

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DETECCIÓN DE VARIANTES EN EL GEN  
*DPYD* EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON  
FLUOROPYRIMIDINAS EN UN CENTRO ONCOLÓGICO DEL NORESTE DE  
MÉXICO**

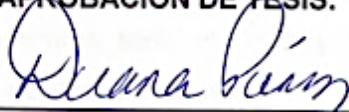
**POR  
DR. FRANCISCO JAVIER ALVARADO VILLARREAL**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL GRADO DE  
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**DICIEMBRE, 2024**

**“DETECCIÓN DE VARIANTES EN EL GEN DPYD EN PACIENTES  
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON FLUOROPIRIMIDINAS EN  
UN CENTRO ONCOLÓGICO DEL NORESTE DE MÉXICO”  
APROBACIÓN DE TESIS:**

**APROBACIÓN DE TESIS:**



---

**Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibañez  
Directora de tesis**



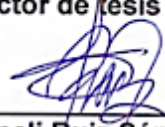
---

**Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez  
Co-directora de tesis**



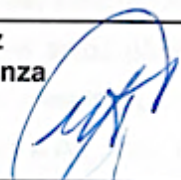
---

**Dr. Alan Bргуete Torres  
Co-director de tesis**



---

**Dra. Daneli Ruiz Sánchez  
Coordinadora de Enseñanza**



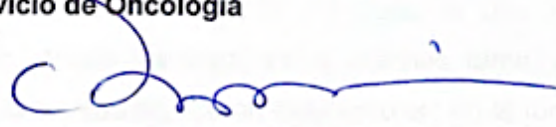
---

**Dra. María Fernanda Noriega Iriando  
Coordinadora de Investigación**



---

**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez  
Jefe del Servicio de Oncología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada a mi esposa Caro, que ha sido mi apoyo más grande durante mi desarrollo profesional, a mis hijos Leo y Berni, que han llegado a iluminar nuestras vidas y las de toda la familia que nos rodea.

Quiero agradecer a mis padres Paco y Susy, que me han apoyado durante toda mi vida y han alimentado mi curiosidad por el estudio, me inculcaron valores, me enseñaron el sentido de la responsabilidad y la dedicación como un claro ejemplo a seguir, nunca han dejado de apoyarme y las palabras siempre se quedaran cortas ya que son mis padres, los quiero.

Además, quiero agradecer a mis hermanas Susy y Sarahi, quienes también han sido parte de mi desarrollo como ser humano, he tratado de estar al pendiente en lo que necesiten y viceversa, gracias por estar siempre ahí cuando es necesario. A mi cuñado Iván, el cual está al lado de mi hermana y la ha apoyado en las buenas y en las malas y tienen una familia hermosa, saludos a los sobrinos y ahijado André, Rodri y Renata, un fuerte abrazo.

Un gran GRAN (si, dos veces) agradecimiento a toda la familia de mi esposa, especialmente a mis suegros Alicia y Javier, quienes han sido un apoyo incondicional durante todos estos años que los he conocido y que tienen una hermosa familia con hijos casados y con unas fuertes bases en la educación y la religión, un fuerte abrazo a Ali, Xavi, Paola y todos los “bebés”.

Agradezco a la Universidad de Monterrey (UDEM) en donde me forme como Médico Cirujano Partero, a la Dra. Zeta M. Triana, quién fue mi docente formadora en mi servicio becario, al Hospital Christus Muguerza, el cual fue mi casa formadora como Médico Internista bajo la tutela de diversos profesores, especialmente el Dr. Oswaldo E. Sánchez, la Dra. Lilia Rizo, la Dra. Alicia López, el Dr. Ángel Martínez, entre muchos otros; gracias por esas horas dedicadas a la formación, fueron muy valiosas en la formación del pensamiento crítico del especialista.

Gracias al Hospital Universitario (HU) y al Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), así como a todos sus pacientes, ya que sin ellos no sería posible

practicar esta gran profesión. Gracias a todos los profesores formadores en el CUCC, en especial al Dr. Oscar Vidal, Dr. Juan Fco. González, quién fue el que sembró la semilla de esta idea de tesis, Dr. David Hernández, Dr. Alan Burguete, Dra. Fernanda Noriega y Dr. Omar Zayas, quienes me ayudaron e impulsaron a conseguir y buscar la rotación en Oncología Gastrointestinal en el hospital HM Sanchinarro, Madrid, España.

Al Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC), perteneciente al Centro Universitario Contra el Cáncer dentro del Campus del Hospital Universitario y a todo su personal que gracias a la implementación de la genotipificación en *DPYD*, se ha logrado reclutar a pacientes y permear el uso de la prueba como un método de prevención para el desarrollo de toxicidad grave en pacientes tratados con FP, a la Dra. Diana C. Pérez y la Dra. Lourdes Garza, quienes han liderado este tema y promueven el desarrollo investigacional.

Por último, quiero agradecer a mis abuelos y abuelas Esperanza, Pablo (Q.E.P.D), Rosa y Pedro (Q.E.P.D), que han sentado las bases en mis propios padres y a mí durante toda mi vida.

Espero poder continuar mi formación en oncología, medicina interna, medicina general, así como ciencias diversas, docentes, economía médica y poder continuar dando mi servicio a pacientes que lo necesiten, con todo el respeto y siguiendo el código de ética médico, así como el juramento Hipocrático y la máxima calidad en medicina que es *primum non nocere*.

## TABLA DE CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CAPÍTULO I</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1. RESUMEN.....   | 1         |
| <b>CAPÍTULO II</b> .....  | <b>3</b>  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....  | 3         |
| 2.1 <i>Epidemiología del cáncer a nivel mundial</i> .....                           | 3         |
| 2.2 <i>Estadística y generalidades del cáncer de pulmón (CP)</i> .....              | 8         |
| 2.3 <i>Estadística y generalidades del cáncer de mama (CM)</i> .....                | 8         |
| 2.4 <i>Estadística y generalidades mundiales del cáncer colorrectal (CRC)</i> ..... | 9         |
| 2.5 <i>Cáncer en México</i> .....   | 10        |
| 2.6 <i>Tratamiento quimioterapéutico de tumores</i> .....                           | 13        |
| 2.7 <i>Farmacocinética</i> .....  | 16        |
| 2.8 <i>Farmacodinámica</i> .....  | 17        |
| 2.9 <i>Farmacogenética</i> .....  | 17        |
| 2.10 <i>5 FU y Capecitabina, generalidades</i> .....                                | 17        |
| 2.11 <i>Capecitabina</i> .....  | 20        |
| 2.12 <i>Estructura y variantes del gen DPYD</i> .....                               | 23        |
| 3. HIPÓTESIS .....  | 28        |
| <b>CAPÍTULO IV</b> .....  | <b>28</b> |
| 4. OBJETIVOS.....   | 28        |
| <i>Objetivo general</i> .....   | 28        |
| <i>Objetivos específicos</i> .....  | 28        |
| <b>CAPÍTULO V</b> .....   | <b>29</b> |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS .....   | 29        |
| <i>Características del estudio y población estudiada</i> .....                      | 29        |
| <i>Extracción de ADN</i> .....  | 30        |
| <i>Genotipificación de DPYD</i> .....   | 30        |
| <i>Análisis Estadístico</i> .....   | 36        |
| <b>CAPÍTULO VI</b> .....  | <b>37</b> |
| 6. RESULTADOS .....   | 37        |
| <b>CAPÍTULO VII</b> .....   | <b>43</b> |
| 7. DISCUSIÓN.....   | 43        |
| <b>CAPÍTULO VIII</b> .....  | <b>45</b> |
| 8. CONCLUSIÓN.....  | 45        |
| <b>CAPITULO IX</b> .....  | <b>46</b> |
| <b>CAPITULO X</b> .....   | <b>46</b> |
| 10. BIBLIOGRAFÍA .....  | 46        |

