

IMPORTANCIA CLÍNICA Y FARMACOGENÉTICA DEL GEN DPYD EN EL TRATAMIENTO DE FLUOROPYRIMIDINAS EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

Clinical and pharmacogenetic importance of the DPYD gene in the treatment of fluoropyrimidines in clinical oncology

 Juan Sebastian Loza Chiriboga ⁽¹⁾ *
juansebaslozascience@gmail.com

 Alexander José Espinoza Morante ⁽³⁾
alex_espinoza_5@hotmail.com

 Dennys Rodrigo Lopez Chavez ⁽⁵⁾
dennysrodrigolopez@gmail.com

 Valeria Alexandra Riera Sampedro ⁽²⁾
valeriariera70@gmail.com

 Michael Gustavo Miranda Coello ⁽⁴⁾
md.gustavo25@gmail.com

 David Santiago Narváez Molina ⁽⁶⁾
davidlio08032007@gmail.com

⁽¹⁾ MUniversidad Internacional de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Bioinformática. Valencia, España.

⁽²⁾ Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

⁽³⁾ Médico General, Clínica Guayaquil, Quevedo, Los Ríos, Ecuador.

⁽⁴⁾ Médico General, Clínica Los Pinos - Hospital General, Quito, Pichincha, Ecuador.

⁽⁵⁾ Odontólogo General, Investigador independiente, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

⁽⁶⁾ Médico General, Investigador independiente, Cuenca, Azuay, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Correo electrónico: juansebaslozascience@gmail.com / Teléfono: +593 98 428 3781

RESUMEN

Introducción: Las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo/capecitabina) son quimioterápicos fundamentales en oncología. La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen DPYD, metaboliza el 80-85% del fármaco. Variantes en DPYD reducen la actividad enzimática, llevando a la acumulación tóxica del fármaco, con toxicidad grave (10-40% de pacientes) y desenlaces fatales en el 1%. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia científica actual sobre la relevancia clínica del genotipado del gen DPYD para optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento quimioterapéutico. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo principios PRISMA. Se buscó en PharmGKB, PubMed y ScienceDirect usando términos como "fluorouracilo", "capecitabina", "farmacogenética", "DPYD". Se incluyeron artículos en inglés y español, de acceso abierto, entre 2020-2025. Se excluyeron cartas, resúmenes y publicaciones de pago. **Resultados:** Se identificaron cuatro variantes críticas (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) asociadas a un riesgo elevado de neutropenia, mucositis, diarrea severa y riesgo de mortalidad. El genotipado preventivo permite clasificar a los pacientes según su fenotipo metabólico y ajustar la dosis inicial entre un 25% y 50%. **Discusión:** La implementación del genotipado de DPYD reduce de manera efectiva la incidencia de toxicidad grave, mejorando el perfil de seguridad. Sin embargo, su adopción clínica es desigual, con limitaciones importantes en países en desarrollo debido a la falta de infraestructura, conocimiento y políticas de farmacogenómica. **Conclusiones:** La farmacogenética de DPYD es crucial para la seguridad en el uso de fluoropirimidinas, la genotipificación de variantes clave y el ajuste de dosis previenen toxicidades graves.

Palabras claves: *fluorouracilo, capecitabina, farmacogenética, quimioterapia*

ABSTRACT

Introduction: Fluoropyrimidines (5-fluorouracil/capecitabine) are fundamental chemotherapeutic agents in oncology. The dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme, encoded by the DPYD gene, metabolizes 80–85% of the drug. Variants in DPYD reduce enzymatic activity, leading to toxic drug accumulation, severe toxicity (occurring in 10–40% of patients), and fatal outcomes in 1% of cases. **Objective:** To summarise the current scientific evidence on the clinical relevance of DPYD genotyping, with a view to optimising the safety and efficacy of chemotherapeutic treatment. **Methodology:** A literature review was conducted in accordance with PRISMA principles. Databases including PharmGKB, PubMed, and ScienceDirect were searched using terms such as "fluorouracil," "capecitabine," "pharmacogenetics," and "DPYD." The study incorporated open-access articles in English and Spanish published between 2020 and 2025. Please note that letters to the editor, abstracts and paywalled publications were excluded from the study. **Results:** Four critical variants were identified (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, and c.1236G>A/HapB3) associated with an increased risk of neutropenia, mucositis, severe diarrhea, and mortality. Preventive genotyping allows for patient classification based on metabolic phenotype and initial dose adjustments ranging from 25% to 50%. **Discussion:** The implementation of DPYD genotyping has been shown to effectively reduce the incidence of severe toxicity, thereby improving the safety profile. However, its clinical adoption remains inconsistent, with significant limitations in developing countries due to a lack of specialised infrastructure, clinical awareness, and pharmacogenomic policies. **Conclusions:** DPYD pharmacogenetics is crucial for the safety of fluoropyrimidine use; genotyping of key variants and dose adjustment prevent serious toxicities.

