

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *DPYD* y la prescripción de fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina y tegafur).

Fecha y versión del documento: 1 de agosto de 2023, v.3.1.

29 enero de 2024, v.4

15 febrero de 2024, v.4.1.

1. Introducción

El 5-fluorouracilo (5-FU) y sus profármacos (capecitabina y tegafur) son agentes antineoplásicos de la familia de las dihidropirimidinas (también llamadas fluoropirimidinas) utilizados en el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos, como el cáncer de mama, colon, recto, estómago, esófago, páncreas, hígado, riñón, vejiga, endometrio, cérvix y ovario ^{1,2}. El 5-FU se administra por vía intravenosa, mientras que la capecitabina y el tegafur se administran de forma oral. La capecitabina pasa inalterada a través de la pared intestinal y se convierte en 5-FU gracias a la acción de varias enzimas: carboxilesterasas 1 y 2 (CES1/2), citidina desaminasa (CDA), timidina fosforilasa (TYMP) o uridina fosforilasa (UPP1 y UPP2). El tegafur se convierte, a través del citocromo P450 2A6 (CYP2A6), en un metabolito intermedio inestable, el 5-hidroxitegafur, que se descompone espontáneamente para formar el 5-FU ^{3,4} (**Figura 1**).

El principal mecanismo de activación del 5-FU es la conversión a monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que inhibe la enzima timidilato sintasa (TYMS), una parte importante del ciclo de la folato-homocisteína y la síntesis de purina y pirimidina. Esta conversión se da principalmente por medio de TYMP, que da lugar a fluorodeoxiuridina (FUDR) y luego por la acción de la timidina quinasa (TK1), que da lugar al FdUMP. Alternativamente, 5-FU puede dar lugar a monofosfato de fluorouridina (FUMP), este a difosfato de fluorouridina (FUDP) y este, por la acción de la ribonucleótido reductasa, da lugar a FdUDP. Por otro lado, FUDP y FdUDP pueden convertirse en sus derivados trifosfato, FUTP y FdUTP, que se incorporan al ARN y al ADN, respectivamente, contribuyendo a la acción farmacodinámica de las fluoropirimidinas ^{5,6} (**Figura 1**).

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD, codificada por el gen *DPYD*) es la enzima principal en el metabolismo del 5-FU; el 80% de la dosis administrada es metabolizada en el hígado por DPD a dihidrofluorouracilo (DHFU), metabolizado a fluoro-beta-ureidopropionato (FUPA) y después a fluoro-beta-alanina (FBAL) por la enzima dihidropirimidinasa (DPYS) y beta-ureidopropionasa (UPB1), respectivamente ⁷ (**Figura 1**). La actividad de la DPD está sujeta a una importante variabilidad interindividual asociada a variantes genéticas ⁶. Se estima que un 0,01%-0,5% de individuos caucásicos tienen una deficiencia completa de la actividad de DPD (es decir, son metabolizadores lentos); mientras que el 3%-8% tiene una deficiencia parcial (es decir, son metabolizadores intermedios) ⁸⁻¹¹. Aproximadamente el 10-40% de los pacientes que reciben un tratamiento con fluoropirimidinas desarrollan algún tipo de toxicidad grave que puede llegar a ser mortal ¹¹⁻¹⁴. Los metabolizadores intermedios y lentos, especialmente estos últimos, tienen un alto riesgo de reacciones adversas graves tras el tratamiento con fluoropirimidinas ^{11,15,16}.

