

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.

11 de junio de 2026, v.5.1.

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).

Maria Apellaniz-Ruiz¹, Miriam Saiz-Rodríguez², María José Herrero³, Pablo Zubiaur⁴, Alberto Borobia⁵, Gladys G. Olivera-Pasquini³, Rocío Rosas-Alonso⁶, Paula Zapata-Cobo⁷, Elena García⁸, Francisco Abad-Santos⁹, Ana M. Peiró¹⁰, Juliana Salazar¹¹, Cristina Rodríguez-Antona¹², en representación SEFF GWG* (ver lista completa en el apéndice)

¹Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed, Pamplona, España; mapellanizruiz@gmail.com

²Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Burgos, Burgos, España

³Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España

⁴Pharmamar, Departamento de Farmacología Clínica, Desarrollo Clínico, Madrid, España

⁵Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario la Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

⁶Laboratorio de Farmacogenética, Genética, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

⁷Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

⁸Laboratorio de Genética y Farmacogenética, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

⁹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; francisco.abad@salud.madrid.org

¹⁰ISABIAL, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

¹¹Laboratorio de Oncología Médica Traslacional, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España; jsalazar@santpau.cat

¹²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España

*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es

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). Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos, como son el cáncer de mama, colon, recto, estómago, esófago, páncreas, hígado, riñón, vejiga, endometrio, cérvix y ovario (1).

Las fluoropirimidinas requieren activación intracelular para ejercer sus efectos citotóxicos. 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 (**Figura 1**) (2, 3). Las fluoropirimidinas requieren activación intracelular para ejercer sus efectos citotóxicos. 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), éste a difosfato de fluorouridina (FUDP) y éste, 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 (**Figura 1**) (4, 5).

Se estima que solo el 1-3% de la dosis administrada de 5-FU se convierte en metabolitos activos, y que aproximadamente el 80% de la dosis es metabolizada en el hígado a dihidrofluorouracilo (DHFU) por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (6). Después, DHFU es metabolizado a fluoro-beta-ureidopropionato (FUPA) y luego, a fluoro-beta-alanina (FBAL) por las enzimas dihidropirimidinasa (DPYS) y beta-ureidopropionasa (UPB1), respectivamente (**Figura 1**)(6). La actividad de la DPD (codificada por el gen *DPYD*) es crucial en el catabolismo del 5-FU.

Aproximadamente el 10-40% de los pacientes que reciben un tratamiento con fluoropirimidinas desarrollan algún tipo de toxicidad grave como diarrea, mucositis, mielosupresión o síndrome mano-pie. En casos extremos, esta toxicidad puede llegar a ser mortal (7-10). Parte de la toxicidad a las fluoropirimidinas se asocia a deficiencia de la enzima DPD. Se estima que el 3%-8% de individuos caucásicos tienen una deficiencia parcial de DPD (es decir, son metabolizadores intermedios), mientras que un 0,01%-0,5% tienen una deficiencia completa de actividad de DPD (es decir, son metabolizadores lentos) (7, 11-13). Los metabolizadores intermedios y lentos para DPD, especialmente estos últimos, tienen un alto riesgo de sufrir reacciones adversas graves tras el tratamiento con fluoropirimidinas (7, 14, 15). Por otro lado, la actividad de la DPD está sujeta a una importante variabilidad interindividual asociada a variantes genéticas (5, 12, 16).