Keywords: *fluorouracil, capecitabine, pharmacogenetics, chemotherapy*

1. Introducción

Desde la introducción de la quimioterapia como manejo de múltiples enfermedades oncológicas alrededor de la década de los 40, se ha estudiado diversos medicamentos así como sus aspectos positivos y desventajas (1), destacando en este grupo farmacológico las fluoropirimidinas y entre ellas 5-fluorouracilo (5-FU) con su profármaco la capecitabina, considerado uno de los pilares en el tratamiento de múltiples tipos de patologías oncológicas a nivel global que abarca desde alteraciones colorrectales, mama, gástrico, de páncreas hasta de cabeza y cuello (2). Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la timidilato sintetasa y la incorporación errónea de metabolitos en el ADN y ARN, lo que acarrea la apoptosis de las células tumorales. No obstante, el régimen terapéutico y su toxicidad ha motivado el creciente interés en la farmacogenética aplicada a la oncología (3-4).

Cerca del 80–85% del 5-FU administrado se metaboliza en el hígado mediante la acción de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), considerada la principal vía de degradación y detoxificación de las fluoropirimidinas. Esta enzima regula cuanto fármaco se degrada y cuánto permanece activo en el sistema, cuando existen alteraciones genéticas reducen la actividad de la DPD y el cuerpo acumula 5-FU e incluso desencadena toxicidades mortales, este fenómeno ocurre entre 10% - 40% de los pacientes tratados y alrededor del 1% puede sufrir desenlaces fatales (5-6).

La causa más importante son las variantes genéticas patogénicas del gen DPYD, entre las más relevantes se encuentran c.1905+1G>A (DPYD 2A), c.1679T>G, c.2846A>T y finalmente c.1236G>A/HapB3 (5). Estudios poblacionales recientes revelan que entre el 5–8% de la población porta alguna variante con pérdida o reducción funcional y cerca del 50% de los portadores desarrollan toxicidad grave si reciben las dosis convencionales (7).

Ante esta evidencia, instituciones internacionales han realizado guías clínicas a los profesionales de salud, como el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) que propone una clasificación para el ajuste de dosis basada en la puntuación de actividad DPYD (DPYD-AS), que permite clasificar al paciente como metabolizador normal, intermedio o lento, orientando la dosis inicial o la contraindicación del tratamiento según el fenotipo (8). El Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) y la European Medicines

Agency (EMA) coinciden en la importancia de llevar a cabo pruebas de DPYD antes de administrar fluoropirimidinas, especificando que esta alternativa disminuye de manera significativa el riesgo de toxicidad grave y mejora el perfil de seguridad terapéutica (9,10).

Ante este panorama, surge la necesidad de sintetizar la evidencia actual bajo la siguiente pregunta de investigación estructurada mediante la estrategia PICO: En pacientes con patologías oncológicas candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas, ¿la implementación del genotipo preventivo de las variantes críticas del gen DPYD, en comparación con el régimen de dosificación estándar sin cribado previo, reduce significativamente la incidencia de toxicidad severa y optimiza la seguridad clínica?

La presente revisión aborda la brecha existente entre las recomendaciones internacionales de guías clínicas y la variabilidad en la práctica oncológica local. A pesar de la evidencia robusta, la transición hacia una medicina de precisión en el uso de fluoropirimidinas sigue siendo limitada en entornos de recursos moderados, por lo que este estudio justifica la necesidad de estandarizar el cribado farmacogenético para evitar desenlaces fatales prevenibles.

2. Metodología

2.1 Criterios de elegibilidad

Se realizó una revisión bibliográfica enfocada en la búsqueda de información actual sobre la importancia clínica y farmacogenética del gen DPYD en el tratamiento de fluoropirimidinas en oncología clínica. Se seleccionaron aquellos artículos o fuentes de información que describieron las características y definiciones sobre farmacogenética del gen DPYD y su importancia clínica oncológica vinculadas a las fluoropirimidinas. Se incluyeron artículos publicados entre el año 2020 y 2025, en idioma inglés o español y de libre acceso. Se excluyeron publicaciones antes del 2020, que no abarquen el tema de farmacogenética del gen DPYD en el tratamiento de fluoropirimidinas, aquellos que sean cartas al editor, resúmenes y opiniones, y que sean de pago.

2.2 Fuentes de información

Para la presente revisión se realizó una búsqueda detallada en las siguientes bases de datos:

PharmGKB, PubMed y ScienceDirect. Además se recolectó información de revistas como BMC Genomics, BMC Bioinformatics, Nature y PLOS Computational Biology.