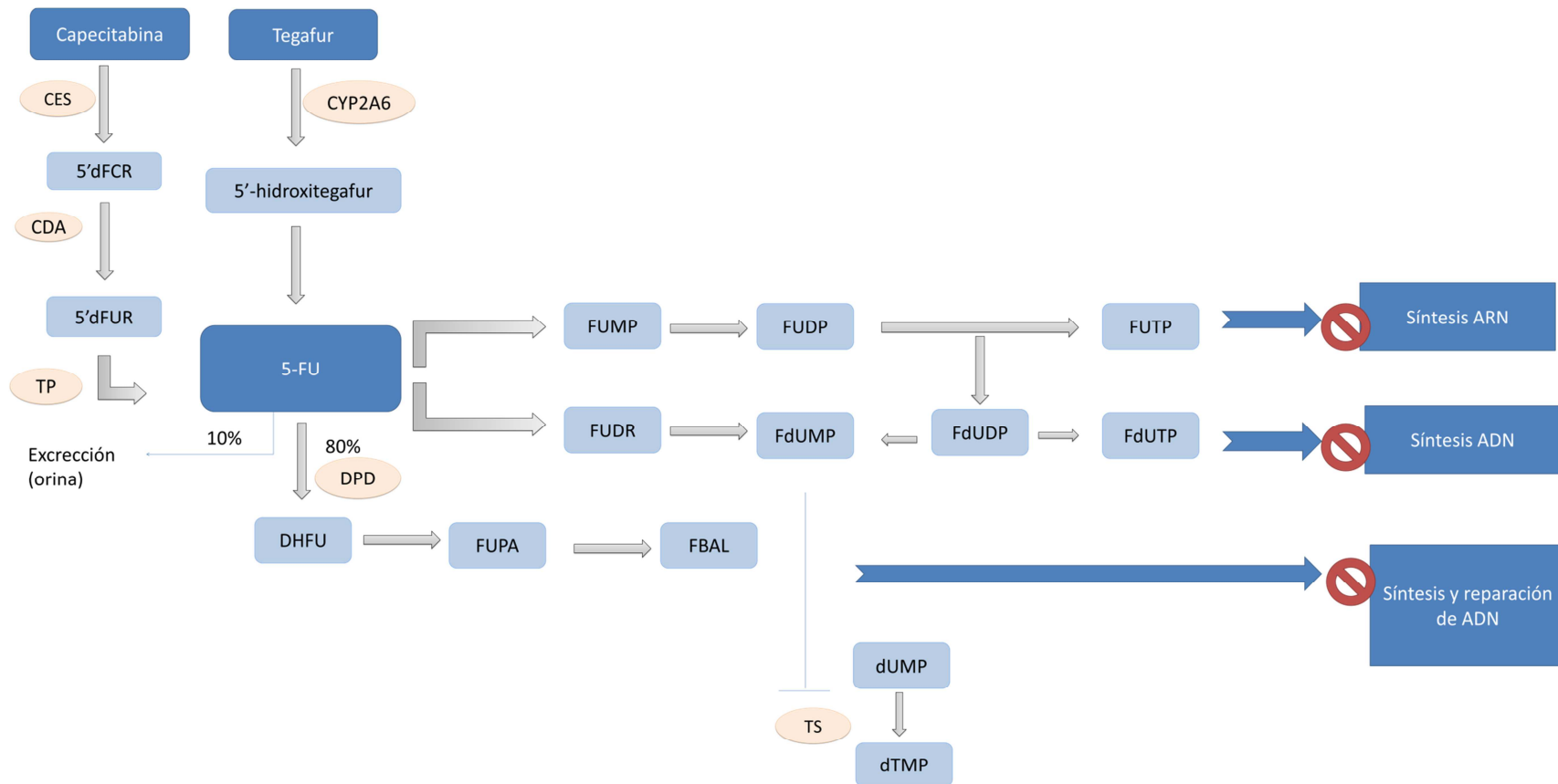


Figura 1. Representación esquemática de las rutas metabólicas de las fluoropirimidinas y sus profármacos.

Abreviaturas: CES, carboxilesterasa; CDA, citidina deaminasa; 5'dFCR, 5'-deoxi-5-fluorocitidina; 5'dFUR, 5'-deoxi-5-fluorouridina; 5-FU, 5-fluorouracilo; TP, timidina fosforilasa; DPD, dihidropirimidina deshidrogenasa; DHFU, dihidrofluorouracilo; FUPA, fluoro-β-ureidopropionato; FBAL, fluoro-β-alanina; FUMP, fluorouridina monofosfato; FUDP, fluorouridina difosfato; FUTP, fluorouridina trifosfato; FUDR, fluorodeoxiuridina; FdUMP, fluorodeoxiuridina monofosfato; FdUDP, fluorodeoxiuridina difosfato; FdUTP, fluorodeoxiuridina trifosfato; dUMP, deoxiuridina monofosfato; dTMP, deoxitimidina monofosfato; TS, timidilato sintasa.

2. Marco regulatorio

La asociación entre 5-FU y capecitabina y *DPYD* aparece recogida en PharmGKB como *clinical annotation* de nivel 1A. Además, PharmGKB anota varias agencias reguladoras que recomiendan el testado con distinto nivel de evidencia: test requerido (Swissmedic) o test recomendado (FDA, PMDA, EMA, HCSC). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa al respecto el 11 de mayo de 2020, donde recomienda la realización de análisis genéticos/fenotípicos previos a la administración de fluorouracilo, capecitabina y tegafur¹⁷.

Paralelamente, existen guías de implementación clínica del análisis farmacogenético de *DPYD* para el ajuste del tratamiento, elaboradas por *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG), la *Réseau National de Pharmacogénétique* (RNPGx) francesa y el Consenso de expertos de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica y la Sociedad Española de Oncología Médica¹⁸. Por último, contamos con literatura que avala la utilidad del genotipificado previo para el ajuste del tratamiento tanto para evitar reacciones adversas graves, incluso muerte, como a nivel de coste-eficacia¹⁹⁻²¹.

3. Fármacos incluidos en la guía

- Capecitabina.
- 5-fluorouracilo.
- Tegafur.

4. Genes implicados

DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa.

- HGNC: 3012.
- NCBI Entrez Gene: 1806.
- Ensembl: ENSG00000188641.
- OMIM®: 612779.
- UniProtKB/Swiss-Prot: Q12882.

El gen *DPYD* se localiza en la banda 22 del brazo corto del cromosoma 1 (1p22)²². Tiene una longitud de aproximadamente 950 kb y cuenta con 23 exones. Codifica para una proteína de 1025 aminoácidos (DPD) que presenta sitios de unión para el uracilo (al que también se une el 5-FU), para el

flavin mononucleótido (FMN), para el flavin adenin nucleótido (FAD) y para el nicotinamida adenin dinucleótido fosfato (NADPH) ^{23,24}. Además, presenta 4 dominios hierro-azufre (Fe-S) ²⁴. Estos dominios constituyen una cadena de transporte de electrones que va desde el NADPH, que se oxida, al 5-FU, que se reduce, dando lugar al DHFU. Para llevar a cabo su función, DPD ha de formar homodímeros ²⁵.