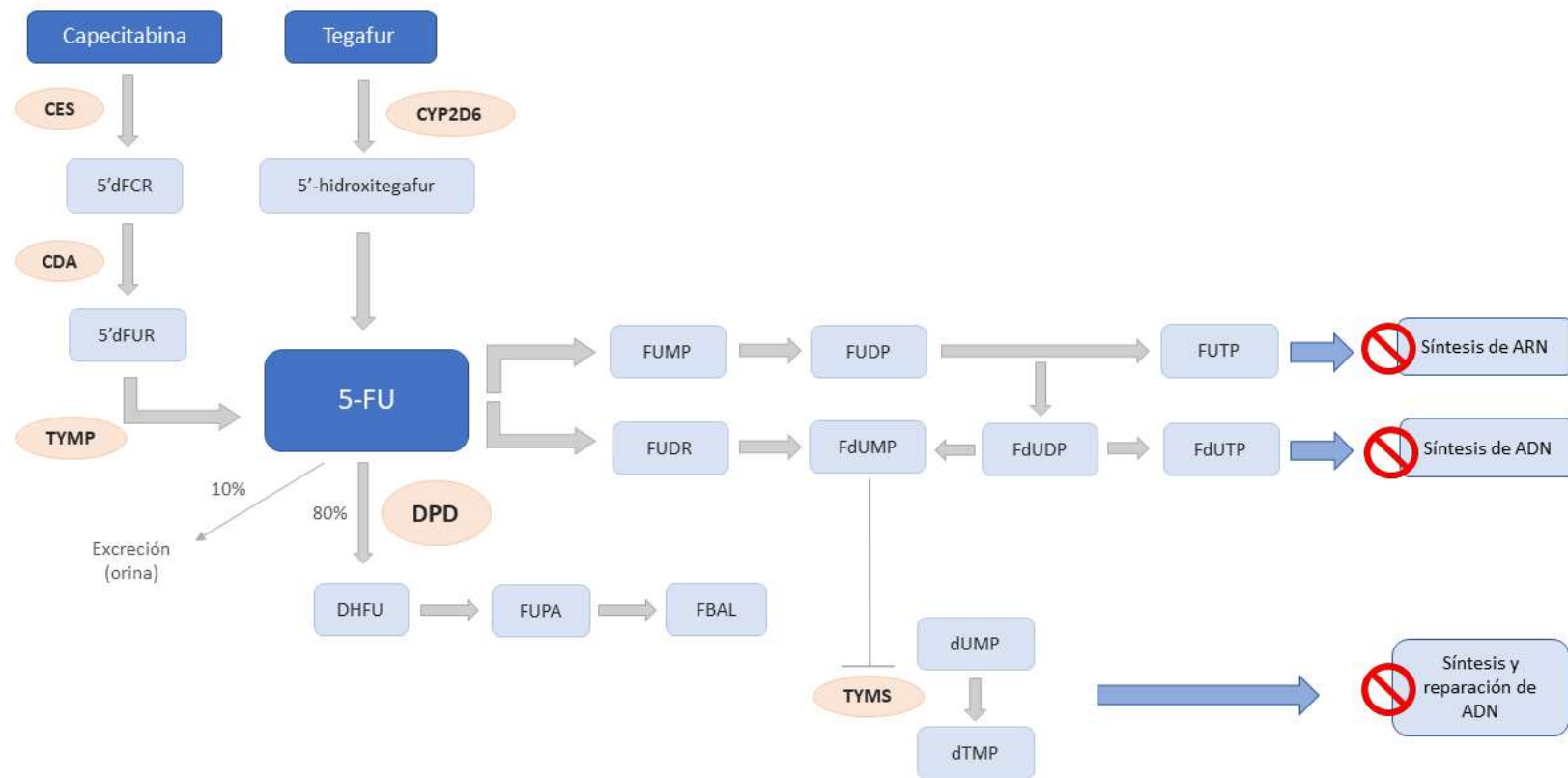


Figura 1. Representación esquemática de las rutas metabólicas de las fluoropirimidinas y sus profármacos.

Abreviaturas: CES, carboxilesterasa; CDA, citidina deaminasa; 5'dFCR, 5'-deoxi-5-fluorocitidina; 5'dFUR, 5'-deoxi-5-fluorouridina; 5-FU, 5-fluorouracilo; TYMP, 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; TYMS, timidilato sintasa.

2. Marco regulatorio

Diversas agencias y organismos reguladores han adoptado recomendaciones farmacogenéticas para las fluoropirimidinas. La asociación entre 5-FU y capecitabina con el gen *DPYD* aparece recogida en ClinPGx con el nivel de evidencia clínica más alto, nivel 1A (<https://www.clinpgx.org/gene/PA145/summaryAnnotation>). Además, varias agencias reguladoras incluyen en las fichas técnicas de los fármacos anotaciones relacionadas con la determinación de *DPYD*: en el caso del fluorouracilo aparece como test requerido por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Suiza *Swissmedic* (que además añade como test accionable, el análisis del gen *TYMS*). Asimismo, la determinación de *DPYD* se considera como test recomendado por la *Health Canada* (*Santé Canada*) (HCSC). Por último, la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency de Japón* (PMDA) lo considera test accionable.