2.3 Estrategia de búsqueda

Si bien no es una revisión sistemática, se utilizó la guía PRISMA 2020 para discriminar los artículos según los criterios de inclusión definidos. Para la búsqueda de información se utilizaron palabras clave tales como: fluorouracilo, capecitabina, farmacogenética, quimioterapia, las cuáles fueron citadas en las bases de datos anteriormente expuestas, mediante el uso de operadores booleanos.

Identificación de estudios vía bases de datos y registros:

- **Registros Identificados de:**
 - PubMed (n= 68)
 - ScienceDirect (n=45)
 - PharmGKB (n=29)
 - **Total de registros iniciales (n=142)**
- **Registros eliminados antes del cribado:**
 - **Registros duplicados eliminados (n=47)**
 - **Registros destinados a cribado (n=95)**

Cribado (Screening):

- **Registros cribados por título y resumen (n=95)**
- **Registros excluidos (n=55)**
 - Motivos: No relacionados con toxicidad clínica, estudios preclínicos/ animales, o idiomas distintos al inglés/español.
- **Informes buscados para recuperación (n=40)**
- **Informes no recuperados (n=0)**

Elegibilidad:

- **Informes evaluados para elegibilidad - texto completo (n=40)**
- **Informes excluidos (n=3)**
 - Motivos: Reportes de casos aislados con variantes no estandarizadas (n=1), estudios con datos estadísticos incompletos (n=2).

Inclusión:

- **Estudios totales incluidos en la revisión (n=37)**
 - Síntesis cualitativa (n=37)
 - Síntesis cuantitativa/ comparativa (n=12 estudios con datos de cohorte robustos)

A continuación, en el gráfico 1 se resume la siguiente información:

2.4 Proceso de extracción de datos

Primeramente, a partir de los algoritmos de búsqueda se obtuvieron múltiples artículos de los cuales se les aplicó tres filtros (año, libre acceso y artículo de investigación). Se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión, es decir como tema principal tenían la importancia clínica y farmacogenética del gen DPYD en el tratamiento de fluoropirimidinas en oncología clínica. Posteriormente, se utilizaron tablas de Excel donde se analizaron los artículos seleccionados y se identificaron diferentes aspectos como los objetivos y resultados

2.5 Consideraciones éticas

En el presente estudio no se realizaron toma de muestras en seres humanos, sin embargo, se llevó un proceso automatizado y transparente para seleccionar y utilizar la bibliografía de interés.

2.6 Limitaciones

La mayoría de estudios y publicaciones sobre la farmacogenética del gen DPYD en el tratamiento de fluoropirimidinas es publicado a partir de 2020, por lo que limitó a la búsqueda más antigua de bibliografía, por otro lado, una limitación relevante (motivo que llevó a hacer el presente trabajo) es la falta de información sobre la farmacogenética del gen DPYD aplicados a la oncología clínica, por lo que se limitó a utilizar los que actualmente existen.

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de cohortes y casos -controles, y el JBI Critical Appraisal Checklist para revisiones sistemáticas. Dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo, considerando la selección de participantes, la comparabilidad y la medición del resultado (toxicidad). Solo se incluyeron estudios con una puntuación mayor o igual de 6/9 en la escala NOS para asegurar la validez de las conclusiones.

3. Resultados

La farmacogenética del gen DPYD y el tratamiento con fluoropirimidinas en oncología clínica reveló cuán importante es la detección de polimorfismos

específicos para la prevención de toxicidad grave, motivo por el cual los estudios analizados enfatizan la necesidad de implementar una amplia gama de pruebas genéticas pre-terapéuticas con la finalidad de brindar seguridad y eficacia de estos agentes quimioterapéuticos(11).

Definición del DPYD (dihidropirimidina deshidrogenasa)

El gen DPYD (dihidropirimidina deshidrogenasa) se encarga de codificar una enzima importante en el metabolismo de las fluoropirimidinas, fármacos quimioterapéuticos ampliamente utilizados en el tratamiento de cáncer, tales como: colorrectales, de mama, gástricos, de cabeza y cuello. El DPD es una enzima responsable de inactivar más del 80% de una dosis administrada de fluoropirimidinas por medio de una vía catabólica, por lo cual diferencias en la actividad de DPD puede alterar drásticamente la concentración de un fármaco en el cuerpo, obteniendo resultados clínicos muy variables. Por ejemplo, una actividad reducida de DPD conlleva a que el fármaco permanezca más tiempo y en concentraciones altas en el organismo, aumentando el riesgo de toxicidad (11-12).

Relevancia clínica de las variantes del gen DPYD

Las cuatro variantes: c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3, c.1679T>G, c.1905+1G>A, han sido consideradas como factores de riesgo de forma independiente en el desarrollo de efectos adversos, una revisión sistemática demostró que existe un mayor riesgo de toxicidad en los portadores de estas variantes con la posibilidad de desarrollar efectos adversos graves como diarrea, mucositis y neutropenia (13-14).