Se han identificado numerosas variaciones de un único nucleótido (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en *DPYD*, muchos de los cuales dan lugar a una alteración en la función de la proteína ²⁶.

5. Genotipificado de *DPYD*

La **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y variantes del gen *DPYD* que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda genotipificar para determinar de forma correcta el fenotipo metabólico de DPD. Además, estas tablas también incluyen su efecto en la actividad enzimática de la proteína, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la española. Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una actividad enzimática normal de DPD. Aunque las variantes descritas en este documento son, hasta la fecha, las más relevantes para explicar el déficit de esta enzima en la población, también podría haber otras variantes en *DPYD* de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen *DPYD*

El criterio empleado para determinar qué alelos de *DPYD* se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población. Se establecen los siguientes tipos de alelos para *DPYD* en función de la actividad enzimática inferida a partir de los alelos (Actividad del Alelo, AA): alelos de pérdida completa de función (AA=0,0); alelos de función reducida (AA=0,5) y alelos de función normal (AA=1,0).

El GdT_MIA de la SEFF, de acuerdo con el criterio de la AEMPS, **considera imprescindible** que para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólico se determinen al menos los siguientes 4 alelos en el gen *DPYD*:

- ❖ **DPYD*2A** - pérdida completa de función; AA= 0 (rs3918290).
- ❖ **DPYD*13** - pérdida completa de función; AA= 0 (rs55886062).
- ❖ **DPYD-p.D949V** - función reducida; AA= 0,5 (rs67376798, también denominado c.2846A>T).
- ❖ **DPYD-HapB3** - función reducida; AA= 0,5 (rs75017182, rs56038477). La variante genética que causa la reducción de función de este alelo es rs75017182. Esta variante tiene un desequilibrio de ligamiento muy alto con rs56038477, pero no completo. Por ello, se recomienda genotipificar ambas variantes para determinar el haplotipo. Si se decide genotipificar una sola variante, se

recomienda elegir la variante con impacto funcional, rs75017182 (c.1129-5923C>G), ya que el genotipificado de rs56038477 (c.1236G>A) se asocia a un pequeño riesgo de generar falsos positivos²⁷.

Adicionalmente, en base a los datos de la literatura que describen el impacto funcional y frecuencia poblacional de los alelos, bases de datos genéticas, CPIC, PharmVar y PharmGKB, el GdT_MIA de la SEFF considera **recomendable** genotipificar las siguientes variantes: rs115232898 (c.557A>G), rs1801266 (DPYD*8, c.703C>T), rs1801268 (DPYD*10, c.2983G>T), rs72549309 (DPYD*7, c.295_298delTCAT), rs78060119 (DPYD*12, c.1156G>T) y rs72549303 (DPYD*3, c.1898delC). Estas variantes, aun siendo de baja frecuencia en la población (MAF <0,001), tienen una evidencia fuerte o moderada que apoya una función reducida o una pérdida completa de función, y también contribuyen a explicar la variabilidad en la actividad enzimática de DPD en la población.

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos](#).

Por otra parte, es importante resaltar que **la ausencia de estas variantes no garantiza una actividad enzimática de DPD normal**. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar el déficit de DPD en la población, también se han detectado (fundamentalmente mediante estudios de secuenciación masiva) otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada de DPD^{28,29}. Es más, se ha estimado que el conjunto de las variantes de DPYD *2A, *13 y D949V sólo explican una parte de las toxicidades causadas por las fluoropirimidinas (el conjunto de estas variantes se ha asociado con la toxicidad grado 3/4 durante el tratamiento con capecitabina con una sensibilidad del 17%, un Valor Predictivo Positivo (PPV)= 71%, riesgo relativo (RR)=6.7 con un intervalo de confianza (CI) 95%=3.7-12.2³⁰).

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en DPYD arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en la genotipificación (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas. En la [Tabla Suplementaria 3](#) se proporcionan: a) las secuencias de referencia para las variantes recomendadas y b) posibles cebadores para la secuenciación por Sanger de los 23 exones codificantes de DPYD.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de DPYD

Se establecen tres fenotipos metabólicos de DPD: **metabolizador normal (MN)**, **metabolizador intermedio (MI)** y **metabolizador lento (ML)**. Estos grupos se establecen a partir de la actividad global (AG) del individuo, que se calcula sumando las AA de ambos alelos DPYD ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Definición del fenotipo metabólico a partir del genotipo de *DPYD* y su actividad global (AG).