Para la capecitabina la determinación aparece como test requerido por la FDA. A su vez, como test recomendado por la HCSC y la *European Medicines Agency* (EMA), que también recomienda el análisis, pero lo hace en las fichas técnicas de la capecitabina y el tegafur (en este caso en combinación con gimeracil/oteracil; <https://www.clinpgx.org/gene/PA145/labelAnnotation>). Finalmente, tanto la PMDA como la *Swissmedic* establecen una recomendación como test accionable. Con respecto al medicamento antifúngico flucitosina, la *Swissmedic* advierte sobre el riesgo en pacientes con deficiencia de *DPYD* si se les han administrado análogos de nucleósidos, recomendando la determinación de *DPYD*.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa al respecto, el 11 de mayo de 2020, donde recomienda el genotipificado de *DPYD*/estudio fenotípico de DPD previos a la administración de fluorouracilo, capecitabina y tegafur, así como la flucitosina (17) y actualmente recoge la información en su base de datos de biomarcadores farmacogenéticos (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>). La FDA ha actualizado recientemente las fichas técnicas de la capecitabina y el 5-FU en relación con los riesgos asociados a la deficiencia de DPD, y emitió una nota informativa destacando la importancia de discutir la deficiencia de DPD con los pacientes antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos (18).

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, el grupo de trabajo italiano formado por la asociación italiana de oncología médica (AIOM) y la sociedad italiana de farmacología, el consenso de expertos de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (16), así como el reciente consenso publicado por varias asociaciones internacionales como la *American Association for Molecular Pathology*, the *American College of Medical Genetics and Genomics*, CPIC, DPWG y la sociedad europea de farmacogenómica y terapia personalizada (ESPT), entre otras (19). Por último, contamos con literatura que avala la utilidad del genotipificado previo para el ajuste del tratamiento tanto para evitar reacciones adversas graves, que pueden resultar en la muerte del paciente, como a nivel de coste-eficacia (20, 21).

En España, el análisis genético del gen *DPYD* está incluido en la cartera común de servicios genéticos del Sistema Nacional de Salud para todos los pacientes con neoplasias malignas que sean candidatos a iniciar tratamiento con fluoropirimidinas (<https://cgen.sanidad.gob.es/#/consulta-general>). Se considera indispensable genotipificar al menos las siguientes cuatro variantes: NM_000110.3(*DPYD*):c.1905+1G>A (*2A), c.1679T>G (*13), c.2846A>T, y [c.1129-5923C>G/c.1236G>A].

3. Fármacos incluidos en la guía

- Capecitabina.
- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Tegafur.

4. Gen implicado

DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa.

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

El gen *DPYD* se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p21.3), 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) (22, 23). Además, presenta 4 dominios hierro-azufre (Fe-S) (23). 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 (24).

Se han identificado numerosas variantes genéticas en el gen *DPYD* (www.pharmvar.org/gene/DPYD). La mayoría de ellas son variantes de un solo nucleótido, pero también se han identificado deleciones parciales y completas del gen *DPYD*, así como duplicaciones. De hecho, algunas de estas variantes son altamente prevalentes en ciertas poblaciones, como la deleción del exón 4 en Finlandia (19, 25). Parte de estos cambios genéticos explican la variabilidad interindividual observada en los niveles de actividad de la enzima DPD.

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, la nomenclatura de acuerdo a HGVS de las variantes genéticas (cDNA y proteína), así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la española.