**CAPITULO XI..... 51**  
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO ..... 51

## INDICE DE TABLAS

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tabla I. Casos nuevos de cáncer y tasa de mortalidad por neoplasia durante el 2022 (Fuente: Globocan <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/</a>).....</i> | <i>4</i>  |
| <i>Tabla II. Defunciones en México por tumor maligno y grupos de edad 2022, INEGI.....</i>  | <i>12</i> |
| <i>Tabla III. Niveles de efectos adversos según CTCAE v4.0 y 5.0 (Fuente: Pubmed).....</i>  | <i>15</i> |
| <i>Tabla IV. Dosis recomendadas por el CPIC de fluoropirimidinas (capecitabina o 5-fluorouracilo) según el fenotipo DPD (Fuente: Pubmed).22</i>   |           |
| <i>Tabla V. Actividad enzimática de DPD para cada uno de los diferentes alelos de DPYD.....</i>   | <i>24</i> |
| <i>Tabla VI. Variantes analizadas.....</i>  | <i>31</i> |
| <i>Tabla VII. Condiciones para mezcla de reacción de PCR tiempo real.....</i>   | <i>32</i> |
| <i>Tabla VIII. Condiciones de reacción PCR tiempo real.....</i>   | <i>32</i> |
| <i>Tabla IX. Secuenciación.....</i>   | <i>33</i> |
| <i>Tabla X. Condiciones para mezcla de reacción de PCR punto final.....</i>   | <i>33</i> |
| <i>Tabla XI. Condiciones de reacción PCR punto final.....</i>   | <i>34</i> |
| <i>Tabla XII. Condiciones para mezcla de reacción de secuenciación.....</i>   | <i>35</i> |
| <i>Tabla XIII. Condiciones de reacción para secuenciación.....</i>  | <i>36</i> |
| <i>Tabla XIV. Datos demográficos, con frecuencia y porcentaje.....</i>  | <i>38</i> |
| <i>Tabla XIV (cont). Datos demográficos, con frecuencia y porcentaje.....</i>   | <i>39</i> |

## INDICE DE FIGURAS

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Figura 1. Mapa mundial de la mortalidad (%) por cáncer en el mundo (Fuente: Globocan <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/</a>). .....</i>  | <i>5</i>  |
| <i>Figura 2. Distribución de la incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial. a) ambos sexos, b) hombres y c) mujeres (Fuente: Globocan <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/</a>). .....</i>              | <i>6</i>  |
| <i>Figura 3. Gráfica de pastel de la distribución de las principales causas de muerte por cáncer, a) ambos sexos, b) hombres, c) mujeres (Fuente: Globocan <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/</a>). .....</i> | <i>8</i>  |
| <i>Figura 4. Gráfica de las neoplasias más frecuentes en hombres, mujeres y ambos sexos (Fuente Globocan). .....</i>   | <i>10</i> |
| <i>Figura 5. Tasa de defunciones por tumores malignos del 2012 al 2022 en México, fuente INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). .....</i>  | <i>11</i> |
| <i>Figura 6. Tasa de defunciones por tumores por entidad federativa durante el 2012. Fuente INEGI. ....</i>  | <i>11</i> |
| <i>Figura 7. Clasificación de los fármacos quimioterapéuticos más utilizados según su mecanismo de acción. ....</i>  | <i>14</i> |
| <i>Figura 8. El anabolismo y catabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU). ....</i>  | <i>19</i> |
| <i>Figura 9. Vía metabólica de las FP. La terapia con FP puede administrarse por vía oral (capecitabina) o intravenosa (5-FU). El mecanismo de acción del 5-FU se debe a metabolitos citotóxicos que interfieren con la síntesis de RNA (5-FUTP) y DNA (5dUTP). ....</i> | <i>21</i> |
| <i>Figura 10. Organización del gen DPD (DPYD). DPYD consta de 23 exones con una longitud de 950 kpb (Fuente: Van Kuilenburg. Eur J Cancer. 2004). ....</i>   | <i>25</i> |
| <i>Figura 11. Variantes en el gen DPYD de pacientes con toxicidad grave asociada al 5-FU (Fuente: Van Kuilenburg. Eur J Cancer. 2004). ....</i>  | <i>25</i> |
| <i>Figura 12. Gráfico de la distribución de las distintas toxicidades asociadas a quimioterapia. ....</i>  | <i>40</i> |
| <i>Figura 13. Gráfico de la distribución de los eventos adversos graves asociados a quimioterapia. ....</i>  | <i>41</i> |
| <i>Figura 14. Gráfico que muestra la temporalidad de la genotipificación de DPYD con respecto al inicio del tratamiento con quimioterapia. ....</i>  | <i>42</i> |



## LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracilo  
ASC: área de superficie corporal  
ASCO: *American Society of Clinical Oncology*  
AUC: área bajo la curva  
CPIC: Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica  
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*  
CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*  
CUCC: Centro Universitario Contra el Cáncer  
DNA: ácido desoxirribonucleico  
DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa  
DPWG: Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés  
E.U.A: Estados Unidos de América  
EMA: sociedad europea de medicamentos  
FBAL: fluoro-  $\beta$ -alanina  
FDA: *Food and Drug Administration*  
FdUMP: 5-fluoro-2'-desoxiuridina  
FIT: *Fecal Immuno Test*  
FP: fluoropirimidinas  
FUH2: 5-fluoro 5,6- dihidrouracilo  
FUTP: trifosfato de 5-fluorouridina  
GLOBOCAN: *Global Cancer Observatory*  
IMC: índice de masa corporal  
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía  
kg: kilogramos  
LAG3: *Lymphocyte-activation gene 3*  
LIBAC: Laboratorio de Investigación Básica-Clínica  
ml: mililitro  
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*  
OD: densidad óptica  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
ONU: Organización de las Naciones Unidas  
PD-1: *Programmed cell death protein 1*  
PD-L1: *Programmed Death-ligand 1*  
qPCR: *Real-time polymerase chain reaction*  
QT: quimioterapia  
RNA: Ácido ribonucleico  
SNP: polimorfismos de un solo nucleótido  
UGT1A: uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A  
 $\mu$ l: microlitro

