 20 % y 56 %, independientemente del origen de la población analizada. De manera consistente, en estas investigaciones se ha reportado una mayor frecuencia del genotipo CYP3A5*3/*3, seguido de CYP3A5*1/*3 y CYP3A5*1/*1, en ese orden, con frecuencias del genotipo CYP3A5*3/*3 que oscilan entre 62,5 % y 75,7 %. En contraste, en la población de estudio no se identificaron individuos con el genotipo CYP3A5*3/*3.

En población adulta, la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas muestra una tendencia similar a la observada en poblaciones pediátricas, aunque con diferencias marcadas según el origen de la población de estudio (20–31). En este grupo etario, la frecuencia del alelo CYP3A5*3 oscila entre 63,4 % y 85,5 %, mientras que la del alelo funcional CYP3A5*1 oscila entre 14,5 % y 36,6 %. Asimismo, las frecuencias de los genotipos CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 y CYP3A5*3/*3 varían entre 1,3 % y 41 %, 22 % y 41,6 %, y 9 % y 72,4 %, respectivamente, cifras que también difieren de las observadas en la población del presente estudio.

A nivel global, se ha descrito que el genotipo CYP3A5*3/*3 es más frecuente en poblaciones de origen europeo y asiático, mientras que el genotipo CYP3A5*1/*1 se observa con mayor frecuencia en poblaciones de origen africano (32). En estudios realizados en pacientes pediátricos y adultos con trasplante renal o enfermedad renal crónica, el genotipo CYP3A5*3/*3 se observa con mayor frecuencia en la mayoría de las poblaciones evaluadas, incluyendo cohortes asiáticas, latinoamericanas, egipcias y europeas (7,8,18–31). En contraste, el genotipo CYP3A5*1/*1, correspondiente a individuos con expresión funcional completa de la enzima, presenta una distribución variable entre poblaciones y, en general, una frecuencia menor, aunque alcanza cifras elevadas en algunos grupos específicos, como en Sudáfrica y Myanmar (7,8,18–31).

No obstante, en poblaciones latinoamericanas, la frecuencia de estos genotipos puede variar considerablemente dentro de una misma población. Por ejemplo, en población brasileña se han descrito diferencias en la frecuencia del genotipo CYP3A5*3/*3 según la identificación étnica y la región geográfica, con valores que oscilan entre 24 % y 70 % en los distintos subgrupos analizados, lo que refleja la heterogeneidad genética característica de estas poblaciones (6). En contraste, la frecuencia del genotipo CYP3A5*1/*1 es menor, con valores que oscilan entre 0 % y 13 %.

En el Perú, la información sobre CYP3A5 es limitada. Un estudio realizado en 77 individuos adultos sanos evidenció una mayor frecuencia del genotipo CYP3A5*3/*3 en comparación con CYP3A5*1/*1 (75,3 % vs 1,3 %) (33). Estos resultados difieren de lo observado en la población analizada en el presente estudio, conformada por pacientes

con enfermedad renal crónica avanzada y trasplante renal, en la que el genotipo *CYP3A5**3/*3 estuvo ausente.

Las diferencias entre las frecuencias de los alelos y genotipos *CYP3A5**3 y *CYP3A5**1 reportadas en estudios previos y las descritas en el presente estudio pueden deberse a múltiples factores, incluyendo el tamaño muestral, las características clínicas y sociodemográficas de la población incluida, la procedencia de los pacientes y la técnica de análisis empleada.

Respecto al análisis molecular, en este estudio se utilizó PCR-RFLP para la determinación de los genotipos evaluados, técnica que ha sido ampliamente empleada en estudios farmacogenéticos previos para la caracterización de variantes de *CYP3A5* (7,18). Asimismo, otras metodologías, como los ensayos de genotipificación con sondas específicas, también han sido utilizadas para el análisis de polimorfismos de *CYP3A5* y *CYP3A4* en receptores de trasplante renal (7,34). Por su parte, las guías farmacogenéticas disponibles para tacrolimus y *CYP3A5* orientan la interpretación clínica del genotipo cuando está disponible, sin recomendar una técnica molecular específica para su caracterización (5).