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, ii) su prevalencia en la población y iii) evidencias en guías clínicas, así como propuestas por agencias nacionales, internacionales y consorcios. 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**, al igual que las recomendaciones de la AEMPS y el portfolio del Sistema Nacional de Salud (SNS), **considera imprescindible** que para la correcta estimación del fenotipo metabólico de DPD se determinen al menos los siguientes 4 alelos en el gen *DPYD*:

- ❖ **DPYD*2A** - pérdida completa de función; AA= 0 (**c.1905+1G>A**, rs3918290).
- ❖ **DPYD*13** - pérdida completa de función; AA= 0 (**c.1679T>G**, rs55886062).
- ❖ **DPYD c.2846A>T** - función reducida; AA= 0,5 (**p.D949V**, rs67376798).
- ❖ **DPYD HapB3** - función reducida; AA= 0,5 (**c.1129-5923C>G** y **c.1236G>A**, rs75017182 y rs56038477, respectivamente).

Con respecto al haplotipo HapB3, la variante genética que causa la reducción de función de este alelo es c.1129-5923C>G (rs75017182). Esta variante tiene un desequilibrio de ligamiento muy alto con c.1236G>A (rs56038477), pero no es completo. De hecho, recientemente, se han reportado varios individuos que solo portaban c.1236G>A sin la variante c.1129-5923C>G (26). Por ello, se recomienda genotipificar la variante con impacto funcional c.1129-5923C>G, para evitar falsos positivos.

Además, en base a las evidencias disponibles en la literatura y en bases de datos como PharmVar y ClinPGx, así como el reciente consenso internacional de diferentes sociedades científicas publicado por Pratt et al. (19), el **GdT_MIA de la SEFF considera recomendable genotipificar 12 variantes adicionales** (ver **Tablas Suplementarias 1 y 2**). Algunas de estas variantes, como c.557A>G o c.868A>G, muestran frecuencias alélicas más elevadas en determinadas poblaciones (e.g. latinoamericana, africana), mostrando la importancia de tener en cuenta la población de estudio a la hora de seleccionar las variantes relevantes. Asimismo, algunas de ellas, aun siendo de baja frecuencia en la población europea no finlandesa (MAF <0,001), tienen una evidencia moderada que apoya una función reducida o de pérdida completa de función.

Por otro lado, se han identificado otros alelos asociados a un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas, aunque la evidencia en muchos casos es limitada o contradictoria. Un ejemplo es *DPYD**6 (c.2194G>A): mientras algunos estudios no han encontrado una asociación significativa con la toxicidad inducida por fluoropirimidinas ni con alteraciones en la actividad de DPD (10, 27, 28); otros, incluyendo trabajos con más de 1.000 pacientes, sí han demostrado una asociación clara (9, 29, 30). En este contexto, la guía del grupo de trabajo italiano (AIOM) recomienda una reducción de la dosis del 15% y del 30% en individuos heterocigotos y homocigotos para *DPYD**6, respectivamente (<https://www.clinpgx.org/guidelineAnnotation/PA166312801>).

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 consideradas por nuestro grupo de trabajo 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 (31-33). Además, se ha estimado que el conjunto de las variantes de *DPYD* *2A, *13 y c.2846A>T 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 = 71%, riesgo relativo =6.7, con un intervalo de confianza 95%=3.7-12.2 (34)). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un monitoreo estrecho de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento.

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**.

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 de *DPYD* (**Tabla 1**).

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

Fenotipos metabólicos 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, y en línea con lo publicado por el CPIC y el consenso de las sociedades SEFF y SEOM (16), 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 de función (AG=1,0) o de función reducida (AG=1,5) de *DPYD* reciban el 50% de la dosis inicial recomendada, seguida de escalado de la dosis en función de la tolerancia del paciente. Además, en los pacientes metabolizadores lentos (AG=0,0), el uso de fluorouracilo, capecitabina o tegafur está contraindicado y el GdT_RC recomienda utilizar fármacos alternativos. El CPIC en el caso de pacientes ML que no se puedan tratar con medicamentos alternativos, solo si tienen un AG de 0,5, 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 pacientes ML.

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

Fenotipo de DPD	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador normal (MN)	*1/*1 (AG=2,0)	Actividad normal de la DPD y riesgo normal de toxicidad por fluoropirimidina.	De acuerdo con la ficha técnica.