Primera variante: c.2846A>T

La variante cuenta con un solo nucleótido y una ubicación genética en 1p21.3, se encuentra codificada en el gen DPYD que pertenece al cromosoma 1, el mismo que tiene como función codificar la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa), especialmente durante el metabolismo de las fluoropirimidinas, las cuáles son usadas en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, sea como monoterapia o en terapia combinada, cabe destacar que esta variante resulta de la sustitución del aminoácido de asparagina por valina en la posición 949 de la proteína DPD, provocando que la actividad de la enzima DPD disminuya y acarreando consigo efectos tóxicos (15-17).

Esta variante c.2846A > T (rs67376798) se correlaciona con un riesgo relativo de 3,02 veces mayor de toxicidad moderada a grave inducida por fluoropirimidinas, ya que afecta el sitio de unión al sustrato de la enzima y se asocia con toxicidad en pacientes que reciben 5-FU (18-19)

Para aquellos pacientes que son portadores heterocigóticos de c.2846A>T se recomienda la reducción de la dosis inicial de fluoropirimidinas de al menos un 50%, debido al metabolismo lento, seguido de un ajuste de dosis individualizado más monitorización del metabolismo del fármaco. Además, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) recomienda genotipar estas variantes antes de comenzar el tratamiento (20-22).

Segunda variante: c.1236G>A/HapB3

Está localizada en el gen DPYD, ubicada en el cromosoma 1:97573863 (cadena delantera), el cual codifica la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que interviene en el metabolismo de las fluoropirimidinas, medicamento quimioterapéutico usado en el tratamiento de enfermedades oncológicas (23-24).

Esta variante no altera la secuencia de aminoácidos de la proteína DPD y ha sido utilizada como un marcador indirecto del haplotipo B3 (HapB3), sin embargo, presenta la variante intrónica profunda c.1129-5923C>G (rs75017182), la cual se asocia a HapB3 y provoca la reducción de la función enzimática y mediante un metabolismo intermedio genera un riesgo significativamente alto de toxicidad (24)

Cabe destacar que en estudios reciente se han identificado individuos que portan la variante marcadora c.1236G>A pero no la variante causal, generando falsos positivos al momento de genotipar y llevando a reducciones de dosis innecesarias que podrían comprometer la eficacia del tratamiento, por lo cual se sugiere el genotipado directo de la variante funcional c.1129-5923C>G y la titulación individualizada del medicamento (5-14-24).

Tercera variante: c.1679T>G

La variante c.1679T>G es una sustitución de un nucleótido de timina (T) por uno de guanina (G) en la posición 1679 del gen DPYD. Esta variación genética resulta en un cambio de aminoácido de isoleucina a serina en la posición 560 de la proteína DPD (5-25). Esta variante es un predictor

clínicamente relevante de la toxicidad asociada a las fluoropirimidinas, una clase de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (5-7-26).

La detección de esta variante permite clasificar a los pacientes como metabolizadores intermedios. Para estos pacientes, se recomienda una reducción inicial de la dosis del fármaco, seguida de un ajuste basado en la tolerancia y la aparición de toxicidad (25-28).

Cuarta variante: c.1905+1G>A

Es una mutación que se encuentra en un sitio importante de empalme (splice site) del gen DPYD. Se produce por el cambio de una guanina (G) por una adenina (A) en la primera posición del intrón 14, esto provoca un cambio en el proceso de corte y empalme del ARN mensajero. Esta mutación hace que no exista el exón 14 en el transcrito final, lo cual genera una proteína DPD alterada y no funcional razón por la cual es catalogada como una variante de no función (27-29-30).

Debido a que la enzima DPD es esencial en el metabolismo de las fluoropirimidinas, medicamentos esenciales para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, los pacientes portadores de la variante con una copia del alelo mutado tienen una actividad reducida de esta enzima lo cual disminuye la capacidad de metabolizar y eliminar este tipo de fármacos, provocando la acumulación de metabolitos tóxicos. Clínicamente esto representa un riesgo elevado de toxicidad severa o fatal tras la administración de dosis normales de fluoropirimidinas que pueden provocar manifestaciones clínicas como: "neutropenia severa, mucositis, diarrea grave y eritrodisestesia palmoplantar" (14-31-32).

Las guías recomiendan la reducción del 50% de la dosis de fluoropirimidinas y se ha evidenciado que esto disminuye la frecuencia de toxicidad severa a un 31%. Sin embargo, se recomienda la monitorización de la toxicidad, ya que algunos pacientes pueden requerir ajustes adicionales de la dosis (4-21-33).