Fenotipos metabólico de DPD	Genotipo del gen <i>DPYD</i>	Actividad global (AG)
Metabolizador normal (MN)	Individuo con 2 alelos de función normal.	2,0
Metabolizador intermedio (MI)	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de función reducida.	1,5
	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función o con 2 alelos de función reducida.	1,0
Metabolizador lento (ML)	Individuo con 1 alelo de pérdida completa de función y 1 alelo de función reducida.	0,5
	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función.	0,0

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de *DPYD*

Con base en los diferentes fenotipos, **se establecen unas directrices de dosificación orientadas a minimizar el riesgo de toxicidad grave en pacientes con deficiencia de la enzima DPD (Tabla 2)**. En resumen, en línea con lo publicado por el CPIC, el Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF recomienda que los pacientes MI, heterocigotos para alguna de las variantes de pérdida completa (AG=1,0) o reducción de la función (AG=1,5) de *DPYD* reciban el 50% de la dosis inicial recomendada, seguida de escalado de la dosis. Además, en los pacientes metabolizadores lentos, homocigotos para variantes de pérdida completa de función de *DPYD* (AG=0,0) el uso de fluorouracilo, capecitabina o tegafur está contraindicado. En el caso de pacientes ML que no se puedan tratar con medicamentos alternativos, **solo si tienen un AG de 0,5**, el CPIC indica que el 5-FU podría administrarse a una dosis muy reducida (<25% de la dosis normal) con monitorización precoz de la concentración plasmática de 5-FU, con el fin de interrumpir tratamiento si el nivel del fármaco es demasiado alto. Sin embargo, es necesario destacar que no hay estudios que reflejen que la reducción extrema de la dosis ayude a evitar toxicidad en estos pacientes.

Tabla 2. Recomendación de dosificación de fluoropirimidinas en base al fenotipo DPD inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador normal	*1/*1 (AG=2,0)	Actividad normal de la DPD y riesgo normal de toxicidad por fluoropirimidina.	De acuerdo con la ficha técnica.
Metabolizador intermedio	*1/*2A (AG=1,0) *1/HapB3 (AG=1,5) c.2846T/HapB3 (AG=1,0)	Disminución de la actividad de la DPD (entre el 30% y el 70%) y aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se trata con fluoropirimidinas.	Reducir la dosis inicial en un 50%. Posteriormente, ajustar la dosis con base en toxicidad o farmacocinética.
Metabolizador lento	*2A/*13 (AG=0,0) HapB3/*13 (AG=0,5) #	Deficiencia completa de DPD y aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se trata con fluoropirimidinas.	Está contraindicado el tratamiento con fluoropirimidinas. Se deben buscar fármacos alternativos.

Se podría plantear la prescripción de fluoropirimidinas a dosis muy reducidas (al menos <25% de la dosis normal) con monitorización precoz de la concentración plasmática de 5-FU, con el fin de interrumpir tratamiento si el nivel del fármaco es demasiado alto. Sin embargo, no hay estudios que reflejen que la reducción extrema de la dosis ayude a evitar toxicidad en pacientes metabolizadores lentos.

En la nota informativa de la AEMPS, emitida en mayo de 2020, no se establecen las dosis exactas recomendadas, aunque en pacientes MI, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor¹⁷. En ambos casos, la monitorización de los niveles de fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico. El GdT_RC de la SEFF considera imprescindible el genotipificado prospectivo de al menos los 4 alelos definidos en la sección 6.1.1 (*DPYD**2A, *DPYD**13, *DPYD* p.D949V, *DPYD* HapB3), puesto que se ha demostrado que el genotipificado y la reducción del 50% de la dosis en pacientes MI reduce la tasa de toxicidad a la comparable en los individuos metabolizadores normales²¹. Estudios recientes no lograron demostrar que una reducción del 25% de la dosis en pacientes MI con AG de 1,5 redujera el riesgo de toxicidades al nivel de pacientes MN³¹, a pesar de que dicha reducción fue propuesta previamente en la literatura, incluyendo la guía del CPIC para fluoropirimidinas de octubre de 2018^{10,32}. Sin embargo, el CPIC actualizó en noviembre de 2018 su recomendación de reducción de un 25% de la dosis en MI (guía de octubre de 2017) por la que pasaría a recomendar un 50% de reducción de dosis inicial en cualquier MI, seguido de escalado de la dosis.

Otras consideraciones:

Puesto que hay pacientes MI que toleran dosis normales de 5-FU, se puede incrementar paulatinamente las dosis de 5-FU en los 2 primeros ciclos una vez comprobado que no se ha experimentado toxicidad o en pacientes con concentraciones plasmáticas subterapéuticas, con el fin de maximizar la eficacia del fármaco ¹⁰. De esta forma se evita que pacientes MI que no fueran a desarrollar toxicidad reciban dosis más bajas de las que serían necesarias para su correcto tratamiento. De la misma manera, la dosis se debe disminuir cuando el paciente no tolere la dosis inicial ¹⁰. En el caso de la administración tópica de fluorouracilo, la absorción sistémica es muy reducida, pero se puede producir aumento del riesgo de toxicidad en pacientes ML, por lo que debe evitar el tratamiento con crema de fluorouracilo ¹⁵.