En ese contexto, la principal limitación metodológica no radica en el uso de PCR-RFLP, sino en que los resultados obtenidos no fueron verificados mediante un método independiente, como secuenciación o ensayos de genotipificación con sondas específicas, debido a limitaciones logísticas y presupuestarias. Además, dado que el estudio corresponde a un proyecto desarrollado durante el periodo 2019–2020, actualmente no se cuenta con muestras biológicas remanentes ni con registros primarios de laboratorio, incluidas fotografías representativas de los geles de electroforesis, que permitan repetir el procedimiento molecular bajo condiciones distintas o realizar verificaciones experimentales adicionales. Por tanto, esta limitación metodológica debe ser considerada al interpretar los hallazgos.

Asimismo, la disponibilidad limitada de información clínica, terapéutica y farmacocinética adicional impidió ampliar la caracterización de la población incluida e incorporar variables como la tasa de filtración glomerular absoluta, la creatinina, el antecedente y el tiempo de hemodiálisis, el tratamiento inmunosupresor recibido, la dosis de tacrolimus o las concentraciones valle de tacrolimus, particularmente en los pacientes sometidos a trasplante renal. En consecuencia, no fue posible evaluar asociaciones entre los genotipos de *CYP3A5* y las variables clínicas, terapéuticas o farmacocinéticas.

Finalmente, el diseño del estudio no incluyó la recolección sistemática y longitudinal de datos farmacocinéticos específicamente orientados a evaluar la respuesta al tacrolimus. Además, no se analizaron otras variantes genéticas potencialmente relacionadas con la farmacocinética del tacrolimus, como *CYP3A4**22, ni su interacción con factores clínicos. Estos aspectos han sido incorporados en modelos farmacocinéticos previos en receptores adultos de trasplante renal (35) y deberán ser abordados en futuras investigaciones. En conjunto, estas limitaciones restringen la interpretación de los hallazgos a una estimación descriptiva de las frecuencias alélicas y genotípicas de *CYP3A5* en la población evaluada.

Como fortalezas del estudio, se destaca que constituye la primera aproximación a la descripción de las frecuencias de los alelos *CYP3A5**3 y *CYP3A5**1 en una población pediátrica peruana. Asimismo, incluye pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y trasplante renal, lo que permite aportar información preliminar en un grupo clínico de especial relevancia para la farmacogenética del tacrolimus. Además, el uso de la técnica PCR-RFLP, junto con el empleo de dos enzimas de restricción distintas (BseMII y DdeI), representa una estrategia metodológica orientada a fortalecer la asignación de los genotipos evaluados. No obstante, este procedimiento no sustituye la verificación mediante un método confirmatorio independiente, como la secuenciación o los ensayos de genotipificación con sondas específicas.

CONCLUSIÓN

En la población analizada, el alelo *CYP3A5**1 fue el más frecuente. No se observó el genotipo *CYP3A5**3/*3, asociado al fenotipo no expresor de la enzima *CYP3A5*, lo cual difiere sustancialmente de las frecuencias reportadas para este genotipo en otras poblaciones a nivel internacional. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la variabilidad genética poblacional en la farmacogenética del tacrolimus. No obstante, los resultados deben ser corroborados en estudios futuros con mayor tamaño muestral y mediante métodos moleculares complementarios, como secuenciación o ensayos de genotipificación con sondas específicas, que permitan fortalecer la confiabilidad de los hallazgos.

Contribuciones de autoría

MLCM: Conceptualización, Análisis formal, Adquisición de financiación, Investigación, Supervisión, Redacción – revisión y edición. JOTR: Metodología, Validación, Redacción – borrador original. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores no tienen intereses financieros o no financieros relevantes que declarar.

Financiamiento

El presente estudio recibió financiamiento externo del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el marco del Fondo Concursable 2018 (código de proyecto: PI-211-2018).

Disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente.