Manifestaciones clínicas según la variante

Las fluoropirimidinas utilizadas para el tratamiento de tumores sólidos pueden provocar entre el 10-40% de las toxicidades graves debidos a las variantes en el gen DPYD de los pacientes que los utilizan (34).

La variante c.2846A>T (rs67376798) presenta algunas manifestaciones clínicas en paciente portadores de la misma un mayor riesgo de neutropenia, mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea, infecciones (4-35).

La variante c.1679T>G produce manifestaciones clínicas tales como mucositis, diarrea severa, neutropenia profunda, infecciones graves, mayor toxicidad hematológica y muerte (28-35).

La variante c.1905+1G>A presenta manifestaciones clínicas similares a c.1679T>G que son las siguientes: diarrea, mucositis, neutropenia severa, trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal grave y riesgo de muerte (4).

Por último las principales manifestaciones clínicas de la variante c.1236G>A/HapB3 incluyen principalmente "mucositis, diarrea, neutropenia y eritrodisestesia palmoplantar" (4-28-35).

A continuación, en la tabla 1 se resume la siguiente información:

Impacto clínico de la implementación del genotipado y ajuste de la dosis

En los últimos años dentro de la práctica clínica oncológica, el genotipado del gen DPYD ha demostrado mucha importancia especialmente antes del inicio de terapias con fluoropirimidinas, siendo el principal objetivo de esta implementación la reducción significativa de las toxicidades graves. En varios estudios se ha demostrado que la incidencia de toxicidad grave es mayor en portadores de algunas de las variantes de interés en comparación con los no portadores, lo cual pone en evidencia el beneficio directo de la reducción de las dosis de forma individualizada especialmente en los pacientes portadores de alguna variante (7).

En el caso de las variantes de alto riesgo como son c.1905+1G>A, c.1679T>G que se caracterizan por presentar una pérdida casi completa de la actividad enzimática se recomienda una reducción de la dosis inicial fluoropirimidinas de al menos el 50% según guías como la del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica y consenso de sociedades científicas como la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Por otro lado, en el caso de las variantes de acción reducida c.2846A>T, c.1236G>A es necesaria una reducción del 25-50% de las dosis para disminuir el riesgo de toxicidad resaltando la

importancia del seguimiento clínico para ajustar las dosis en pro de conseguir mejores respuestas evitando efectos graves. A continuación, en la tabla 2 se resume la siguiente información (36-37)

Es preciso incorporar una tabla que resuma los estudios que fueron incluidos, por lo cuál se procede a detallar lo siguiente:

El análisis de la evidencia publicada entre 2023 y 2025 revela una tendencia clara hacia la consolidación del genotipado de DPYD como una intervención de alto costo-efectividad. Los estudios de implementación en entornos reales, como los de Bignucolo et al. (2023) y Lau et al. (2023), demuestran que el ajuste de dosis preventivo no solo reduce la incidencia de efectos adversos graves en más del 60%, sino que elimina virtualmente el riesgo de desenlaces fatales asociados a las variantes c.1905+1G>A y c.1679T>G. Asimismo, la síntesis de evidencia de Otero-Torres et al. (2025) subraya que la medicina de precisión aplicada a las fluoropirimidinas ya no es una opción teórica, sino un requisito de seguridad clínica que optimiza los recursos hospitalarios al evitar complicaciones evitables de alto costo. Además es importante mencionar que el 48,6% de la bibliografía utilizada para el desarrollo de esta revisión bibliográfica pertenece a los últimos 3 años (2023-2025)

4. Discusión

Las cuatro variantes relevantes de Dihidropirimidina deshidrogenasa son: c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3. La primera es la más relevante y de mayor impacto clínico, ya que se asocia a toxicidad severa y mortalidad. CPIC recomienda que ante la presencia de esta variante se contraindica absolutamente el uso de fluoropirimidinas debido a la deficiencia completa de DPD (30)

Entre el 10% y 40% de individuos tratados con fluoropirimidinas desarrollan toxicidad grave (grado 3 en adelante), cuyos síntomas incluyen diarrea grave, vómitos, mucositis, estomatitis, neuropatía o síndrome mano-pie, también conocido como eritrodisestesia palmoplantar. En el 1% de los pacientes la toxicidad puede ser mortal. (3)

La detección del genotipado de variantes de DPYD a partir de medicina de precisión mejoran la atención de pacientes candidatos a fluoropirimidinas. En el estudio de Zamora et al.

en una muestra de 349 encontraron que el 6.3% eran portadores de al menos un polimorfismo de DPYD, siendo el más frecuente c.1236G>A/HapB3 identificado en el 3.7% de la muestra. El efecto difirió en los portadores según la dosis inicial, los que iniciaron con la dosis estándar, el 42.9% tuvieron toxicidad grado 3 o superior, mientras que los que iniciaron con dosis reducidas, el 16.6% tuvieron toxicidad igual o mayor a grado 3 (7).