Por otro lado, existen otros genes en los que una variación genética podría tener potencialmente un impacto significativo sobre la farmacocinética y seguridad de las fluoropirimidinas, aunque a día de hoy no se haya validado su relevancia clínica. Por ejemplo, *CYP2A6* para tegafur ³³, *CES1* o *CDA* para capecitabina ^{34,35} o *TYMP* para cualquier fluoropirimidina ³⁶. Si se llegase a recopilar suficiente evidencia de estas asociaciones, es posible que futuras guías farmacogenéticas para las fluoropirimidinas incluyan modelos de riesgo poligénico, en vez de en un único gen.

8. Monitorización terapéutica y alternativas al genotipificado

8.1. Monitorización terapéutica

Se han propuesto numerosos algoritmos de monitorización terapéutica de 5-FU gracias a los cuales un porcentaje mayor de pacientes responde favorablemente a la terapia combinada con otros compuestos antineoplásicos (por ejemplo, cisplatino) y se reduce la incidencia de reacciones adversas ³⁷⁻⁴³. En una revisión de 2016, Lee et al. ⁴³ incluyeron más de veinticinco estudios con distintos hallazgos. Esta revisión es de elevado interés puesto que agrupa numerosas posologías y algoritmos de monitorización. Algunos de los más relevantes son los siguientes:

Para el tratamiento del cáncer colorrectal con ciclos de 5-FU en infusiones de 8 h, se recomienda un $AUC_{0-8\text{ h}}$ de 20 a 24 o 25 mg*h/L o una concentración a las 8 h ($C_{8\text{ h}}$) de 2500-3000 µg/L ^{37,38,40,43}. Cuando se administra 5-FU en régimen FOLFOX6, el rango de AUC propuesto es de 20-30 mg*h/L ^{40,41,43}. Para el tratamiento de cáncer rectal con infusiones de una semana de duración de 5-FU (168 h), se recomienda un $AUC_{0-168\text{ h}}$ de 12,2–15,9 mg*h/L o una $C_{168\text{ h}}$ de 50-100 µg/L ^{38,42}. Para el tratamiento de carcinoma de cabeza y cuello con ciclos de infusiones de 5-FU de 96 h, se recomienda un $AUC_{0-96\text{ h}}$ de 10,4-15,6 mg*h/L para pacientes que muestren un metabolismo rápido y de 5,76-8,64 mg*h/L para pacientes que muestren un metabolismo lento. El perfil metabolizador rápido se define cuando el $AUC_{0-96\text{ h}}$ es menor a 3x $AUC_{0-48\text{ h}}$ y el lento cuando $AUC_{0-96\text{ h}}$ es mayor a 3x $AUC_{0-48\text{ h}}$ ^{38,42}.

Los GdT de la SEFF consideran que la monitorización terapéutica de fluoropirimidinas es una herramienta de gran utilidad para personalizar los tratamientos con estos fármacos, puesto que permite evitar toxicidades en pacientes sobreexpuestos o mejorar la respuesta en pacientes con concentraciones subterapéuticas. Sin embargo, los GdT de la SEFF desaconsejan el uso de la monitorización terapéutica temprana **como sustituto de la genotipificación** previa a la prescripción de fluoropirimidinas, puesto que, en pacientes metabolizadores intermedios o lentos, esta herramienta podría ser ineficaz para prevenir la aparición de toxicidad grave.

8.2) Técnicas alternativas para el fenotipado de DPD

Existen pruebas alternativas o complementarias al genotipificado de *DPYD* para evaluar la actividad de DPD directamente en células mononucleares periféricas o, indirectamente, a través de la ratio de dihidrouracilo/uracilo endógeno (UH2/U) en el plasma, o tras una dosis de carga de uracilo (consultar la revisión ⁴⁴ para más información). Sin embargo, estas pruebas no son fácilmente accesibles y, en numerosos estudios, la ratio UH2/U no se correlacionó con los niveles de 5-FU ⁴⁵. A pesar de que la AEMPS menciona estos test en su nota informativa de mayo de 2020, los GdT de la SEFF consideran que **la evidencia actual que relaciona el fenotipo metabólico de DPD con los polimorfismos de *DPYD* y la aparición de toxicidad por fluoropirimidinas es superior a dichas técnicas alternativas**. Esta afirmación se sustenta en un reciente estudio observacional, prospectivo, de gran tamaño muestral y calidad analítica en el que los niveles de uracilo no correlacionaron ni con la actividad de DPD, ni con la toxicidad grave por fluoropirimidinas ⁴⁶. En línea con los autores del trabajo, los GdT de la SEFF instan a que se realice una validación clínica sólida antes de que estas pruebas sean implementadas en la práctica clínica para orientar la dosificación de fluoropirimidinas. A día de hoy, siestas pruebas, no deben sustituir sino complementar la información del genotipificado.

9. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *DPYD*

Los ajustes basados en la genotipificación anticipada de *DPYD* reducen el riesgo de padecer reacciones adversas graves que pueden llevar incluso a la muerte. Esto conlleva además una disminución en el número de hospitalizaciones y en los costes asociados. Hay estudios que demuestran que el genotipificado de *DPYD*, además de ser una herramienta que disminuye la toxicidad grave, ha demostrado ser coste-efectivo.