Agradecimientos

Las autoras agradecen al Servicio de Nefrología y a la Unidad de Donación y Trasplante del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja por compartir los datos utilizados en esta investigación, y a la Dra. Emiliana Rizo-Patrón por motivarlas a difundir sus resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
2. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufröid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):261-307. doi: 10.1097/FTD.0000000000000640
3. Zong YP, Wang ZJ, Zhou WL, Zhou WM, Ma TL, Huang ZK, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Pediatr.* 2017;13(5):421-6. doi: 10.1007/s12519-017-0035-4
4. Chen L, Prasad GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:23-33. doi: 10.2147/PGPM.S107710
5. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(1):19-24. doi: 10.1002/cpt.113
6. Suarez-Kurtz G, Vargens DD, Santoro AB, Hutz MH, de Moraes ME, Pena SDJ, et al. Global Pharmacogenomics: Distribution of CYP3A5 Polymorphisms and Phenotypes in the Brazilian Population. *PLoS One.* 2014;9(1):e83472. doi: 10.1371/journal.pone.0083472
7. Krall P, Yañez D, Rojo A, Delucchi Á, Córdova M, Morales J, et al. CYP3A5 and UGT1A9 Polymorphisms Influence Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Front Pharmacol.* 2021;12:653525. doi: 10.3389/fphar.2021.653525
8. Billing H, Höcker B, Fichtner A, van Damme-Lombaerts R, Friman S, Jaray J, et al. Single-Nucleotide Polymorphism of CYP3A5 Impacts the Exposure to Tacrolimus in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Pharmacogenetic Substudy of the TWIST Trial. *Ther Drug Monit.* 2017;39(1):21-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000361
9. Lee SJ, Goldstein JA. Functionally Defective or Altered CYP3A4 and CYP3A5 Single Nucleotide Polymorphisms and Their Detection with Genotyping Tests. *Pharmacogenomics.* 2005;6(4):357-71. doi: 10.1517/14622416.6.4.357
10. Lee SJ, Bell DA, Coulter SJ, Ghanayem B, Goldstein JA. Recombinant CYP3A4*17 Is Defective in Metabolizing the Hypertensive Drug Nifedipine, and the CYP3A4*17 Allele May Occur on the Same Chromosome as CYP3A5*3, Representing a New Putative Defective CYP3A Haplotype. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(1):302-9. doi: 10.1124/jpet.104.078758
11. Fukuen S, Fukuda T, Maune H, Ikenaga Y, Yamamoto I, Inaba T, et al. Novel detection assay by PCR-RFLP and frequency of the CYP3A5 SNPs, CYP3A5*3 and *6, in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 2002;12(4):331-4. doi: 10.1097/00008571-200206000-00009
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
13. de Wildt SN, van Schaik RHN, Soldin OP, Soldin SJ, Brojeni PY, van der Heiden IP, et al. The interactions of age, genetics, and disease severity on tacrolimus dosing requirements after pediatric kidney and liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(12):1231-41. doi: 10.1007/s00228-011-1083-7
14. Alghamdi A, Seay S, Hooper DK, Varnell CD Jr, Darland L, Mizuno T, et al. Tacrolimus pharmacokinetics are influenced by CYP3A5, age, and concomitant fluconazole in pediatric kidney transplant patients. *Clin Transl Sci.* 2023;16(10):1768-78. doi: 10.1111/cts.13571
15. Min S, Papaz T, Lafreniere-Roula M, Nalli N, Grasmann H, Schwartz SM, et al. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22(7):e13285. doi: 10.1111/petr.13285
16. Henkel L, Jehn U, Thölking G, Reuter S. Tacrolimus-why pharmacokinetics matter in the clinic. *Front Transplant.* 2023;2:1160752. doi: 10.3389/frtra.2023.1160752
17. Pasari AS, Malde S, Tolani P, Ramteke V, Gupta S, Pawar T, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 expression on clinical outcomes in renal transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *World J Transplant.* 2025;15(4):107636. doi: 10.5500/wjt.v15.i4.107636
18. Xajil-Ramos LY, Gándara-Mireles JA, Vargas Rosales RJ, Sánchez García OK, Ruano Toledo AM, Aldana de la Cruz AK, et al. Impact of CYP3A5 1* and 3* single nucleotide variants on tacrolimus pharmacokinetics and graft rejection risk in pediatric kidney transplant patients. *Front Pharmacol.* 2025;16:1592134. doi: 10.3389/fphar.2025.1592134
19. Yanik MV, Seifert ME, Locke JE, Hauptfeld-Dolejssek V, Crowley MR, Cutter GR, et al. CYP3A5 genotype affects time to therapeutic tacrolimus level in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2019;23(5):e13494. doi: 10.1111/petr.13494
20. Mendrinou E, Mashaly ME, Al Okily AM, Mohamed ME, Refaie AF, Elsayy EM, et al. CYP3A5 Gene-Guided Tacrolimus Treatment of Living-Donor Egyptian Kidney Transplanted Patients. *Front Pharmacol.* 2020;11:1218. doi: 10.3389/fphar.2020.01218
21. Xuan NT, Hop VQ, Kien TQ, Toan PQ, Thang LV, Binh HT, et al. Frequencies and Association of CYP3A5 Polymorphism With Tacrolimus Concentration Among Renal Transplant Recipients in Vietnam. *Transplant Proc.* 2022;54(8):2140-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.07.009
22. Htun YY, Swe HK, Saw TM. CYP3A5*3 Genetic Polymorphism and Tacrolimus Concentration in Myanmar Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2018;50(4):1034-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.032
23. Muller WK, Dandara C, Manning K, Mhandire D, Ensor J, Barday Z, et al. CYP3A5 polymorphisms and their effects on tacrolimus exposure in an ethnically diverse South African renal transplant population. *S Afr Med J.* 2020;110(2):159-66. doi: 10.7196/SAMJ.2020.v110i2.13969
24. Cusinato DAC, Lacchini R, Romão EA, Moysés-Neto M, Coelho EB. Relationship of CYP3A5 genotype and ABCB1 diplotype to tacrolimus disposition in Brazilian kidney transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):364-72. doi: 10.1111/bcp.12345
25. Kongphan O, Lert-Itthiporn W, Chaon U, Anutrakulchai S, Nahok K, Artkaew N, et al. Alleles of CYP3A5 and their association with renal function in chronic kidney disease. *PeerJ.* 2025;13:e19424. doi: 10.7717/peerj.19424
26. Schönfelder K, Möhlendick B, Eisenberger U, Kribben A, Siffert W, Heinemann FM, et al. Early CYP3A5 Genotype-Based Adjustment of Tacrolimus Dosage Reduces Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies and Rejection among CYP3A5-Expressing Renal Transplant Patients. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(19):2202. doi: 10.3390/diagnostics14192202
27. Sanghavi K, Brundage RC, Miller MB, Schladt DP, Israni AK, Guan W, et al. Genotype-guided tacrolimus dosing in African-American kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(1):61-8. Doi: 10.1038/tpj.2015.87
28. Alatorre-Moreno EV, Saldaña-Cruz AM, Pérez-Guerrero EE, Morán-Moguel MC, Contreras-Haro B, López-de La Mora DA, et al. Association of CYP3A4-392A/G, CYP3A5-6986A/G, and ABCB1-