La guía del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) establece prácticas de referencia sobre la interpretación de resultados de genotipado de DPYD y dosificación a partir de la actividad de las variantes específicas de DPYD. La puntuación de la actividad de DPYD depende del fenotipo, siendo metabolizador normal, intermedio y lento. (8)

Por otro lado, la guía DPWG (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*) para el manejo de la interacción gen-fármaco entre DPYD y fluoropirimidinas presenta una serie de pasos críticos para la implementación de directrices farmacogenéticas, entre las que se encuentran: la elaboración de recomendaciones clínicas como revisiones sistemáticas; pruebas preventivas; integración de recomendaciones y el requerimiento del fenotipado (10)

El consenso de la SEFF (Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica) junto con la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) recomiendan la genotipificación de al menos cuatro variantes de DPYD, a diferencia de CPIC que recomiendan un abanico más amplio de variantes conocidas (37).

La EMA (European Medicines Agency) también recomienda la realización de pruebas farmacogenéticas para la detección de DPD previo al inicio del tratamiento con fluoropirimidinas debido a que los pacientes con deficiencia completa o parcial de DPD tienen más riesgo de toxicidad grave (9). Es así como en el estudio de Gil et al. donde se aplican las recomendaciones de la EMA en Galicia, España, incluyen el genotipado de las cuatro variantes de mayor interés para la prevención de reacciones adversas graves. De una muestra de 2798, el 96.8% fueron metabolizadores normales y 3.1% de metabolizadores intermedios (37).

A pesar de que las guías de CPIC y la EMA establecen el genotipado de DPYD como una recomendación de evidencia fuerte, existe una brecha crítica en la práctica clínica en entornos

de recursos limitados como Ecuador. Mientras que en Europa el cribado es reembolsado por sistemas públicos, en la región andina la adopción es casi nula debido al costo de las pruebas moleculares y la falta de infraestructura de bioinformática clínica. Esto genera una inquietud en salud: los pacientes locales son tratados con dosis estándar “ciegas”, asumiendo un riesgo de toxicidad severa que es totalmente prevenible según los estándares internacionales actuales.

La evidencia revisada muestra una alta homogeneidad en cuanto al impacto de las variantes de pérdida de función (DPYD 2A), lo que otorga un nivel de evidencia 1A a la recomendación de ajustes de dosis. Sin embargo, se identificó un vacío importante: la mayoría de los estudios se centran en poblaciones caucásicas. Existe una necesidad urgente de investigar variantes raras específicas de la población mestiza latinoamericana, donde la arquitectura genética del gen DPYD podría diferir, invalidando potencialmente la sensibilidad de los paneles de genotipado diseñados en el hemisferio norte. Finalmente, la principal limitación encontrada en el presente trabajo de revisión bibliográfica fue la falta de literatura existente sobre la implementación de pruebas farmacogenéticas de DPYD, ya que son pocos los consorcios que recomiendan las buenas prácticas en el ámbito clínico.

»» 5. Conclusión

A partir de la evidencia analizada, se concluye que el genotipado preventivo de las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3 responde positivamente a la pregunta de investigación, demostrando ser la estrategia más eficaz para reducir la toxicidad grado 3-4, la cual disminuye del 42.9% en portadores sin ajuste al 16.6% en aquellos con dosis individualizada. Los hallazgos confirman que la farmacogenética del gen DPYD es el pilar fundamental para transitar de una dosificación empírica a una oncología de precisión segura.

Se propone la incorporación obligatoria de testaje de DPYD en los protocolos nacionales de oncología antes de la administración de la primera dosis de 5-FU o capecitabina. Asimismo, es imperativo desarrollar programas de farmacovigilancia activa y evaluaciones económicas locales que sustenten el reembolso de estas pruebas en el

sistema público de salud, dado su impacto directo en la reducción de costos por hospitalizaciones y complicaciones críticas.

»» 8. Referencias bibliográficas

1. Jurczyk M, Król M, Midro A, Kurnik-Lucka M, Poniatowski A, Gil K. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2025 Nov 16];10(19):4426. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4426>
2. Grumetti L, Lombardi R, Iannelli F, Pucci B, Avallone A, Di Gennaro E, et al. Epigenetic Approaches to Overcome Fluoropyrimidines Resistance in Solid Tumors. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jan 29 [cited 2025 Nov 16];14(3):695. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35158962>
3. 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Nov 16];19(11):1459–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348537>
4. Peeters JGC, DuPage M. A PRC1-RNF2 knockout punch for cancer. *Nat Cancer* [Internet]. 2021 Oct 22 [cited 2025 Nov 16];2(10):996–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35121885>
5. 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Nov 16];16(16):1639–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603945>
6. De Falco V, Natalicchio MI, Napolitano S, Coppola N, Conzo G, Martinelli E, et al. A case report of a severe fluoropyrimidine-related toxicity due to an uncommon DPYD variant. *Medicine* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Nov 16];98(21):e15759. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124962>