GdTSEFF-Recomendaciones DPYD-fluoropirimidinas

Metabolizador intermedio (MI)	*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 (ML)	*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 menor (17). En ambos casos, la monitorización de los niveles de fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico. La guía de CPIC sobre fluoropirimidinas y *DPYD* publicada en 2017 recomendaba reducir la dosis de fluoropirimidinas entre un 25 y un 50% en MI con una actividad global (AG)=1,5 (12). Sin embargo, estudios posteriores aportaron evidencia de que las pruebas farmacogenéticas combinadas con una reducción del 50% de la dosis en pacientes MI disminuyen las tasas de toxicidad hasta niveles comparables con los de metabolizadores normales (35, 36). En consecuencia, en 2018 el CPIC actualizó su guía, elevando la recomendación de reducción de dosis al 50% de la dosis inicial para todos los MI, seguida de una escalada gradual de dosis ((12), actualizaciones en <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>). El GdT_RC de la SEFF considera imprescindible el genotipificado prospectivo de al menos los cuatro alelos definidos en la sección 5.1 (*DPYD**2A, *13, c.2846A>T y *HapB3*).

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 (12). 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 (12). 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 evitarse el tratamiento con crema de fluorouracilo (14).

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 (37), *CES1* o *CDA* para capecitabina (38, 39) o *TYMP* para cualquier fluoropirimidina (40). Si se llegase a recopilar suficiente evidencia de estas asociaciones, es posible que en futuras guías farmacogenéticas para las fluoropirimidinas incluyan modelos de riesgo poligénico, en vez de en un único gen.

También es importante tener en cuenta que 5-FU y capecitabina suelen combinarse con irinotecán para tratar diversos tumores, y que para el irinotecán hay que considerar la realización del testado genético de *UGT1A1* antes de comenzar con el tratamiento (<https://seff.es/irinotecan/>).

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 mayor porcentaje de pacientes responde favorablemente a la terapia combinada con otros compuestos antineoplásicos (por ejemplo, cisplatino), y se reduce la incidencia de reacciones adversas (41). En una revisión de 2016, Lee et al. (41) incluyeron más de 25 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 $\text{mg}^*\text{h/L}$ o una concentración a las 8 h ($C_{8\text{ h}}$) de 2500-3000 $\mu\text{g/L}$ (41-44). Cuando se administra 5-FU en régimen FOLFOX6, el rango de AUC propuesto es de 20-30 $\text{mg}^*\text{h/L}$ (41, 44, 45). 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 $\text{mg}^*\text{h/L}$ o una $C_{168\text{ h}}$ de 50-100 $\mu\text{g/L}$ (43, 46). 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 $\text{mg}^*\text{h/L}$ para pacientes que muestren un metabolismo rápido y de 5,76-8,64 $\text{mg}^*\text{h/L}$ 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 $AUC_{0-48\text{ h}}$ (43, 46).

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 (47) para más información). En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, los niveles sanguíneos de uracilo utilizados para la caracterización fenotípica de la DPD deben interpretarse con precaución, ya que la función renal deteriorada puede conducir a un aumento de los niveles sanguíneos de uracilo. Además, estas pruebas no son fácilmente accesibles y, en numerosos estudios, la ratio UH2/U no se correlacionó con los niveles de 5-FU (48). 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 (49). 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, estas 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. Por ello, el beneficio de genotipificar *DPYD* para guiar la dosificación de fluoropirimidinas es conocer de antemano qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad con las dosis estándar y de esta forma, evitar dicha toxicidad mediante el ajuste de dosis.

Por otro lado, hay estudios que demuestran que el genotipificado de *DPYD*, además de ser una herramienta que disminuye la toxicidad grave, es coste-efectivo. Un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Países Bajos analizó la reducción de la toxicidad y los costes totales del tratamiento con fluoropirimidinas guiado por la determinación del alelo *DPYD**2A (35). En este estudio, se genotipificaron 1613 pacientes antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas, y se comparó la toxicidad desarrollada por estos pacientes frente a la observada en 3974 controles históricos (pacientes tratados con dosis estándar de fluoropirimidinas pero heterocigotos para el alelo *DPYD**2A). Se observó que el