### 1. RESUMEN

Las fluoropirimidinas (FP) son agentes quimioterapéuticos utilizados en varios tipos de cáncer como: colorrectal, mama, gástrico, etc. El 30% de los pacientes tratados con estos fármacos presentan toxicidad grave, la cual puede conducir a la muerte en el 1% de estos pacientes debido a una actividad reducida de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La DPD está encargada del 80% de la inactivación por fluoropirimidinas y su actividad puede cambiar según las variantes genéticas en el gen *DPYD*. El genotipado de variantes en *DPYD* asociadas a toxicidad por FP es un método eficaz y con un alto costo-beneficio. Actualmente se desconoce la frecuencia alélica de la mayoría de las variantes de *DPYD* asociadas a toxicidad en población mexicana, por lo que buscar estas variantes en nuestra población permitirá disminuir las complicaciones o efectos adversos asociados a toxicidad por FP. El objetivo de este estudio es identificar variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad con FP en pacientes con cáncer del noreste de México.

Este estudio fue ambispectivo, observacional y exploratorio. Se realizó en el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) y en el Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC). Se analizaron variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad y a metabolizadores lentos de DPD. Se tomaron muestras de sangre venosa periférica, se extrajo el ADN y las variantes se analizaron por PCR y secuenciación Sanger.

Resultados: Se reclutaron 91 pacientes, de los cuales 68% tenían como diagnóstico oncológico cáncer colorrectal, seguido de cáncer de mama con un 14%. El 42% de los casos lo pacientes se identificaron en etapa metastásica y 34% en etapa clínica III. El 11% de los pacientes que recibieron QT presentaron toxicidad hematológica, 4.4% G3, 31.9% toxicidad gastrointestinal, 13.2% G3 y 25% síndrome mano-pie y 5.5% G3. De estos pacientes 7.7% presentaron toxicidad y suspensión prematura de la QT y 4.4% requirió hospitalización. En dos pacientes se identificó la variante de c.2846A>T (rs67376798) del gen *DPYD*, de los cuales, el 100% presenta toxicidad G3 o mayor. El 50% requirió ajuste de dosis y 50% suspendió la QT de manera permanente. La variante se identificó en un 2.19% (n=2) en la población estudiada.

Conclusión: Nuestra población presentó una frecuencia alélica de la variante c.2846A>T (rs67376798) mayor (2.19%) a la reportada mundialmente. Esto es indicativo de que en nuestra población presenta un riesgo mayor de desarrollar efectos adversos a FP. Por lo que, es necesario realizar estudios aumentando el número de muestra, en conjunto con la identificación de otras variantes con relevancia clínica que estén asociadas con el desarrollo de toxicidad por FP.

Se necesitan mayores esfuerzos para mejorar el acceso a los pacientes a las pruebas DPD en la práctica clínica debido a su relevancia en la morbilidad asociada.

## Capítulo II

### 2. Introducción

El cáncer es una enfermedad en la que algunas células del cuerpo crecen sin control y se propagan a otras partes del cuerpo. Esta enfermedad puede comenzar en cualquier parte del cuerpo humano.

Los tumores cancerosos o malignos se propagan a los tejidos cercanos y tienen la capacidad de invasión y migrar en forma de transición epitelio-mesénquima a lugares distantes, conocido como metástasis (1).

#### 2.1 Epidemiología del cáncer a nivel mundial

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por lo que se considera un problema de salud pública, según el GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) de 2022 (2). Durante del 2022 se registraron 20 millones de nuevos casos de cáncer y 9.7 millones de muertes por cáncer. El cáncer es responsable de 1 de cada 6 muertes a nivel mundial (3), incluyendo tres de cada diez muertes prematuras en personas de 30 a 69 años de edad (2,3).

**Tabla I. Casos nuevos de cáncer y tasa de mortalidad por neoplasia durante el 2022 (Fuente: Globocan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>).**