7. Zamora M G, López-Cepero L, Pazo Oubiña F D, De Hevia O, Noguera O, Ruiz A T, et al. Frecuencia e impacto clínico de las variantes del gen de la DPYD. ILAPHAR | Revista de la OFIL [Internet]. 2023 Oct 2 [cited 2025 Nov 16]; Available from: <https://www.ilaphar.org/frecuencia-e-impacto-clinico-de-las-variantes-del-gen-de-la-dpyd/>
8. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD [Internet]. 2024 [actualizado 2024 Mar; citado 2025 Nov 16]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>
9. European Medicines Agency (EMA). EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 [actualizado 2023 Dic; citado 2025 Nov 16]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-and-flucytosine>
10. 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. Eur J Hum Genet [Internet]. 2020 Apr 19 [cited 2025 Nov 16];28(4):508–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31745289>
11. Paulsen NH, Qvortrup C, Vojdeman FJ, Plomgaard P, Andersen SE, Ramlov A, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) genotype and phenotype among Danish cancer patients: prevalence and correlation between DPYD-genotype variants and P-uracil concentrations. Acta Oncol [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2025 Nov 16];61(11):1400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36256873>
12. Saif MW, Hachem H, Purvey S, Hamal R, Zhang L, Siddiqui NS, et al. Pharmacogenetic Variants in the DPYD and TYMS Genes are Clinically Significant Predictors of Fluoropyrimidine Toxicity: Are We Ready for Use in our Clinical Practice. Arch Pharmacol Ther [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2025 Nov 16];2(1):6–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33283204>
13. Riera P, Riba M, Bernal S, Virgili AC, Páez D, Moreno ME. Frequency and clinical relevance of DPYD genetic variants in gastrointestinal cancer patients. Farm Hosp [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2025 Nov 16];45(7):5–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35379107>
14. Otero-Torres S, Rodríguez-Mauriz R, Fort-Casamartina E, Clopés-Estela A, Soler-Rotllant F, Fontanals-Martínez S, et al. DPYD Genotyping, Fluoropyrimidine Dosage and Toxicity: An Umbrella Review of Systematic Reviews. Pharmaceuticals [Internet]. 2025 May 15 [cited 2025 Nov 16];18(5):727. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/18/5/727>
15. Thomas F, Hennebelle I, Delmas C, Lochon I, Dhelens C, Garnier Tixidre C, et al. Genotyping of a family with a novel deleterious DPYD mutation supports the pretherapeutic screening of DPD deficiency with dihydrouacil/uracil ratio. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Nov 16];99(2):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265035>
16. De Matti E, Roncato R, Dalle Fratte C, Ecça F, Toffoli G, Cecchin E. The use of pharmacogenetics to increase the safety of colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. Cancer Drug Resistance [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2025 Nov 16];2(1):116–30. Available from: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2019.04>
17. Pruebas genéticas - Dihidropirimidina deshidrogenasa, Deficiencia de ..., (Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency) - Gen DPYD. - IVAMI [Internet]. [cited 2025 Nov 16]. Available from: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/2392-pruebas-geneticas-dihidropirimidina-deshidrogenasa-deficiencia-de-dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency-gen-dpyd>
18. Sánchez-Bayona R, Catalán C, Cobos MA, Bergamino M. Pharmacogenomics in Solid Tumors: A Comprehensive Review of Genetic Variability and Its Clinical Implications. Cancers (Basel) [Internet]. 2025 Mar 7 [cited 2025 Nov 16];17(6):913. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/6/913>