riesgo de desarrollar toxicidad de grado 3 o superior disminuyó del 73% en los controles históricos al 28% en los pacientes con genotipificado previo de *DPYD**2A y ajuste de dosis. Además, la mortalidad inducida por el fármaco se redujo del 10% al 0%. Los autores concluyeron que la dosificación guiada por el genotipo *DPYD**2A permitía una adecuada exposición sistémica a las fluoropirimidinas y mejoraba significativamente la seguridad del tratamiento (35). Este estudio presenta una limitación importante, ya que solo analiza una de las principales variantes del gen *DPYD*. No obstante, aunque la diferencia es pequeña, el genotipificado preventivo mostró un ahorro económico al evaluar el coste total promedio del tratamiento por paciente, siendo menor en los pacientes con genotipado preventivo (2772€) en comparación con el grupo control (2817€).

En un estudio posterior del mismo grupo, analizaron las variantes *DPYD**2A, *13 y c.1236G>A en 1103 pacientes, y confirmaron que la individualización de la dosis de fluoropirimidinas guiada por el genotipo de *DPYD* mejoraba la seguridad del paciente y permitía ahorrar costes, o al menos era neutral, pero en ningún caso suponía 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 el coste de la genotipificación anticipada de todos los pacientes tratados durante 3 años (N = 134). De ellos, el 23% (N = 30) desarrolló toxicidad, y de estos, el 17% (N = 5) tenían alguna variante genética en *DPYD*. Los autores calcularon un coste total de 232061€ relacionado con la hospitalización por toxicidad de estos cinco pacientes, con una media de 46412€ por paciente. Estimando un precio de 177 € por cada test farmacogenético, el coste de realizar estas determinaciones de forma prospectiva a los 134 pacientes hubiera sido de 23718 €. Es decir, el genotipificado anticipado de *DPYD* hubiera supuesto un gran ahorro. Y es que el coste del ingreso hospitalario debido a una toxicidad grave por quimioterapia resulta significativamente mayor que el del genotipificado anticipado de *DPYD* para cada paciente que inicia el tratamiento con fluoropirimidinas (20). Un estudio italiano (50) realizó el testado retrospectivo de todas las variantes del estudio anterior más *UGT1A1**28 (relacionada con irinotecán) en 550 pacientes con cáncer colorrectal tratados con un régimen de quimioterapia basado en fluoropirimidinas. Al comparar los costes ocasionados por la toxicidad y hospitalización en los pacientes con alguna variante de riesgo en *DPYD* frente a los pacientes sin ninguna variante, concluyeron que los costes derivados fueron mayores en aquellos pacientes portadores de variantes en *DPYD* (2972€) frente a los pacientes sin variantes en *DPYD* (825€). 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 (51).

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%. 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*.

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* c.2846A>T (rs67376798), *DPYD* HapB3 (rs75017182). Además, desde los GdT de la SEFF se recomienda obtener el genotipo de 12 variantes genéticas adicionales en *DPYD*. Y es que la genotipificación previa de *DPYD* permite clasificar a los individuos como MN, MI o ML. De forma que 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 ML, 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, permitiendo evitar una toxicidad temprana que puede llegar a ser letal y el deterioro de la calidad de vida condicionada por la toxicidad. Además, se ha demostrado que esta determinación es coste-efectiva, por lo que permite disminuir el gasto sanitario derivado de la hospitalización por toxicidad severa. No obstante, no todos los casos de toxicidad grave se identifican mediante la determinación de las variantes genéticas recomendadas arriba. Esto resalta la necesidad de investigar el papel de otras variantes tanto en *DPYD* como en otros genes, así como determinar aquellas técnicas más adecuadas para su determinación y sobre otros factores que influyen en la toxicidad por fluoropirimidinas. Por otro lado, 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 de *DPYD* por el uso de 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, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds. *Nature*. 1957;179(4561):663-6.
2. 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 research*. 2002;62(8):2313-7.
3. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, 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. *European Journal of Cancer*. 1998;34(8):1274-81.
4. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clinical Pharmacokinetics*. 1989;16(4):215-37.
5. Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary. Pharmacogenetics and Genomics. 2011;21(4):237-42.
6. van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(12):4363-7.
7. 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. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10.
8. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1639-50.
9. Boige V, Vincent M, Alexandre P, Tejpar S, Landolfi S, Le Malicot K, et al. <i>DPYD</i> Genotyping to Predict Adverse Events Following Treatment With Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncology*. 2016;2(5):655-.
10. 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. *International journal of cancer*. 2015;136(3):730-9.

11. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene as a Major Predictor of Severe 5-Fluorouracil Toxicity. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1321-36.
12. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;103(2):210-6.
13. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating DPYD Genotype into DPD Phenotype: Using the DPYD Gene Activity Score. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1275-84.
14. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28(4):508-17.
15. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. *Medical Genetics Summaries [Internet]*2012.
16. García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, Salazar J, Páez D, Borobia AM, 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. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(3):483-94.
17. Agencia Española del Medicamento y Productos S. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. 2020.
18. FDA. Safety announcement: FDA highlights importance of DPD deficiency discussions with patients prior to capecitabine or 5FU treatment. 2025.
19. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. DPYD Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, 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, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogene Variation Consortium. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2024;26(10):851-63.

20. Murphy C, Byrne S, Ahmed G, Kenny A, Gallagher J, Harvey H, et al. Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients With Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience. *Dose-Response*. 2018;16(4).
21. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *European Journal of Cancer*. 2019;107:60-7.
22. Yokota H, Fernandez-Salguero P, Furuya H, Lin K, McBride OW, Podschun B, et al. cDNA cloning and chromosome mapping of human dihydropyrimidine dehydrogenase, an enzyme associated with 5-fluorouracil toxicity and congenital thymine uraciluria. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(37):23192-6.
23. 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):133-44.
24. Dobritzsch D. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil. *The EMBO Journal*. 2001;20(4):650-60.
25. Saarenheimo J, Wahid N, Eigeliene N, Ravi R, Salomons GS, Ojeda MF, et al. Preemptive screening of DPYD as part of clinical practice: high prevalence of a novel exon 4 deletion in the Finnish population. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2021;87(5):657-63.
26. Turner AJ, Haidar CE, Yang W, Boone EC, Offer SM, Empey PE, et al. Updated DPYD HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing. *Clinical and Translational Science*. 2024;17(1).
27. Rosmarin D, Palles C, Church D, Domingo E, Jones A, Johnstone E, et al. Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1031-9.
28. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2131-8.
29. Del Re M, Cinieri S, Michelucci A, Salvadori S, Loupakis F, Schirripa 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. *The pharmacogenomics journal*. 2019;19(6):556-63.

30. Kim W, Cho Y-A, Kim D-C, Lee K-E. Elevated Risk of Fluoropyrimidine-Associated Toxicity in European Patients with DPYD Genetic Polymorphism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(2).
31. García-González X, Kaczmarczyk B, Abarca-Zabalía J, Thomas F, García-Alfonso P, Robles L, et al. New DPYD variants causing DPD deficiency in patients treated with fluoropyrimidine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2020;86(1):45-54.
32. Tong CC, Lam CW, Lam KO, Lee VHF, Luk M-Y. A Novel DPYD Variant Associated With Severe Toxicity of Fluoropyrimidines: Role of Pre-emptive DPYD Genotype Screening. *Frontiers in Oncology*. 2018;8.
33. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, López-Fernández LA, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Abad-Santos F, et al. Clinical Relevance of Novel Polymorphisms in the Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD) Gene in Patients with Severe Fluoropyrimidine Toxicity: A Spanish Case-Control Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(12).
34. Etienne-Grimaldi M-C, Boyer J-C, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0175998-e.
35. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(3):227-34.
36. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1459-67.
37. Fujita Ki, Yamamoto W, Endo S, Endo H, Nagashima F, Ichikawa W, 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 Science*. 2008;99(5):1049-54.
38. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *British Journal of Cancer*. 2013;108(12):2505-15.
39. Hamzic S, Kummer D, Milesi S, Mueller D, Joerger M, Aebi S, et al. Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;102(5):796-804.