Un estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en Países Bajos, analizó la reducción en términos de toxicidad y costes totales del tratamiento con fluoropirimidinas guiado por la determinación de *DPYD**2A ²¹. En él, se genotipificó a 1613 pacientes antes de comenzar el tratamiento con fluoropirimidinas y se comparó la toxicidad del tratamiento guiado por la determinación de *DPYD**2A con la toxicidad observada en controles históricos (3974 pacientes heterocigotos para la variante *DPYD**2A tratados previamente con dosis estándar de fluoropirimidinas). Se observó que el riesgo de desarrollar toxicidad igual o superior al grado 3 se redujo del 73% en los controles históricos al 28% en pacientes con tratamiento guiado. Además, la muerte inducida por el fármaco disminuyó del 10 al 0%.

Los autores concluyeron que la dosificación guiada por el genotipo de *DPYD**2A permite una exposición sistémica adecuada a las fluoropirimidinas y mejora significativamente la seguridad del tratamiento. Este estudio, publicado en 2015, tiene una limitación importante, pues solo analiza una de las variantes principales del gen *DPYD*. Aun así, y aunque con una diferencia muy leve, el genotipificado anticipado muestra un ahorro económico al evaluar el coste medio total del tratamiento por paciente, que resulta menor en los pacientes con genotipificación anticipada (2772 €) respecto a los del grupo control (2817 €). Un estudio posterior del mismo grupo en 1103 pacientes que analizó las variantes *DPYD**2A, *13 y c.1236G>A confirmó que la individualización de la dosis de fluoropirimidinas guiada por el genotipo de *DPYD* mejora la seguridad del paciente y ahorra costes, o al menos es neutral, pero en ningún caso supone un coste adicional ²¹.

Un estudio más completo realizado en 2018, que incluyó las variantes *DPYD**2A, *DPYD**13, *DPYD* c.2846A>T y *DPYD**4, mostró un beneficio más sólido en términos de coste-efectividad ²⁰. En él se evaluaron los costes asociados a la toxicidad grave tras el inicio de la quimioterapia con fluoropirimidinas y se compararon con lo que hubiera costado la genotipificación anticipada de todos los pacientes tratados en 3 años (N = 134). De ellos, el 23% (N = 30) desarrollaron toxicidad, y de estos, el 17% (N = 5) tenían alguna mutación en *DPYD*. Los autores calcularon un coste total relacionado con la hospitalización por la toxicidad de estos cinco pacientes de 232061 €, con una media de 46412 € por paciente. Si se estima un coste de 177 € por cada prueba de detección, el coste de realizar dichas pruebas de forma prospectiva a los 134 pacientes hubiera sido de 23718 €. Es decir, el genotipificado anticipado hubiera supuesto un gran ahorro, ya que el coste del ingreso hospitalario por toxicidad grave relacionada con la quimioterapia era significativamente mayor que el del genotipificado anticipado de *DPYD* para cada paciente que inicia el tratamiento con fluoropirimidinas ²⁰.

Un estudio italiano ⁴⁷ realizó el testado retrospectivo de todas las variantes del estudio anterior más *UGT1A1**28, relacionada con irinotecán, en 550 pacientes. Al comparar los costes ocasionados por toxicidad y hospitalización en los pacientes con alguna variante de riesgo frente a los pacientes sin ninguna, concluyó que el incremento del coste por paciente era de 2975 € en el grupo de pacientes con variantes de riesgo. Por otro lado, un estudio español centrado en la neutropenia grave ocasionada por las fluoropirimidinas concluyó que, para que el genotipificado previo fuera coste-efectivo, era suficiente detectar 2,21 pacientes con variantes de riesgo en *DPYD* por cada 1000 pacientes tratados ⁴⁸.

10. Conclusiones

El uso del 5-FU o de las fluoropirimidinas orales está ampliamente implantado en el tratamiento del cáncer, especialmente en los tumores digestivos y en el cáncer de mama. Su eficacia se halla ampliamente reconocida, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos; sin embargo, su administración produce toxicidad grave en el 10-40% de los pacientes, e incluso letal en el 0,5-1% ⁶. La toxicidad grave se encuentra particularmente relacionada con la deficiencia parcial o total de la enzima DPD, que ocasiona menor aclaramiento y mayor vida media del 5-FU. Se estima que entre el

0,01 y el 0,5% de los individuos caucásicos presentan una deficiencia completa de la enzima y un 3-8%, una deficiencia parcial. La alta variabilidad interindividual en la actividad de la DPD se debe principalmente a variantes polimórficas en el gen *DPYD* que la codifica¹⁰.

A pesar de que el 5-FU se utiliza desde hace 60 años y el conocimiento del déficit de DPD data de hace casi tres décadas, solo recientemente se ha establecido la determinación de los polimorfismos de *DPYD* antes de la utilización de las dihidropirimidinas en la práctica clínica. En este documento realizado por los GdT de la SEFF, se pretende transmitir que, en la era actual de la medicina personalizada, la determinación de los polimorfismos de *DPYD* antes de administrar fluoropirimidinas debe de ser el estándar clínico para el correcto manejo de estos fármacos. Siguiendo las indicaciones realizadas por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA, se aconseja la determinación de al menos los siguientes alelos de *DPYD* que han sido validados clínicamente: *DPYD**2A (rs3918290), *DPYD**13 (rs55886062), *DPYD*-D949V (rs67376798), *DPYD* HapB3 (rs75017182). Además, desde los GdT de la SEFF se recomienda obtener el genotipo de otras variantes de *DPYD* de pérdida completa de la función o función reducida: rs115232898, rs1801266, rs1801268, rs72549309, rs78060119 y rs72549303. La genotipificación previa de *DPYD* permite clasificar a los individuos como MN, MI o ML. Los MN no precisan modificaciones de la dosis inicial, los MI deben iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas con dosis reducidas al 50% y en los lentos las fluoropirimidinas están contraindicadas y hay que considerar otras alternativas terapéuticas.