**TABLE 1** New cases and deaths for 36 cancers and all cancers combined in 2022.

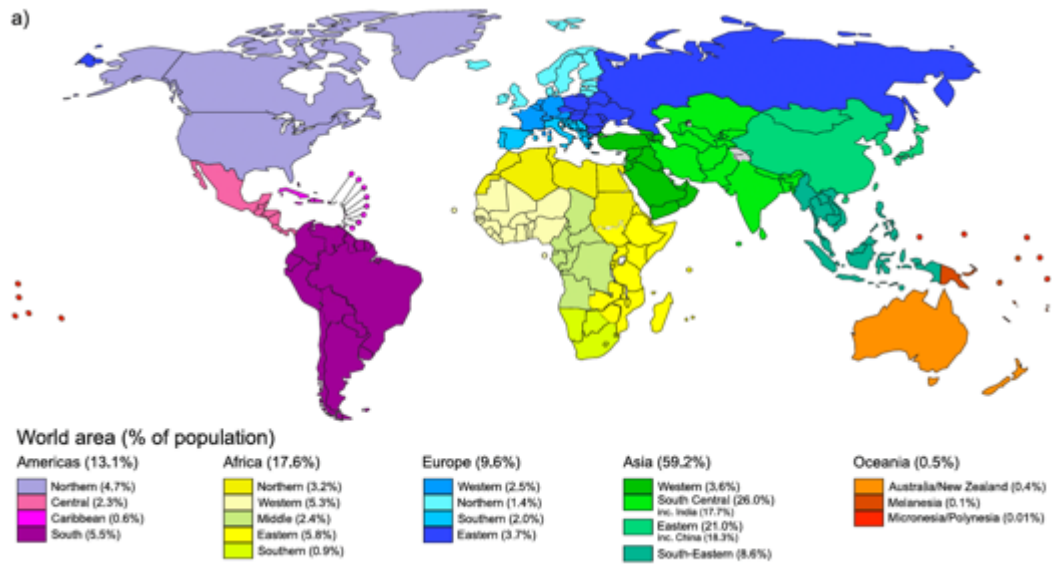
| Cancer site                   | Incidence |            |                | Mortality |           |                |
|-------------------------------|-----------|------------|----------------|-----------|-----------|----------------|
|                               | Rank      | New cases  | % of all sites | Rank      | Deaths    | % of all sites |
| Lung                          | 1         | 2,480,301  | 12.4           | 1         | 1,817,172 | 18.7           |
| Female breast                 | 2         | 2,308,897  | 11.6           | 4         | 665,684   | 6.9            |
| Colorectum                    | 3         | 1,926,118  | 9.6            | 2         | 903,859   | 9.3            |
| Prostate                      | 4         | 1,466,680  | 7.3            | 8         | 396,792   | 4.1            |
| Stomach                       | 5         | 968,350    | 4.9            | 5         | 659,853   | 6.8            |
| Liver                         | 6         | 865,269    | 4.3            | 3         | 757,948   | 7.8            |
| Thyroid                       | 7         | 821,173    | 4.1            | 24        | 47,485    | 0.5            |
| Cervix uteri                  | 8         | 661,021    | 3.3            | 9         | 348,189   | 3.6            |
| Bladder                       | 9         | 613,791    | 3.1            | 13        | 220,349   | 2.3            |
| Non-Hodgkin lymphoma          | 10        | 553,010    | 2.8            | 11        | 250,475   | 2.6            |
| Esophagus                     | 11        | 510,716    | 2.6            | 7         | 445,129   | 4.6            |
| Pancreas                      | 12        | 510,566    | 2.6            | 6         | 467,005   | 4.8            |
| Leukemia                      | 13        | 486,777    | 2.4            | 10        | 305,033   | 3.1            |
| Kidney                        | 14        | 434,419    | 2.2            | 16        | 155,702   | 1.6            |
| Corpus uteri                  | 15        | 420,242    | 2.1            | 19        | 97,704    | 1              |
| Lip, oral cavity              | 16        | 389,485    | 2              | 15        | 188,230   | 1.9            |
| Melanoma of skin              | 17        | 331,647    | 1.7            | 22        | 58,645    | 0.6            |
| Ovary                         | 18        | 324,398    | 1.6            | 14        | 206,839   | 2.1            |
| Brain, central nervous system | 19        | 321,476    | 1.6            | 12        | 248,305   | 2.6            |
| Larynx                        | 20        | 188,960    | 0.9            | 18        | 103,216   | 1.1            |
| Multiple myeloma              | 21        | 187,774    | 0.9            | 17        | 121,252   | 1.2            |
| Gallbladder                   | 22        | 122,462    | 0.6            | 20        | 89,031    | 0.9            |
| Nasopharynx                   | 23        | 120,416    | 0.6            | 21        | 73,476    | 0.8            |
| Oropharynx                    | 24        | 106,316    | 0.5            | 23        | 52,268    | 0.5            |
| Hypopharynx                   | 25        | 86,276     | 0.4            | 25        | 40,917    | 0.4            |
| Hodgkin lymphoma              | 26        | 82,409     | 0.4            | 28        | 22,701    | 0.2            |
| Testis                        | 27        | 72,031     | 0.4            | 32        | 9056      | 0.1            |
| Salivary glands               | 28        | 55,003     | 0.3            | 27        | 23,894    | 0.2            |
| Vulva                         | 29        | 47,342     | 0.2            | 29        | 18,579    | 0.2            |
| Penis                         | 30        | 37,699     | 0.2            | 31        | 13,729    | 0.1            |
| Kaposi sarcoma                | 31        | 35,359     | 0.2            | 30        | 15,911    | 0.2            |
| Mesothelioma                  | 32        | 30,618     | 0.2            | 26        | 25,372    | 0.3            |
| Vagina                        | 33        | 18,800     | 0.1            | 33        | 8238      | 0.1            |
| All cancers excl. C44         |           | 18,730,216 |                |           | 9,667,298 |                |
| All cancers                   |           | 19,964,811 |                |           | 9,736,779 |                |

Note: Nonmelanoma skin cancer excludes basal cell carcinoma.

Abbreviation: excl. C44, excluding nonmelanoma skin cancer.

Source: GLOBOCAN 2022.

Se estima que casi la mitad de los nuevos casos de cáncer (49.2%) ocurrirán en Asia, donde reside aproximadamente el 60% de la población mundial (59.2%) ver Figura 1 (4).



**Figura 1. Mapa mundial de la mortalidad (%) por cáncer en el mundo (Fuente: Globocan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>).**

La mayor parte de defunciones o mortalidad ocurrirá primordialmente en Asia con un 56.1%, seguido de Europa con un 20.4% y América con un 14.9% (ver Figura 2) (4).

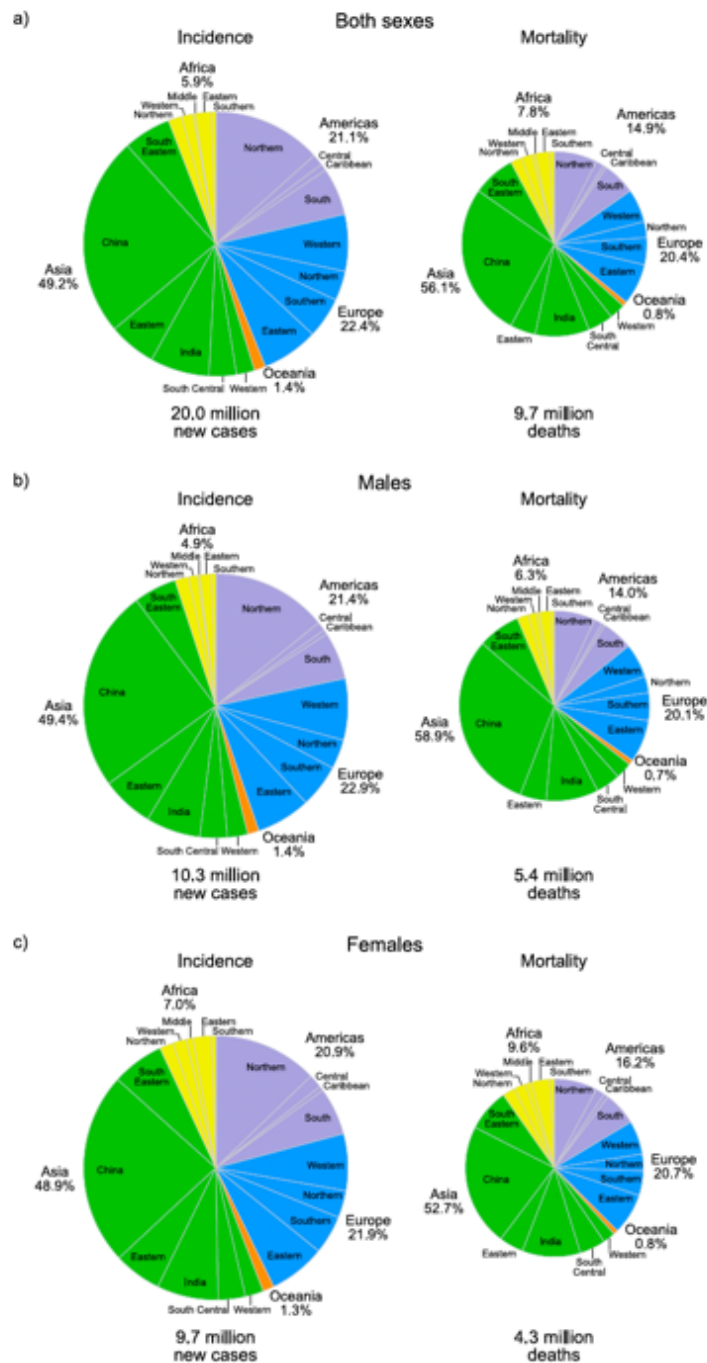
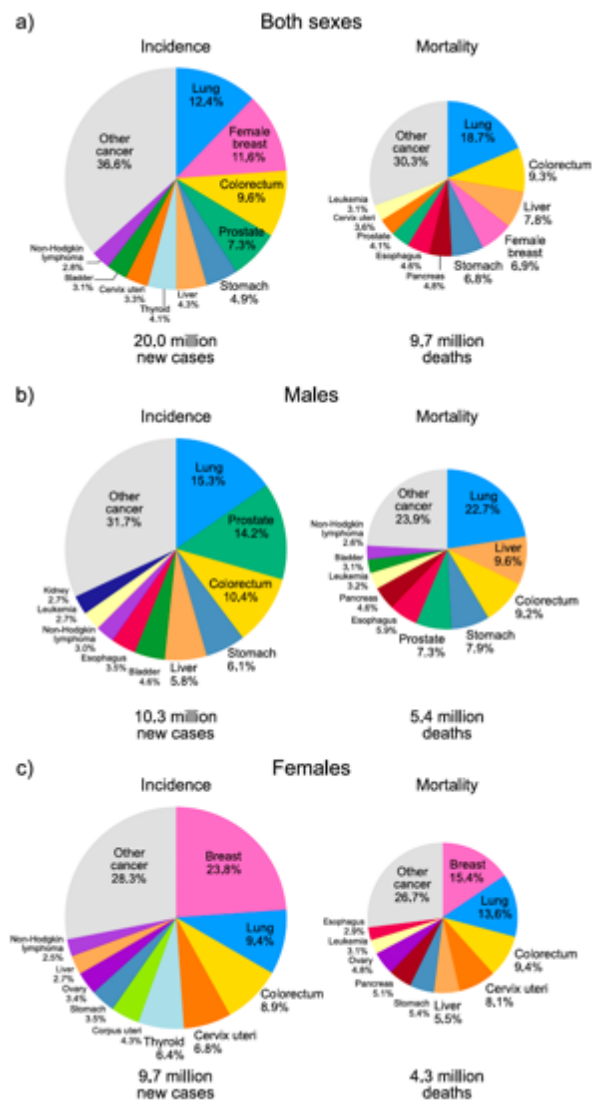


Figura 2. Distribución de la incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial. a) ambos sexos, b) hombres y c) mujeres (Fuente: Globocan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>).

Aproximadamente uno de cada 5 personas desarrollará cáncer durante su vida, 1 de cada 9 hombres y 1 de cada 12 mujeres morirá a causa de esta enfermedad (2).

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente con una incidencia del 12.4%, seguido de cáncer de mama con un 11.6%, colorectal con un 9.6%, próstata con un 7.3%, y estómago con un 4.9%. En mujeres el cáncer más frecuente es el cáncer de mama y en hombres el cáncer de pulmón, ver Figura 3 (2,5).





**Figura 3. Gráfica de pastel de la distribución de las principales causas de muerte por cáncer, a) ambos sexos, b) hombres, c) mujeres (Fuente: Globocan <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>).**

En general la incidencia del cáncer de pulmón es mayor a nivel mundial en hombres al tener una tasa de 212 casos por cada 100,000 habitantes comparado con 186 casos por cada 100,000 habitantes en mujeres.

## **2.2 Estadística y generalidades del cáncer de pulmón (CP)**

El CP causa alrededor de 2.5 millones de casos y 1.8 millones de muertes anualmente. Es responsable de 1 de cada 8 cánceres y 1 de cada 5 muertes por año y el adenocarcinoma es el subtipo histológico más común. El CP está asociado a factores extrínsecos como la contaminación ambiental y el tabaquismo (6). Con una supervivencia general menor a 5 años en el 20% de los casos a nivel mundial. Esta neoplasia usualmente se diagnostica en etapas avanzadas. El tamizaje temprano consiste en realizar una tomografía de tórax de baja resolución en pacientes con antecedente de tabaquismo, en el estudio NELSON (7) se demostró que al realizar este tamizaje en pacientes con factores de riesgo, hubo una disminución de la mortalidad de CP del 20% (8,9).

## **2.3 Estadística y generalidades del cáncer de mama (CM)**

El CM es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial, con una morbilidad de 2.3 millones de casos anuales. El CM abarca el 11.6% de todos los casos de cáncer a nivel mundial, con una mortalidad de 666 mil casos anuales (2). Es la causa número 1 de cáncer en mujeres, correspondiendo a 1 de cada 4 casos de cáncer en mujeres y 1 de cada 6 muertes en mujeres por cáncer (10,11). Los principales factores de riesgo son, antecedentes heredofamiliares, menarquía temprana, menopausia tardía, edad avanzada del primer hijo, ausencia de lactancia, terapia de reemplazo hormonal, ingesta de alcohol, obesidad, sedentarismo, etc. (12–14). La OMS (Organización Mundial de la Salud)

recomienda realizarse la mamografía para la detección temprana del cáncer de mama a partir de los 50 años de edad y hasta los 69 años (5).

#### **2.4 Estadística y generalidades mundiales del cáncer colorrectal (CRC)**

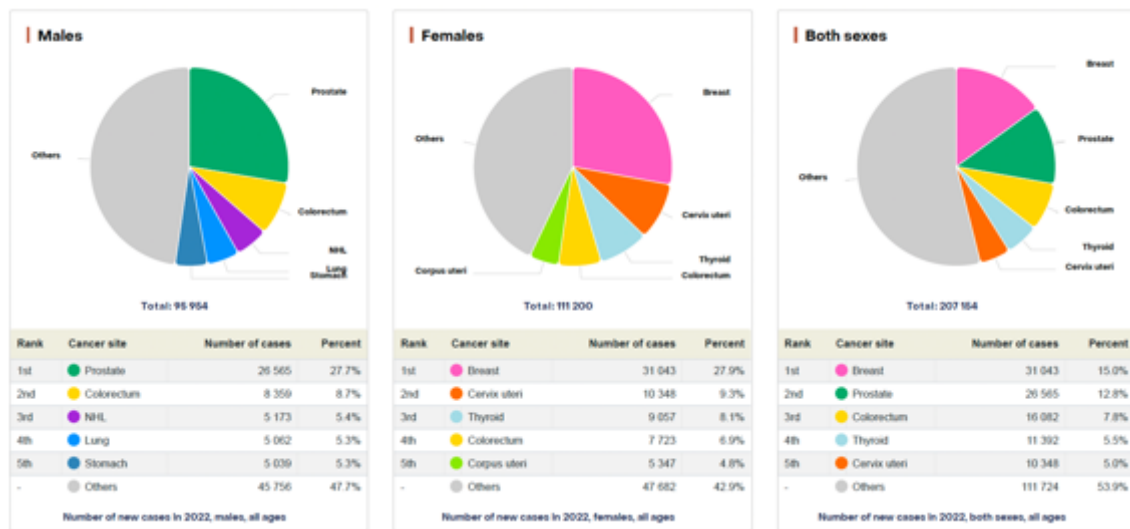
El CRC posee una morbilidad de 1.9 millones casos anuales y una mortalidad de 904 casos anualmente a nivel mundial, donde 1 de cada 10 pacientes muere por esta enfermedad anualmente (2,15). Es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Con una mayor incidencia en países desarrollados como Australia/Nueva Zelanda, Norte América, Dinamarca y Noruega (15–17). Los principales factores de riesgo son los hábitos alimenticios, el alto consumo de carnes rojas, sedentarismo, sobrepeso, obesidad, consumo de alcohol y tabaco. Mientras que la actividad física, el consumo de fibra, granos, productos lácteos y suplementos de calcio son factores protectores. El tamizaje es una herramienta útil para detectar el CCR de manera temprana, ya sea con procedimientos invasivos como colonoscopia o menos invasivos como la prueba FIT (del inglés Fecal Immuno Test) en heces, la cual consiste en detectar sangre oculta en heces, siendo un método sensible, específico y de fácil acceso (17–21).

Dentro de los cánceres del tracto gastrointestinal se incluyen el cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer anal (estos tres agrupados con el término CCR por el GLOBOCAN) y cáncer de otros órganos gastrointestinales como la vía biliar y páncreas (22,23).

La predicción para el 2050 es de 35 millones, lo que corresponde a un crecimiento del 77% de los 20 millones de casos en 2022 (2).

## 2.5 Cáncer en México

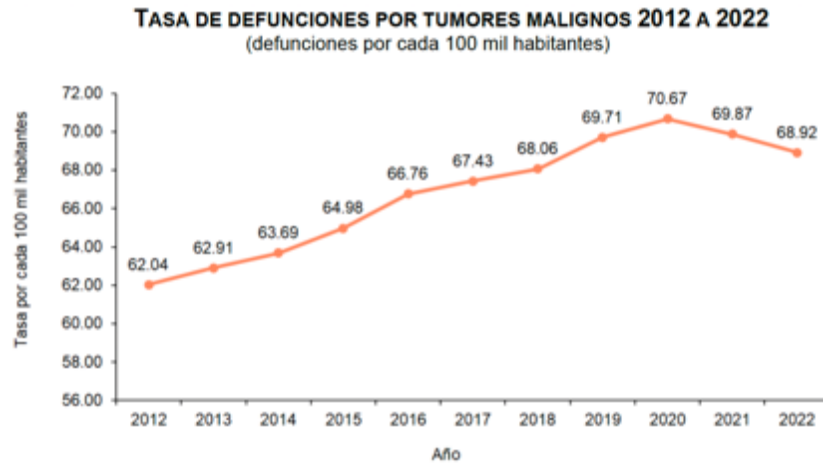
De acuerdo con el GLOBOCAN, en México durante el 2022 se reportaron 207 mil casos y 96 mil muertes por cáncer, la mayoría de los cuales se presentó en mujeres con 111 mil casos (53%) y 95 mil casos en hombres (47%). El CM es el de mayor incidencia con 31 mil casos, seguido de cáncer de próstata con 26 mil casos, CCR con 16 mil casos, cáncer de tiroides con 11 mil casos y cáncer de cuello uterino con 10 mil casos (2,22). El CM es el cáncer más frecuente en mujeres, en segundo cáncer está el de cuello uterino, en tercero el cáncer de tiroides, cuarto el CCRI y en quinto el cáncer de útero. En hombres corresponde al primer lugar el cáncer de próstata, segundo CCR, tercer linfoma No-Hodgkin, cuarto cáncer de pulmón, quinto cáncer de estómago, ver Figura 4 (22).



**Figura 4. Gráfica de las neoplasias más frecuentes en hombres, mujeres y ambos sexos (Fuente Globocan).**

En México la tasa de defunción por tumores malignos aumentó de 62 por cada 100 mil habitantes en el 2012 a 68.9 por cada 100 mil habitantes en el 2022 (ver Figura 5). En el 2022 los estados que presentaron más muertes por cáncer fueron: Ciudad de México, Sonora, Veracruz, Colima, Morelos y Chihuahua, con tasas de incidencia de 75 a 95 defunciones por cada 100 mil habitantes. Los

estados con menor incidencia de mortalidad por cáncer fueron: Quintana Roo, Guerrero, Chiapas, Tlaxcala, Puebla y Aguascalientes con tasas de defunción de 47 a 59 por cada 100 mil habitantes (22,24) ver Figura 6.



**Figura 5. Tasa de defunciones por tumores malignos del 2012 al 2022 en México, fuente INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía).**



**Figura 6. Tasa de defunciones por tumores por entidad federativa durante el 2012. Fuente INEGI.**

Las defunciones en México estratificadas por grupo de edad varían y de acuerdo con el INEGI, para el grupo de edad más joven, de 0-19 años, los principales tipos de cáncer que afectaron a este grupo de edad son: leucemia, tumor maligno de meninges, cerebro (encéfalo) y de otras partes del sistema nervioso central, linfoma No-Hodgkin, tumor hepático y de la vía biliar intrahepática. En jóvenes de 20-29 años, las causas fueron: leucemia, tumor maligno del cerebro y del sistema nervioso central, así como tumoraciones del colon, recto y ano (cáncer colorrectal), en las mujeres se agregan las tumoraciones del cuello uterino, cáncer de ovario y cáncer de mama.