40. Jennings BA, Loke YK, Skinner J, Keane M, Chu GS, Turner R, et al. Evaluating Predictive Pharmacogenetic Signatures of Adverse Events in Colorectal Cancer Patients Treated with Fluoropyrimidines. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e78053-e.
41. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;78(3):447-64.
42. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2099-105.
43. Fang L, Xin W, Ding H, Zhang Y, Zhong L, Luo H, et al. Pharmacokinetically guided algorithm of 5-fluorouracil dosing, a reliable strategy of precision chemotherapy for solid tumors: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016;6(1):25913-.
44. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, 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. *Clinical Colorectal Cancer*. 2014;13(2):119-26.
45. 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.
46. 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. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54(5):503-15.
47. 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 Treatment Reviews*. 2016;50:23-34.
48. Sistonen J, Büchel B, Froehlich TK, Kummer D, Fontana S, Joerger M, et al. Predicting 5-Fluorouracil Toxicity: DPD Genotype and 5,6-Dihydrouracil: Uracil Ratio. *Pharmacogenomics*. 2014;15(13):1653-66.
49. de With M, Knikman J, de Man FM, Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Phenotyping Using Pretreatment Uracil: A Note of Caution Based on a Large Prospective Clinical Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;112(1):62-8.

50. Toffoli G, Innocenti F, Polesel J, De Mattia E, Sartor F, Dalle Fratte C, et al. The Genotype for DPYD Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(4):994-1002.
51. 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):979-84.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

ClinPGx: <https://www.clinpgx.org/gene/PA145>

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

CPIC: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

12. DATOS SUPLEMENTARIOS

Las tablas suplementarias 1, 2 y 3 se encuentran accesibles en <https://seff.es/fluoropirimidinas/> :

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.

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de DPD.

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).

Los siguientes documentos se encuentran accesibles en <https://seff.es/documentos-comunes/>.

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

13. Cambios realizados con respecto a versiones anteriores:

Junio 2026, versión 5.1:

En el apartado **2. Marco regulatorio** se actualizan los datos de las anotaciones de las fichas técnicas de las agencias estadounidense FDA, canadiense HCSC, japonesa PMDA y suiza *Swissmedic*. De esta última agencia además se añade la recomendación para el medicamento antifúngico flucitosina. Se incluye el grupo italiano de trabajo en el párrafo de guías de implementación clínica, se incluyen varios links a ClinPGx y se menciona la inclusión en la cartera común de servicios genéticos del Sistema Nacional de Salud.

En el apartado **4. Gen implicado** se modifica la localización del gen *DPYD* a 1p21.3.

En el apartado **5. Genotipificado de DPYD** se modifica el texto y las **tablas suplementarias 1, 2 y 3** para incluir nuevos alelos recomendados tras la publicación del artículo consenso de Pratt *et al.* (PMID:39032821). También, se ha añadido un nuevo párrafo para recalcar la existencia de otros alelos asociados a un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas, aunque la evidencia todavía es limitada o contradictoria (p.ej. *DPYD**6 c.2194G>A).

En el apartado **7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de DPYD** se ha corregido una errata en el año de la guía CPIC y su actualización en 2018. Se ha incluido un párrafo para llamar la atención sobre las terapias combinadas de fluoropirimidinas con irinotecan, ya que para este último es esencial realizar testado genético de *UGT1A1* antes de comenzar con el tratamiento.

En el apartado **9. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de DPYD** se han corregido erratas en las referencias bibliográficas.

En el apartado **10. Conclusiones** se ha actualizado la frase donde se mencionan las variantes genéticas de *DPYD* que se recomiendan testar.

En el apartado **11. Referencias** se eliminan duplicados y se corrigen referencias.

En la **Tabla Suplementaria 2**, se actualizan las frecuencias alélicas de las variantes siguiendo gnomAD v4.1.0.

14. APÉNDICE A

Listado de autores de la **SEFF Guidelines Working Group (SEFF GWG)** en orden alfabético por apellido:

https://seff.es/download/73/miembros-seff-gwg/4086/apendice-seff-gwg_fase-i_2026-05-11.pdf