Por tanto, la determinación del genotipo de *DPYD* previo al tratamiento con dihidropirimidinas ofrece ventajas objetivas, como evitar una toxicidad temprana que puede ser letal y el deterioro de la calidad de vida condicionada por la toxicidad. Además, permite disminuir el gasto sanitario por toxicidad, ya que se ha demostrado que esta determinación es coste-efectiva. A pesar de ello, no todos los casos de toxicidad grave se identifican mediante la determinación de las variantes arriba recomendadas. Esto resalta la necesidad de profundizar en la investigación de otras variantes tanto de *DPYD* como de otros genes, en las técnicas más adecuadas para su determinación y en otros factores que influyen en la toxicidad por fluoropirimidinas. La monitorización terapéutica de fluoropirimidinas puede ser una herramienta útil para la individualización del tratamiento, pero no debe sustituir al genotipificado previo a la prescripción de estos fármacos. De igual manera, los GdT de la SEFF recomiendan no sustituir la genotipificación tampoco por tecnologías de fenotipado enzimático alternativas (por ejemplo, determinar los niveles de uracilo endógenos), puesto que no tienen una validez clínica demostrada ni un poder predictivo comparable al testado genético.

11. Referencias

1. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957;179(4561):663-666. doi:10.1038/179663a0
2. Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):831-841. doi:10.1517/14740338.2010.511610

3. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1998;34(8):1274-1281. doi:10.1016/s0959-8049(98)00058-6
4. Cao D, Russell RL, Zhang D, Leffert JJ, Pizzorno G. Uridine phosphorylase (-/-) murine embryonic stem cells clarify the key role of this enzyme in the regulation of the pyrimidine salvage pathway and in the activation of fluoropyrimidines. *Cancer Res*. 2002;62(8):2313-2317.
5. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(4):215-237. doi:10.2165/00003088-198916040-00002
6. Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(4):237-242. doi:10.1097/FPC.0b013e32833c6107
7. van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zonnenberg BA, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003;9(12):4363-4367.
8. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1321-1336. doi:10.2217/pgs.11.72
9. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1277-1286. doi:10.2217/pgs.15.70
10. 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;103(2):210-216. doi:10.1002/cpt.911
11. Martens FK, Huntjens DW, Rigter T, Bartels M, Bet PM, Cornel MC. DPD Testing Before Treatment With Fluoropyrimidines in the Amsterdam UMCs: An Evaluation of Current Pharmacogenetic Practice. *Front Pharmacol*. 2019;10:1609. doi:10.3389/fphar.2019.01609
12. 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(16):1639-1650. doi:10.1016/S1470-2045(15)00286-7
13. Boige V, Vincent M, Alexandre P, et al. DPYD Genotyping to Predict Adverse Events Following Treatment With Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage III Colon Cancer: A Secondary Analysis of the PETACC-8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):655-662. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5392
14. Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiadèr CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer*. 2015;136(3):730-739. doi:10.1002/ijc.29025

15. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2020;28(4):508-517. doi:10.1038/s41431-019-0540-0
16. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Accessed July 14, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/>
17. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Published 11 May 2020. Accessed July 14, 2021. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/?lang=en>
18. García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, et al. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2022;24(3):483-494. doi:10.1007/s12094-021-02708-4
19. Murphy C, Byrne S, Ahmed G, et al. Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients With Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc*. 2018;16(4):1559325818803042. doi:10.1177/1559325818803042
20. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;107:60-67. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.010
21. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(3):227-234. doi:10.1200/JCO.2015.63.1325
22. Takai S, Fernandez-Salguero P, Kimura S, Gonzalez FJ, Yamada K. Assignment of the Human Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene (DPYD) to Chromosome Region 1p22 by Fluorescence in Situ Hybridization. *Genomics*. 1994;24(3):613-614. doi:10.1006/geno.1994.1680
23. Yokota H, Fernandez-Salguero P, Furuya H, et al. cDNA cloning and chromosome mapping of human dihydropyrimidine dehydrogenase, an enzyme associated with 5-fluorouracil toxicity and congenital thymine uraciluria. *J Biol Chem*. 1994;269(37):23192-23196.
24. Mattison LK, Johnson MR, Diasio RB. A comparative analysis of translated dihydropyrimidine dehydrogenase cDNA; conservation of functional domains and relevance to genetic polymorphisms: *Pharmacogenetics*. 2002;12(2):133-144. doi:10.1097/00008571-200203000-00007
25. Dobritzsch D. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil. *EMBO J*. 2001;20(4):650-660. doi:10.1093/emboj/20.4.650