En la población por encima de 30 y hasta los 59 años, las causas principales de mortalidad por cáncer son: CCR, cáncer de estómago, y en mujeres el cáncer de cuello del útero.

En el grupo que corresponde a pacientes de 60 años y más, la causa principal de mortalidad por cáncer es: cáncer de próstata, seguido de tumor maligno de la tráquea, tumor maligno de bronquios y tumor maligno del pulmón, en las mujeres de este grupo de edad la causa de mortalidad por cáncer con más alta tasa de incidencia fue CM seguido de tumor maligno del hígado y vías biliares (24).

**Tabla II. Defunciones en México por tumor maligno y grupos de edad 2022, INEGI.**

**TASA DE DEFUNCIONES POR TIPO DE TUMOR MALIGNO, POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO, 2022**  
(defunciones por cada 100 mil habitantes)

| Tipo de tumor maligno en hombres   |             | Tipo de tumor maligno en mujeres   |             |
|--|-------------|--|-------------|
| <b>De 0 a 19 años</b>  |             | <b>De 0 a 19 años</b>  |             |
|  | <b>Tasa</b> |  | <b>Tasa</b> |
| Leucemia   | 2.78        | Leucemia   | 1.93        |
| Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central | 0.62        | Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central | 0.61        |
| Linfoma no Hodgkin   | 0.22        | Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas                             | 0.16        |
| Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas                             | 0.15        | Tumor maligno del ovario   | 0.10        |
| <b>De 20 a 29 años</b>   |             | <b>De 20 a 29 años</b>   |             |
| Leucemia   | 2.69        | Leucemia   | 1.84        |
| Linfoma no Hodgkin   | 0.56        | Tumor maligno del cuello del útero   | 0.84        |
| Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central | 0.55        | Tumor maligno del ovario   | 0.51        |
| Tumor maligno del colon, del recto y del ano   | 0.41        | Tumor maligno de la mama   | 0.49        |
| <b>De 30 a 59 años</b>   |             | <b>De 30 a 59 años</b>   |             |
| Tumor maligno del colon, del recto y del ano   | 5.86        | Tumor maligno de la mama   | 14.61       |
| Tumor maligno del estómago   | 4.59        | Tumor maligno del cuello del útero   | 8.90        |
| Leucemia   | 3.19        | Tumor maligno del ovario   | 5.46        |
| Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas                             | 2.94        | Tumor maligno del colon, del recto y del ano   | 4.05        |
| <b>60 años o más</b>   |             | <b>60 años o más</b>   |             |
| Tumor maligno de la próstata   | 99.27       | Tumor maligno de la mama   | 49.09       |
| Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón                                 | 42.34       | Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas                             | 33.45       |
| Tumor maligno del colon, del recto y del ano   | 39.54       | Tumor maligno del colon, del recto y del ano   | 30.69       |
| Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas                             | 37.75       | Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón                                 | 25.06       |

## 2.6 Tratamiento quimioterapéutico de tumores

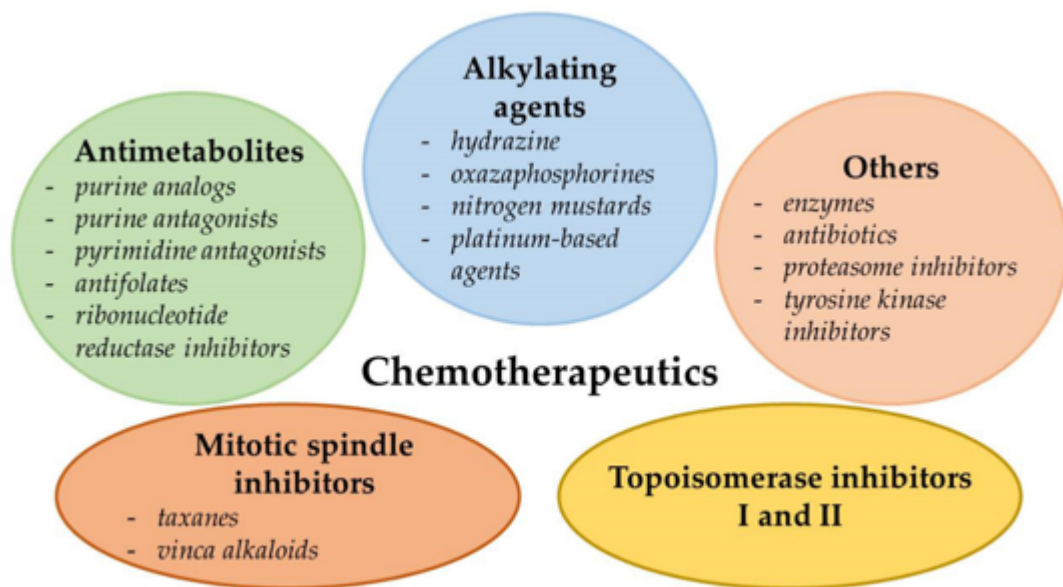
Existen diversas modalidades para el tratamiento del cáncer, incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales, y terapias biológicas dirigidas) (23,25,26)

La quimioterapia se utiliza usualmente en el escenario adyuvante, neoadyuvante, o en terapias combinadas, especialmente en el tratamiento de

enfermedad metastásica. La quimioterapia citotóxica destruye una proporción de células malignas por cada ciclo. Sin embargo, acorde a la hipótesis de Goldie-Coldman los tumores eventualmente adquirirán mutaciones de resistencia a los fármacos quimioterapéuticos utilizados.

La quimioterapia citotóxica se administra en múltiples ciclos, a la dosis máxima tolerada, usualmente en combinación con otros agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades no sobrepuestas. Se caracterizan por tener un índice terapéutico estrecho con eventos adversos que en ocasiones pueden llegar a ser fatales (23,26).

Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos se subdividen en diferentes categorías dependiendo de su mecanismo de acción en: agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, agentes anti-microtúbulos, antraciclinas y antimetabolitos ver figura 7 (27).



**Figura 7. Clasificación de los fármacos quimioterapéuticos más utilizados según su mecanismo de acción.**

Las toxicidades o efectos adversos se dividen por sistema involucrado como, por ejemplo: gastrointestinal (náusea, vómito, hiporexia), cutáneo (rash, síndrome mano-pie, alopecia), cardiovascular (hipertensión, prolongación del QT, falla cardíaca), hematológico (anemia, neutropenia, trombocitopenia, síndrome mielodisplásico), neuropatía (sensitiva y periférica), constitucionales (fatiga), entre otros. Se utiliza la escala CTCAE 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) para determinar la gravedad por grados, el grado 1 se caracteriza por síntomas leves, no se recomienda una intervención médica, el grado 2 presenta síntomas moderados, se requiere una intervención no invasiva, el grado 3 presenta síntomas severos, pero que no ponen en riesgo la vida, se requiere una intervención u hospitalización transitoria, el grado 4 presenta consecuencias que ponen en riesgo la vida y requiere intervención urgente dependiendo de la toxicidad presente, el grado 5 corresponde a la muerte causada por los efectos adversos por el fármaco administrado ver Tabla III (28,29).