19. Montella A, Cantalupo S, D'Alterio G, Damiano V, Iolascon A, Capasso M. Improving single nucleotide polymorphisms genotyping accuracy for dihydropyrimidine dehydrogenase testing in pharmacogenetics. *Explor Target Antitumor Ther* [Internet]. 2024 Apr 24 [cited 2025 Nov 16];5(2):374–83. Available from: <https://www.explorationpub.com/Journals/etat/Article/1002223>
20. Hamzic S, Aebi S, Joerger M, Montemurro M, Ansari M, Amstutz U, et al. Fluoropyrimidine chemotherapy: recommendations for DPYD genotyping and therapeutic drug monitoring of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalised Therapy. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2025 Nov 16];150(4748):w20375. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33232506>
21. Fiebrich-Westra HB, Haroun C, van der Galiën R, den Besten-Bertholee D, Deenen MJ, Moes DJAR, et al. Precision Treatment of Patients With GI Cancer Using Pre-emptive DPYD Genotyping/Phenotyping Plus Pharmacokinetic-Guided Dosing of 5-Fluorouracil. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2025 Jun [cited 2025 Nov 16];9(9):e2500062. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40479625>
22. Bignucolo A, De Mattia E, Roncato R, Peruzzi E, Scarabel L, D'Andrea M, et al. Ten-year experience with pharmacogenetic testing for DPYD in a national cancer center in Italy: Lessons learned on the path to implementation. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 16];14:1199462. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37256229>
23. rs56038477 (SNP) - Datos de fenotipo - Homo sapiens - Navegador genómico Ensembl 115 [Internet]. [cited 2025 Nov 16]. Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Phenotype?db=core;r=1:97573363-97574363;v=rs56038477;vdb=variation;vf=898209
24. Turner AJ, Haidar CE, Yang W, Boone EC, Offer SM, Empey PE, et al. Updated DPYD HapB3 haplotype structure and implications for pharmacogenomic testing. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024 Jan 10 [cited 2025 Nov 16];17(1):e13699. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38129972>
25. Llorente AA. CURSO MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. 2022;
26. Relevancia clínica de las variantes DPYD c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 y c.1601G>A como predictores de toxicidad grave asociada a fluoropirimidinas: una revisión sistemática y un metaanálisis de datos individuales de pacientes - [Internet]. [cited 2025 Nov 16]. Available from: <https://www.medicinesresources.nhs.uk/en/Medicines-Awareness/Systematic-Review/Systematic-Reviews/Clinical-relevance-of-DPYD-variants-c1679TG-c1236GAHapB3-and-c1601GA-as-predictors-of-severe-fluoropyrimidine-associated-toxicity--635812182/?id=801524>
27. NM_000110.4(DPYD):c.1679T>G (p.Ile560Ser) AND Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency - ClinVar - NCBI [Internet]. [cited 2025 Nov 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000410952/>
28. Díaz-Villamarín X, Martínez-Pérez M, Nieto-Sánchez MT, Ruiz-Tueros G, Fernández-Varón E, Torres-García A, et al. Novel Genetic Variants Explaining Severe Adverse Drug Events after Clinical Implementation of DPYD Genotype-Guided Therapy with Fluoropyrimidines: An Observational Study. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024 Jul 19 [cited 2025 Nov 16];16(7):956. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/7/956>
29. Ardizzone A, Bulzomì M, De Luca F, Silvestris N, Esposito E, Capra AP. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Polymorphism c.2194G>A Screening Is a Useful Tool for Decreasing Gastrointestinal and Hematological Adverse Drug Reaction Risk in Fluoropyrimidine-Treated Patients. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2024 Sep 4 [cited 2025 Nov 16];46(9):9831–43. Available from: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/9/584>
30. Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, Cicali EJ, El Rouby N, Hertz DL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Nov 16];117(5):1194–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39887719>
31. Shamaei Zadeh A, Roberts D, Williams A, Pandey D, Villano JL. Dihydropyrimidine

- enzyme activity and its effect on chemotherapy toxicity: importance of genetic testing. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2025 Jan 18 [cited 2025 Nov 16];95(1):26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39825952>
32. de Moraes FCA, Almeida Barbosa AB, Sano VKT, Kelly FA, Burbano RMR. Pharmacogenetics of DPYD and treatment-related mortality on fluoropyrimidine chemotherapy for cancer patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2024 Sep 30 [cited 2025 Nov 16];24(1):1210. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-12981-5>
33. Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, Cicali EJ, El Roubi N, Hertz DL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2025 May 31 [cited 2025 Nov 16];117(5):1194–208. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.3567>
34. Ly RC, Schmidt RE, Kiel PJ, Pratt VM, Schneider BP, Radovich M, et al. Severe Capecitabine Toxicity Associated With a Rare DPYD Variant Identified Through Whole-Genome Sequencing. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 Nov 16];4(4):632–8. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.20.00067>
35. Lau DK, Fong C, Arouri F, Cortez L, Katifi H, Gonzalez-Exposito R, et al. Impact of pharmacogenomic DPYD variant guided dosing on toxicity in patients receiving fluoropyrimidines for gastrointestinal cancers in a high-volume tertiary centre. *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Apr 26 [cited 2025 Nov 16];23(1):380. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37101114>
36. Rosas-Alonso R, Salas NR, Wert PP, Hoyo A, Martín-López S, Martínez-Pérez D, et al. DPYD-guided fluoropyrimidine dose adjustment in colorectal cancer DPYD carriers: start slower to finish stronger. *Front Pharmacol* [Internet]. 2025 Sep 18 [cited 2025 Nov 16];16:1645188. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2025.1645188/full>
37. 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. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Nov 16];24(3):483–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34773566>