- 3435C/T Polymorphisms with Tacrolimus Dose, Serum Concentration, and Biochemical Parameters in Mexican Patients with Kidney Transplant. *Genes (Basel)*. 2024;15(4):497. doi: 10.3390/genes15040497
29. Chang YL, Hsiao TH, Chen YM, Lin CH, Liao YJ, Hsu CY, et al. Refining tacrolimus dosing through *CYP3A5* pharmacogenetics in Taiwanese renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2025;47(1):2523567. doi: 10.1080/0886022X.2025.2523567
 30. García-Roca P, Medeiros M, Reyes H, Rodríguez-Espino BA, Alberú J, Ortiz L, et al. *CYP3A5* Polymorphism in Mexican Renal Transplant Recipients and its Association with Tacrolimus Dosing. *Arch Med Res*. 2012;43(4):283-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.05.005
 31. Wu MJ, Chang CH, Cheng CY, Shu KH, Chen CH, Cheng CH, et al. Reduced Variability of Tacrolimus Trough Level in Once-Daily Tacrolimus-Based Taiwanese Kidney Transplant Recipients With High-Expressive Genotype of Cytochrome P450 3A5. *Transplant Proc*. 2014;46(2):403-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.084
 32. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. *CYP3A4* and *CYP3A5* Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn*. 2023;25(9):619-29. doi: 10.1016/j.jmoldx.2023.06.008
 33. Marsh S, King CR, Van Booven DJ, Revollo JY, Gilman RH, McLeod HL. Pharmacogenomic assessment of Mexican and Peruvian populations. *Pharmacogenomics*. 2015;16(5):441-8. doi: 10.2217/pgs.15.10
 34. Rotarescu CA, Maruntelu I, Rotarescu I, Constantinescu AE, Constantinescu I. Single Nucleotide Polymorphisms of *CYP3A4* and *CYP3A5* in Romanian Kidney Transplant Recipients: Effect on Tacrolimus Pharmacokinetics in a Single-Center Experience. *J Clin Med*. 2024;13(7):1968. doi: 10.3390/jcm13071968
 35. Al-Kofahi M, Oetting WS, Schladt DP, Rimmel RP, Guan W, Wu B, et al. Precision Dosing for Tacrolimus Using Genotypes and Clinical Factors in Kidney Transplant Recipients of European Ancestry. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):1035-44. doi: 10.1002/jcph.1823