26. Shrestha S, Zhang C, Jerde CR, et al. Gene-Specific Variant Classifier (DPYD-Varifier) to Identify Deleterious Alleles of Dihydropyrimidine Dehydrogenase. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(4):709-718. doi:10.1002/cpt.1020
27. Turner AJ, Haidar CE, Yang W, et al. Updated DPYD HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing. *Clin Transl Sci.* 2024;17(1):e13699. doi: 10.1111/cts.13699.
28. García-González X, Kaczmarczyk B, Abarca-Zabalía J, et al. New DPYD variants causing DPD deficiency in patients treated with fluoropyrimidine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;86(1):45-54. doi:10.1007/s00280-020-04093-1
29. Tong CC, Lam CW, Lam KO, Lee VHF, Luk MY. A Novel DPYD Variant Associated With Severe Toxicity of Fluoropyrimidines: Role of Pre-emptive DPYD Genotype Screening. *Front Oncol.* 2018;8:279. doi:10.3389/fonc.2018.00279
30. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. Galli A, ed. *PLOS ONE.* 2017;12(5):e0175998. doi:10.1371/journal.pone.0175998
31. Henricks LM, Lunenburg CATC, 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
32. Lunenburg CA, van Staveren MC, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Evaluation of clinical implementation of prospective DPYD genotyping in 5-fluorouracil- or capecitabine-treated patients. *Pharmacogenomics.* 2016;17(7):721-729. doi:10.2217/pgs-2016-0013
33. Fujita K ichi, Yamamoto W, Endo S, et al. CYP2A6 and the plasma level of 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine are determinants of the pharmacokinetic variability of tegafur and 5-fluorouracil, respectively, in Japanese patients with cancer given S-1. *Cancer Sci.* 2008;99(5):1049-1054. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.00773.x
34. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2505-2515. doi:10.1038/bjc.2013.262
35. Hamzic S, Kummer D, Milesi S, et al. Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(5):796-804. doi:10.1002/cpt.641
36. Jennings BA, Loke YK, Skinner J, et al. Evaluating Predictive Pharmacogenetic Signatures of Adverse Events in Colorectal Cancer Patients Treated with Fluoropyrimidines. Hoffmann AC, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e78053. doi:10.1371/journal.pone.0078053
37. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual Fluorouracil Dose Adjustment Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Dosage: Results of a Multicenter Randomized Trial of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2099-2105. doi:10.1200/JCO.2007.13.3934

38. Fang L, Xin W, Ding H, et al. Pharmacokinetically guided algorithm of 5-fluorouracil dosing, a reliable strategy of precision chemotherapy for solid tumors: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(1). doi:10.1038/srep25913
39. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A Community-Based Multicenter Trial of Pharmacokinetically Guided 5-Fluorouracil Dosing for Personalized Colorectal Cancer Therapy. *The Oncologist.* 2014;19(9):959-965. doi:10.1634/theoncologist.2014-0132
40. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, et al. Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(2):119-126. doi:10.1016/j.clcc.2013.11.001
41. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist.* 2012;17(3):296-302. doi:10.1634/theoncologist.2011-0357
42. Grim J, Miloš H, Jaroslav C, Jiří P, Jiřina M. Kinetically Guided Neoadjuvant Chemoradiotherapy Based on 5-Fluorouracil in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(5):503-515. doi:10.1007/s40262-014-0216-4
43. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(3):447-464. doi:10.1007/s00280-016-3054-2
44. Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity – Ready for clinical practice? *Cancer Treat Rev.* 2016;50:23-34. doi:10.1016/j.ctrv.2016.08.002
45. Sistonen J, Büchel B, Froehlich TK, et al. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil:uracil ratio. *Pharmacogenomics.* 2014;15(13):1653-1666. doi:10.2217/pgs.14.126
46. de With M, Knikman J, de Man FM, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping using pretreatment uracil: a note of caution based on a large prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* Published online 9 April 2022. doi:10.1002/cpt.2608
47. Toffoli G, Innocenti F, Polesel J, et al. The Genotype for DPYD Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(4):994-1002. doi:10.1002/cpt.1257
48. Cortejoso L, García-González X, García MI, García-Alfonso P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics.* 2016;17(9):979-984. doi:10.2217/pgs-2016-0006

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/>

12. DATOS SUPLEMENTARIOS

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de DPD.

<https://seff.es/download/53/fluoropirimidina/3150/tabla-suplementaria-1-dpyd-definicion-de-alelos.xlsx>

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar la el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de DPD. Se muestran, entre otros datos, la localización de las variantes en distintos genomas de referencia, las alteraciones a nivel de transcrito y proteína y las frecuencias alélicas en distintas poblaciones.

<https://seff.es/download/53/fluoropirimidina/3152/tabla-suplementaria-2-dpyd-variantes-2.xlsx>

Tabla Suplementaria 3. Secuencias de referencia para las variantes del gen *DPYD* que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF (a) y posibles *primers* para la secuenciación de los 23 exones del gen *DPYD* mediante tecnología Sanger (b).

<https://seff.es/download/53/fluoropirimidina/3153/tabla-suplementaria-3.pdf>

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf