

BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 13

MONITORIZACIÓN FARMACOGENÉTICA DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DEL GEN DPYD

AUTORES: VICTOR MARTINEZ TOLEDO, MIGUEL CASELLES GIL E IRENE RICOY SANZ

REVISOR: BEGOÑA PORTA OLTRA

La toxicidad asociada al uso de fluoropirimidinas (principalmente 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina y tegafur) presenta una elevada variabilidad interindividual. Un factor clave en dicha variabilidad es la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen *DPYD*, cuya reducción o ausencia funcional se asocia a un riesgo significativamente mayor de toxicidad grave (1-3). En concreto, la presencia de determinados polimorfismos en *DPYD* puede conllevar un déficit parcial o completo de la actividad enzimática, lo que se traduce en concentraciones elevadas de fluoropirimidinas y, en consecuencia, en la aparición de reacciones adversas potencialmente graves a nivel hematológico, gastrointestinal y cutáneo.

1. Evidencia científica sobre la influencia de DPYD en la toxicidad de las fluoropirimidinas

Mecanismo fisiopatológico

La DPD es la enzima principal implicada en el catabolismo del 5-FU y de sus profármacos (capecitabina y tegafur). Una actividad disminuida de DPD provoca una acumulación de intermediarios tóxicos, desencadenando toxicidades graves que se pueden manifestar con mayor frecuencia como diarrea severa, neutropenia, mucositis y, en algunos casos, afectaciones cardiotóxicas (3-4).

Polimorfismos y riesgo de toxicidad

Se han identificado alrededor de 160 polimorfismos en el gen *DPYD*, que sintetiza la DPD implicada en su metabolismo e inactivación, que dan lugar a una deficiencia completa (0,1% de la población) o parcial (3-8% de la población) de esta enzima. Numerosos estudios retrospectivos y prospectivos han analizado la relación entre polimorfismos de *DPYD* y el desarrollo de toxicidades graves inducidas por fluoropirimidinas. Las variantes de mayor relevancia clínica incluyen:

- **c.1905+1G>A** (*DPYD* 2A) y **c.1679T>G** (*DPYD* 13), frecuentemente asociadas a un déficit severo (casi completo) de la actividad enzimática.
- **c.2846A>T** y **c.1129-5923C>G** SNP (presente en el haplotipo HapB3), habitualmente relacionadas con una disminución parcial de la actividad de DPD.

Estas variantes pueden disminuir la actividad enzimática en distintos grados. Los pacientes heterocigotos para estas mutaciones presentan un riesgo aumentado de toxicidades graves (grado 3–4), mientras que aquellos con deficiencias más severas (homocigotos o compuestos heterocigotos) tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos potencialmente mortales (2).

No obstante, es importante señalar que existen **numerosas otras variantes en *DPYD*** que también pueden asociarse a una función disminuida o a la ausencia total de expresión de la enzima, y que podrían tener relevancia clínica. Una lista actualizada y detallada de las variantes descritas puede consultarse en la base de datos [PharmVar](https://www.pharmvar.org/gene/DPYD) (<https://www.pharmvar.org/gene/DPYD>), lo que pone de manifiesto la complejidad del análisis farmacogenético de este gen.

2. Recomendaciones de guías y grupos de trabajo

2.1 Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)

La AEMPS emitió el 11/05/2020 un comunicado en el que informaba del mayor riesgo de reacciones adversas en pacientes tratados con dihidropirimidinas (capecitabina y 5-FU) que tuvieran una deficiencia completa o parcial de la actividad de DPD, y realizaba las siguientes recomendaciones:

- Realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de 5-FU si es posible
- Para pacientes tratados con flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.

Además, informaba de la contraindicación de la administración de estos fármacos en pacientes con deficiencia completa de DPD.

2.2. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

El CPIC subraya la importancia de efectuar un cribado genético de *DPYD* antes de iniciar la terapia con fluoropirimidinas en pacientes con cáncer (1). Esta recomendación se basa en evidencias robustas que señalan una disminución significativa de la toxicidad cuando la posología se ajusta de acuerdo con el genotipo.

- **Guía de dosificación**

- En portadores de variantes que confieran una reducción moderada de la actividad enzimática (p. ej., heterocigotos), se sugiere iniciar la fluoropirimidina con una dosis reducida (un 50 % de la dosis habitual) y titular al alza en función de la tolerancia o en caso de concentraciones subterapéuticas.
- En portadores de variantes con reducción casi completa (p. ej., homocigotos), se recomienda valorar el uso de terapias alternativas o descartar el tratamiento con fluoropirimidinas.

2.3. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)

El DPWG incluye la genotipificación de *DPYD* como paso previo a la prescripción de 5-FU, capecitabina o tegafur, proponiendo un algoritmo terapéutico según la presencia de variantes de riesgo (2).

- **Recomendaciones específicas**

- En heterocigotos para alelos con actividad reducida, aconseja reducir la dosis inicial a aproximadamente un 50 % de la habitual.
- En homocigotos o cuando la actividad enzimática sea prácticamente nula, se recomienda evitar el uso de fluoropirimidinas para minimizar la posibilidad de toxicidades fatales

2.4. Sociedades oncológicas y guías internacionales

European Society for Medical Oncology (ESMO)

- Reconoce la relevancia de la farmacogenética en la optimización de los tratamientos antineoplásicos y considera el cribado genético de *DPYD* especialmente beneficioso para reducir la incidencia de toxicidades graves, así como para racionalizar los recursos sanitarios (3).
- Para los pacientes metabolizadores intermedios (generalmente con un DPD activity score entre 1 y 1,5), aconseja reducir de forma inicial la dosis (p. ej., aproximadamente el 50%) y valorar posteriormente la escalada de dosis basada en la tolerancia clínica o, preferiblemente, respaldada por la monitorización terapéutica de fármacos (TDM).

- En cambio, en pacientes calificados como metabolizadores pobres (score de actividad <1), se recomienda valorar la utilización de terapias alternativas (evitando la fluoropirimidina) o instaurar dosis muy reducidas con una vigilancia extrema, dada la alta probabilidad de toxicidad severa.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- Las guías NCCN, en el contexto del manejo del cáncer colorrectal, también subrayan la importancia del cribado genético de DPYD antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas, siempre que sea posible.
- Plantean que en caso de detectarse variantes de alto riesgo (asociadas a deficiencia total o parcial relevante de DPD), se ajuste la dosis a priori (generalmente con reducciones iniciales del 50%) y se escale de forma cuidadosa en función de la toxicidad o apoyándose en la TDM.
- El objetivo es minimizar la aparición de reacciones adversas potencialmente graves (neutropenia, diarrea, mucositis, etc.) y, al mismo tiempo, mantener la efectividad terapéutica.

Otras sociedades científicas

- Diversos grupos de expertos en oncología y farmacia hospitalaria a nivel internacional coinciden en la pertinencia de la determinación sistemática de *DPYD* para guiar el ajuste de dosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales o en regímenes de larga duración (4).

3. Aplicabilidad clínica y beneficios

3.1. Selección de dosis individualizada

Conocer el genotipo de *DPYD* antes de instaurar el tratamiento permite ajustar la dosis de fluoropirimidinas de manera más segura, reduciendo drásticamente la frecuencia de toxicidades de grado 3–4 (1,2).

3.2. Mejora en la calidad de vida y en el uso de recursos

Al minimizar las complicaciones graves, se evitan hospitalizaciones prolongadas y se reducen los costes asociados al manejo de toxicidades (3). Además, se favorece la continuidad del tratamiento oncológico, contribuyendo de forma positiva al control de la enfermedad.

3.3. Optimización de la seguridad del paciente

El enfoque farmacogenético reduce la incertidumbre terapéutica y consolida la tendencia hacia una medicina personalizada, donde la prevención de efectos adversos resulta prioritaria (4).

En conjunto, la evidencia disponible y las guías publicadas por diversos grupos de trabajo respaldan la realización de pruebas genéticas de *DPYD* para identificar a aquellos pacientes en riesgo de toxicidad grave durante el tratamiento con fluoropirimidinas. Este abordaje

personalizado contribuye de manera sustancial a maximizar la eficacia de la terapia oncológica y a proteger la seguridad del paciente.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente con adenocarcinoma de páncreas a la que se le realizó un estudio farmacogenético del gen DPYD. Este análisis permitirá identificar posibles variantes genéticas y decidir si es necesario modificar la dosis antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas.

EL PACIENTE DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer 53 años

Peso 71 kg

Talla 169 cm

Antecedentes:

NO RAM

Tabaquismo activo: 1 paq/día

Dispepsia gástrica

Forúnculos de repetición

Migrañas

Abscesos periesplénicos

Antecedentes familiares:

Madre: neoplasia de mama y páncreas.

Padre tumor hepático

Tía paterna neoplasia de páncreas

Tratamiento habitual:

Citalopram 20 mg cada 24h

Paracetamol 1 g cada 8 h

Diazepam 2,5 mg cada 24h

Mujer de 53 años que acudió a urgencias por dolor en hipocondrio izquierdo, fiebre de hasta 39°C, náuseas y vómitos. El TAC (Tomografía Axial Computerizada) mostró aumento de una colección subfrénica y otra en el hilio esplénico. Es ingresada y durante su estancia hospitalaria se realizó punción guiada por radiología intervencionista, con recolocación del drenaje a las 24 horas por localización endotorácica, e inicio de antibioterapia.

Tras ello se evidenció disminución de la colección, pero al persistir el débito, se sospechó de la existencia de una fístula pancreática, que fue confirmada por la bioquímica del drenaje.

La RM (Resonancia Magnética) identificó una fístula a nivel de la cola pancreática y una tumoración obstructiva en el conducto pancreático. En el subcomité hepatobiliopancreático (HBP) se decidió manejo ambulatorio y solicitud de ecoendoscopia.

La biopsia mostró tejido pancreático con glándulas atípicas en estroma desmoplásico y epitelio mucosecretor con displasia severa, cambios sospechosos de malignidad en el contexto de pancreatitis crónica. En el subcomité HBP se decidió tratamiento neoadyuvante y cirugía posterior.

En la consulta de Oncología se decidió inicio de QT neoadyuvante con esquema mFOLFIRINOX (oxaliplatino 85 mg/m²; irinotecan 150 mg/m²; fluorouracilo 2400 mg/m² en perfusión de 46 horas; con periodicidad de 14 días) y se solicitó análisis de las variantes polimórficas del gen DPYD previo al inicio del tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA PARA DETECCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DPYD:

El diagnóstico in vitro del kit «EasyPGX® ready DPYD» está destinado a la detección mediante PCR en tiempo real de los polimorfismos del gen DPYD en ADN genómico humano extraído de sangre entera.

La PCR en tiempo real permite amplificar y detectar ADN de forma simultánea mediante el uso de fluoróforos. Esta técnica se basa en ciclos repetidos de **desnaturalización** (separación de las cadenas de ADN por calor), **alineamiento** (hibridación de primers específicos a las secuencias diana) y **extensión** (síntesis de nuevas cadenas por la ADN polimerasa). La detección de la señal fluorescente se produce en tiempo real gracias al uso de sondas marcadas con un fluoróforo y un quencher. Estas sondas hibridan con la secuencia diana entre los primers forward y reverse; durante la amplificación, la ADN polimerasa degrada la sonda, separando el fluoróforo del quencher y generando un aumento de fluorescencia proporcional al ADN amplificado.

Para la detección de variantes en el gen *DPYD*, el kit comercial **EasyPGX® ready DPYD** (Diatech Pharmacogenetics) permite la identificación de cinco polimorfismos mediante discriminación alélica. El kit se presenta en tiras de 8 pocillos precargadas con una mezcla de amplificación liofilizada y estable a temperatura ambiente, e incluye reactivos para la extracción de ADN a partir de sangre entera. Cada ensayo contiene cebadores y sondas específicas para la detección de la secuencia mutante (marcada con el fluoróforo **FAM**) y la de tipo salvaje (**HEX**). Las muestras homocigotas mutantes emiten señal únicamente en el canal FAM; las homocigotas salvajes, en el canal HEX; y las heterocigotas generan señal en ambos canales.

Ensayos que incluye el kit «Easy® DPYD»:

1. *DPYD*2A: el ensayo detecta el polimorfismo rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A*

2. DPYD*13: el ensayo detecta el polimorfismo rs55886062, c.1679T>G, p.I560S
3. DPYD D949V: el ensayo detecta el polimorfismo rs67376798, c.2846A>T, p.D949V 4.
4. DPYD IVS10: el ensayo detecta el polimorfismo rs75017182, c.1129-5923C>G, IVS10C>G
5. DPYD*6: el ensayo detecta el polimorfismo rs1801160, c.2194G>A, V732I

MÉTODO SOAP: monitorización.

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con adenocarcinoma de páncreas. Candidata a QT neoadyuvante + cirugía con necesidad de genotipado DPYD	Selección del régimen posológico de 5-fluorouracilo en función de la determinación farmacogenética de variantes polimórficas del gen DPYD

Subjetivo

Durante su estancia en urgencias, consciente y orientada. PS1. Auscultación cardiorrespiratoria sin alteraciones. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias. No edemas ni adenopatías.

Objetivo

RM hepática: cambios de pancreatitis con dilatación del ducto pancreático de predominio en cola, con stop brusco a nivel de cuerpo pancreático y lesión de 15 mm con sospecha de neoplasia pancreática. Sin signos de extensión en abdomen superior. Fístula pancreática a nivel de cola que condiciona las colecciones periesplénicas.

Biopsia: Fragmentos milimétricos de tejido pancreático con aisladas glándulas atípicas en estroma desmoplásico y fragmentos disgregados de epitelio mucosecretor con displasia severa. Dado el contexto de pancreatitis crónica, los cambios son sospechosos de malignidad.

Análisis

Ante hallazgos en TAC abdomino-pélvico y con diagnóstico De adenocarcinoma de páncreas resecable se decidió inicio de QT neoadyuvante con esquema mFOLFIRINOX.

Plan

Siguiendo las recomendaciones de las agencias reguladoras y guías clínicas, y con el objetivo de seleccionar el régimen más adecuado de 5-fluorouracilo para prevenir la aparición de toxicidad, se realizó la monitorización farmacogenética de 5 variantes polimórficas del gen DPYD: DPYD2A, DPYD13, DPYD D949V, DPYD IVS10, DPYD6.

Seguimiento

Se realizó informe farmacogenético el 10/12/25:

"El paciente es portador heterocigoto de la variante *DPYD IVS10*, HapB3 (c.1129-5923C>G, rs75017182), asociada a deficiencia parcial de la actividad de la enzima DPD. No es portador de las variantes *DPYD2A*, *DPYD13* ni *DPYD D949V*, relacionadas con deficiencia total o parcial de DPD.

Siguiendo las recomendaciones de CPIC, SEOM/SEFH, ESMO y DPWG, se aconseja una **reducción inicial del 50% de la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes con un *DPYD* activity score de 1,5**, mientras que en aquellos con un *activity score* de 1, la reducción recomendada puede alcanzar hasta el 75%, con ajuste posterior en función de la tolerancia y la toxicidad clínica. Estas estrategias buscan minimizar el riesgo de toxicidad grave asociada al tratamiento con fluoropirimidinas en pacientes con actividad reducida de la enzima DPD.

Además, el paciente es heterocigoto para *DPYD6*, una variante para la que algunos estudios han sugerido una posible asociación con toxicidad gastrointestinal y neutropenia, aunque la evidencia es contradictoria. De hecho, *DPYD6* se considera un alelo de función normal, ya que no se ha demostrado una reducción consistente en la expresión o actividad enzimática de DPD. Por tanto, no se recomienda una reducción adicional de la dosis de 5-FU más allá de la ya indicada, aunque sí puede justificarse una monitorización estrecha de los posibles efectos adversos en base al perfil clínico del paciente.

Aunque no existen recomendaciones específicas para la combinación de variantes *DPYD IVS10* (c.1129-5923C>G) y *DPYD6*, en el caso de metabolizadores intermedios con una **puntuación de actividad total de 1** —es decir, portadores de dos alelos con función reducida en heterocigosis compuesta—, las guías del CPIC y otros consensos recomiendan una **reducción inicial de la dosis de 5-fluorouracilo del 50 (score 0-0,5) al 75% (score 1-1,5)**, con ajustes posteriores según tolerancia y toxicidad. Esta estrategia busca minimizar el riesgo de reacciones adversas graves asociadas a la acumulación del fármaco.

El 19/12/24: Inició ciclo 1 de mFOLFIRINOX con reducción de dosis del infusor de 5-FU al 50% y tratamiento de soporte con filgrastim 30 MU / 24h durante 5 días.

El 03/01/25: Recibió el ciclo 2 sin incidencias. Diarrea y astenia G1. Neurotoxicidad G1 en forma de parestesias los primeros días del ciclo (toxicidad asociada a oxaliplatino).

El 16/01/25: Ciclo 3 sin incidencias. Desaparece toxicidad digestiva, pero se mantiene toxicidad neurológica.

El 29/01/25: Buena tolerancia al tratamiento, pero no se administró el ciclo 4 por cuadro respiratorio infeccioso asociado a neutropenia leve (tabla 1). Se pautó levofloxacino 500mg / 24h durante 5 días y se citó en una semana para reevaluación clínica y analítica.

El 05/02/25: PS1. Buen estado general. Buena evolución clínica. Completado tratamiento con levofloxacin. Se administra 4º ciclo con filgrastim 30 MU / 24h durante 5 días.

Fecha	Dosis 5-FU (mg)	Dosis filgrastim 30MU/24h	Hemoglobina (g/dL)	Neutrófilos absolutos $\times 10^6/L$	Plaquetas ($\times 10^6/L$)
19/12	2200	5 días	13,8	1800	211.000
03/01	2200	5 días	13,0	1400	236.000
16/01	2200	5 días	13,3	1100	173.000
29/01	0	5 días	14,0	1000	113.000
05/02	2200	5 días	13,2	1800	211.000

Tabla 1: Evolución de la dosis de 5- fluorouracilo (5-FU), filgrastim, hemoglobina, neutrófilos y plaquetas durante los ciclos de tratamiento.

En el TAC abdominopélvico del 05/02/25 se observó una mejoría radiológica de las colecciones subfrénica izquierda y periesplénicas con lámina de líquido residual. Lesión pancreática difícilmente medible de unos 13 mm sin cambios y sin signos de extensión a distancia.

En el subcomité HBP del 14/02/25 se decidió para el tratamiento con quimioterapia y programar cirugía.

Finalmente, no llegaron a monitorizarse las concentraciones plasmáticas de 5-FU.

DISCUSIÓN

La monitorización de las variantes del gen DPYD –específicamente DPYD2A, DPYD13, c.2846A>T (D949V) y c.1236G>A (IVS10)– es fundamental para la personalización del tratamiento con fluoropirimidinas, ya que permite reducir la incidencia de toxicidades graves en pacientes oncológicos. Diversas sociedades científicas, como el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), recomiendan realizar la genotipificación de estas variantes antes de iniciar el tratamiento, con el fin de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves (5-7).

En este contexto, la deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), consecuencia de variantes en el gen DPYD, representa un factor crítico que puede desencadenar toxicidades potencialmente mortales cuando se administran fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina y tegafur). La identificación temprana de estas variantes posibilita el ajuste adecuado de las dosis. Históricamente, en las guías del CPIC de 2017 se recomendaba, por ejemplo, una reducción inicial del 50% en pacientes heterocigotos para DPYD*2A o c.1679T>G, mientras que a los portadores de c.2846A>T y c.1236G>A se les sugería inicialmente una reducción del 25%.

No obstante, la actualización de 2018 del CPIC incorpora un enfoque más conservador en determinados casos, indicando que un Activity Score (AS) de 1,5 (es decir, un “metabolizador intermedio” alto) podría requerir también una reducción del 50% de la dosis, seguida de una escalada basada en la toxicidad o en la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) (1).

En paralelo, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) resaltan la importancia de realizar cribado genético de DPYD antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas, indicando la necesidad de reducir la dosis en pacientes con variantes de riesgo para minimizar la toxicidad y, al mismo tiempo, mantener la eficacia oncológica (8).

En los últimos años, la literatura científica ha ampliado el enfoque hacia la relevancia de otras variantes, destacándose la variante DPYD6 (c.2194G>A). La presencia de esta variante se ha asociado con un incremento en el riesgo de toxicidad grave, en particular neutropenia y toxicidad digestiva. Un estudio reciente evaluó la relación entre la variante DPYD6 y la toxicidad severa en pacientes tratados con fluoropirimidinas, demostrando que los portadores de la variante c.2194G>A presentan una mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos de grado ≥ 3 , con especial incidencia en síntomas como diarrea y neutropenia. Específicamente, los pacientes heterocigotos de esta variante mostraron un odds ratio (OR) de 1,88 (IC 95%: 0,95–3,73), lo que evidencia una tendencia hacia un mayor riesgo de toxicidad grave (9,10). En consonancia con estos hallazgos, otro estudio realizado en 2024 corroboró que la variante DPYD*6 se asocia significativamente con un aumento en la incidencia de toxicidades graves, particularmente neutropenia. Dicho estudio añadió además que en pacientes portadores de mutaciones en el gen MIR27A se incrementa el valor predictivo de la variante DPYD*6 respecto a la aparición de toxicidad, subrayando la importancia de considerar múltiples factores genéticos que puedan modular el riesgo individual (11).

Paralelamente a la evidencia publicada, existen datos de la práctica clínica real que aportan información relevante sobre la incidencia de toxicidad asociada a la variante DPYD6. En un estudio de casos y controles llevado a cabo en un hospital terciario, dentro del territorio nacional, entre noviembre de 2021 y diciembre de 2022, se evaluó la prevalencia y el impacto de la mutación DPYD*6 en pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas, comparándolos con una muestra de no mutados en proporción 1:2 mediante aleatorización (datos publicados en el 68 congreso nacional de la SEFH) (12).

Se genotiparon 189 pacientes, de los cuales 18 (9,5%) presentaban la mutación DPYD*6. Para el análisis estadístico se incluyeron 11 pacientes heterocigotos que recibieron quimioterapia y 21 pacientes no mutados. Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 2:

Característica	Heterocigotos	No mutados	(OR=7.2, p=0.02)
Sexo (Hombres)	7 (64%)	15 (71%)	
Mediana de edad (IQR)	64 (56-69)	71 (63-77)	
Protocolo de tratamiento			
FOLFOX	4 (36%)	10 (48%)	
XELOX	4 (36%)	6 (29%)	
Otros	3 (27%)	5 (24%)	
Media porcentaje de dosis	74.5%	74%	
Tasa de eventos adversos			
Diarrea	45%	52%	OR=0.76, p=0.71
Náuseas y vómitos	27%	29%	OR=0.94, p=0.94
Mucositis	36%	33%	OR=1.14, p=0.86
Neutropenia	55%	14%	OR=7.2, p=0.02
Neutropenia grado ≥ 3	50%	25%	

Tabla 2: comparación de características basales, tratamiento recibido y eventos adversos entre el grupo de pacientes heterocigotos para la variante DPYD*6 y el grupo control.

Esquemas de QT. FOLFOX; Oxaliplatino: 85 mg/m² (día 1), Ácido folínico: 400 mg/m² (día 1), 5-Fluorouracilo (día 1): bolo de 400 mg/m² + infusión continua: 2400 mg/m² administrados durante 46 horas posteriores al bolo, con una periodicidad de 14 días. XELOX; Oxaliplatino: 130 mg/m² (día 1), Capecitabina: 1000 mg/m² vía oral, administrada dos veces al día (por la mañana y por la tarde) durante 14 días consecutivos, seguida de un período de 7 días sin tratamiento, con una periodicidad de 21 días.

Las conclusiones extraídas de este estudio indicaron que la variante DPYD*6 se presenta de forma relativamente frecuente (casi el 10% de la muestra) y que existe una relación estadísticamente significativa entre dicha mutación y la toxicidad hematológica, siendo esta última además de mayor gravedad en los pacientes heterocigotos. En contraste, no se observó un aumento significativo en la toxicidad gastrointestinal. Estos hallazgos sugieren que incluir el análisis de la DPYD*6 en la práctica clínica habitual podría contribuir a la obtención de datos prospectivos que permitan seguir de cerca la aparición de toxicidad hematológica, estudiar ajustes de dosis o incluso implementar estrategias de prevención primaria con factores de crecimiento.

Por último, la revisión de la literatura también respalda la necesidad de considerar otras variantes raras y novedosas del gen DPYD, más allá de las cuatro variantes clásicas (DPYD2A, DPYD13, DPYD IVS10 y DPYD D949V), para identificar de forma más precisa a los pacientes en riesgo de sufrir toxicidad severa con fluoropirimidinas. Por ejemplo, el estudio de Božina N et al. sugiere que variantes adicionales, además de la DPYD*6, como la c.496A>G, pueden ser relevantes para

incluir en los paneles de genotipado, dado su asociación con un mayor riesgo de eventos adversos graves (10). Además, la implementación de la secuenciación de exones del gen DPYD ha permitido identificar variantes adicionales que podrían influir en la toxicidad, aunque su valor predictivo y manejo clínico aún requieren una evaluación más profunda (13, 14). Otros estudios han resaltado que una mayor carga de variantes raras en DPYD se asocia significativamente con un riesgo elevado de toxicidad severa, lo que sugiere que la secuenciación completa del gen podría mejorar la prevención de efectos adversos graves (15).

Se podría concluir, en base a la evidencia actual, que existe necesidad de una evaluación integral del gen DPYD que incluya tanto las variantes clásicas como las raras y novedosas, permitiendo así una identificación de los pacientes con mayor riesgo de toxicidad severa por fluoropirimidinas.

No obstante, se estima que solo alrededor del 50% de los casos con actividad deficiente de la enzima DPD pueden ser identificados mediante el panel de las cuatro variantes clásicas (DPYD2A, DPYD13, c.2846A>T y c.1236G>A). Esto implica que, aunque el genotipado de DPYD posee una alta especificidad para detectar a los pacientes con riesgo aumentado de toxicidad, su sensibilidad resulta relativamente baja, ya que un resultado negativo no excluye la posibilidad de que el paciente desarrolle reacciones adversas. De hecho, la proporción de pacientes que experimentan cualquier grado de toxicidad es significativamente mayor que la de aquellos en quienes se identifican estas variantes, sugiriendo que existen otros polimorfismos o factores genéticos y fenotípicos no evaluados que contribuyen al riesgo de toxicidad.

Además, si el genotipado se utiliza de forma aislada, tampoco logra identificar un número considerable de pacientes que presentan exposición infraterapéutica a 5-FU. En este contexto, la monitorización terapéutica de fármacos (TDM, siglas en inglés) se erige como la herramienta más efectiva para guiar la dosificación de 5-FU, optimizando la relación riesgo-beneficio del tratamiento. Tal y como publican Beumer et al. (16), la dosificación basada en

el área de superficie corporal conduce a una distribución poblacional en la cual aproximadamente el 60% de los pacientes resultan infradosificados, el 15% sobredosificados y solo el 25% alcanza una exposición dentro de la ventana terapéutica. Este hallazgo subraya la necesidad de implementar TDM para evitar tanto la ineficacia como la toxicidad asociada a dosis inadecuadas.

CONCLUSIONES

Por ello, se concluye que el análisis de variantes polimórficas del gen DPYD debe ser considerado una herramienta complementaria a la TDM en la práctica clínica asistencial: mientras el genotipado permite identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de toxicidad, la TDM es esencial para garantizar que la exposición al 5-FU se mantenga dentro de parámetros terapéuticos óptimos, asegurando la efectividad del tratamiento. La integración de ambas

estrategias ofrece un enfoque integral de medicina de precisión, fundamental para la individualización de la terapia en oncología y para minimizar los riesgos asociados al tratamiento con fluoropirimidinas.

Bibliografía

1. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(4):599–604. doi: 10.1002/cpt.911
2. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459–1467. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235
4. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1639–1650. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7
5. De Mattia E, Milan N, Assaraf YG, Toffoli G, Cecchin E. Clinical Implementation of Rare and Novel DPYD Variants for Personalizing Fluoropyrimidine Treatment: Challenges and Opportunities. *Int J Biol Sci.* 2024 Jul 2;20(10):3742–3759.
6. Henricks LM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1459–1467.
7. Amstutz U, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Feb;103(2):210–216.
8. Benson AB, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Jun;22(2 D): e240029.
9. Del Re M, et al. DPYD*6 plays an important role in fluoropyrimidine toxicity in addition to DPYD*2A and c.2846A>T: a comprehensive analysis in 1254 patients. *Pharmacogenomics J.* 2019 Dec;19(6):556–563.
10. Božina N, Bilić I, Ganoci L, Šimičević L, Pleština S, Lešnjaković L, Trkulja V. DPYD polymorphisms c.496A>G, c.2194G>A and c.85T>C and risk of severe adverse drug reactions in patients treated with fluoropyrimidine-based protocols. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):2190–2202.

11. Ikonnikova A, et al. MIR27A Gene Polymorphism Modifies the Effect of Common DPYD Gene Variants on Severe Toxicity in Patients with Gastrointestinal Tumors Treated with Fluoropyrimidine-Based Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 4;25(15):8503.
12. libro-comunicaciones-68-congreso.pdf [Internet]. [citado 2 de abril de 2025]. Disponible en: <https://68congreso.sefh.es/img/libro-comunicaciones-68-congreso.pdf>
13. Knikman JE, et al. Discovering novel germline genetic variants linked to severe fluoropyrimidine-related toxicity in- and outside DPYD. *Genome Med.* 2024 Aug 15;16(1):101.
14. De Luca O, Salerno G, De Bernardini D, Torre MS, Simmaco M, Lionetto L, Gentile G, Borro M. Predicting Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Related 5-Fluorouracil Toxicity: Opportunities and Challenges of DPYD Exon Sequencing and the Role of Phenotyping Assays. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 11;23(22):13923.
15. De Mattia E, et al. Rare genetic variant burden in DPYD predicts severe fluoropyrimidine-related toxicity risk. *Biomed Pharmacother.* 2022 Oct;154:113644
16. Beumer JH, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Mar;105(3):598-613.

Editado por:

Grupo de Farmacocinética y Farmacogenética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87

Fax: +34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN: 2697-083X