**Tabla III. Niveles de efectos adversos según CTCAE v4.0 y 5.0 (Fuente: Pubmed)**

| GRADO | DESCRIPCIÓN   | EJEMPLO(S)   |
|-------|---|--|
| 1     | Leve: asintomático o síntomas leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no se indica intervención  | Hipertensión controlada con dieta  |
| 2     | Moderado: intervención mínima, local o no invasiva indicada; limita las ADL instrumentales apropiadas para la edad  | Hipertensión que requiere terapia farmacológica  |
| 3     | Grave: significativo desde el punto de vista médico, pero no inmediatamente mortal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limita el autocuidado en las ADL | Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ovárica   |
| 4     | Amenazante para la vida o discapacitante  | Infarto de miocardio, trasplante de órgano, segundo cáncer primario (excluyendo cáncer de piel no melanoma), ceguera |
| 5     | Muerte  |  |



Otros fármacos contra el cáncer son los de moléculas pequeñas, los cuales actúan sobre receptores específicos para el crecimiento de la célula y metástasis. La mayoría de estos fármacos van dirigidos contra las tirosinas cinasas, serina, treonina, los proteosomas, así como en proteínas implicadas en la reparación del DNA, ciclo celular y transducción de señalización intracelular. Frecuentemente se desarrolla un mecanismo de resistencia a este grupo de fármacos, lo que ocasiona progresión de la enfermedad. Por lo que se requiere utilizar fármacos de segunda y tercera generación dirigidos a la misma vía molecular (25,26).

También se encuentran los anticuerpos monoclonales, que van dirigidos contra antígenos específicos de las células tumorales. Dentro de los mecanismos están: bloquear la señalización de factores de crecimiento, actuar sobre mecanismos de muerte celular mediado por el sistema inmunitario o sobre la vasculatura tumoral (anti angiogénicos) (23,25).

La inmunoterapia consiste en fármacos que se dirigen o manipulan el sistema inmunológico. Aprovechando las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas del huésped para la eliminación de las células malignas, al bloquear los receptores de CTLA-4, PD-L1, PD-1, LAG3, dando como resultado efectores inmunitarios como anticuerpos y células T (30).

## **2.7 Farmacocinética**

La farmacocinética se utiliza para describir las relaciones entre la dosis, concentración, absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos. La proporción del fármaco que llega a la circulación sistémica se determina como biodisponibilidad (23,25).

## **2.8 Farmacodinámica**

La farmacodinámica estudia la acción de un fármaco en el organismo, su interacción con otras moléculas, su acción antitumoral y sus efectos adversos. (23,26).

## **2.9 Farmacogenética**

La farmacogenética estudia la variabilidad genética en la respuesta clínica de los fármacos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de línea germinal afectan la efectividad de los fármacos y pueden ocasionar efectos adversos (23,25).

Algunos SNPs están asociados a variaciones en la respuesta clínica de quimioterapéuticos como por ejemplo: en la mercaptopurina 6-tioguanina, tamoxifeno, 5-FU, capecitabina e irinotecan (31).

## **2.10 5 FU y Capecitabina, generalidades**

Las FP son antimetabolitos ampliamente usados contra el cáncer, incluyen 3 fármacos: el fluorouracilo intravenoso (5-FU), y dos profármacos la capecitabina y el tegafur (componente de S-1). Se prescriben comúnmente para el tratamiento adyuvante y paliativo de varios tipos de tumores malignos sólidos, incluidos cánceres gastrointestinales, mama y de cabeza y cuello, ver figura 8 (42).

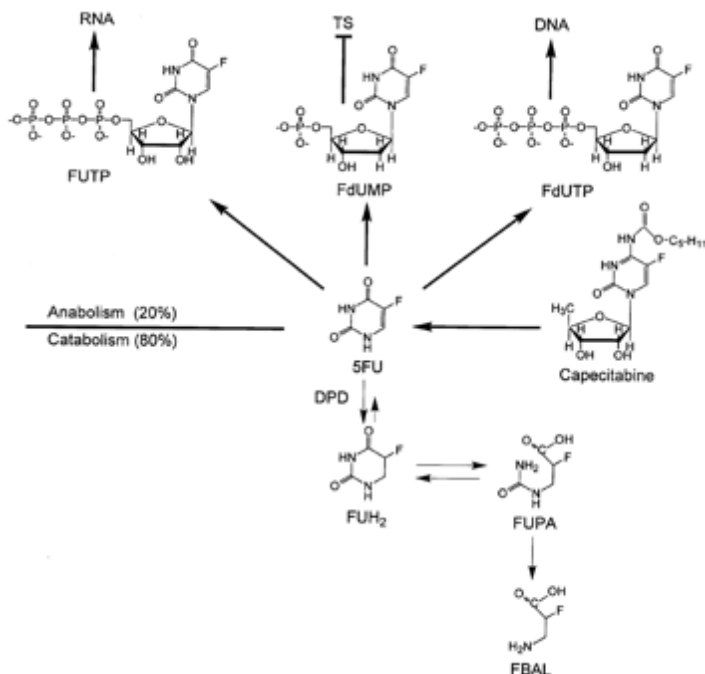
La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU), que es metabolizado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD; codificada por el gen *DPYD*) cataliza el primer paso, en la conversión de 5-FU en dihidrofluorouracilo.

Algunas variantes germinales condicionan una actividad reducida de la enzima DPD, lo cual causa una disminución del aclaramiento y un aumento de la vida media del 5-FU, por consecuencia está asociada a un aumento en la gravedad

de efectos adversos como lo son: toxicidad gastrointestinal, mielosupresión y neurotoxicidad (32).

Múltiples estudios han estudiado y analizado la relación entre variantes del gen *DPYD* y sus efectos adversos, las guías internacionales recomiendan un ajuste de dosis para aquellos pacientes que tengan un metabolismo deficiente de estos fármacos, con un ajuste de hasta el 50% de la dosis inicial (33). En algunos casos se pueden presentar eventos adversos graves, donde se suspende el tratamiento (34).

Actualmente en algunas guías internacionales no existen recomendaciones sobre el testeo de *DPYD* antes de iniciar los fármacos capecitabina o 5-FU difieren, las guías ASCO (American Society of Clinical Oncology) no mencionan alguna pauta sobre el análisis de *DPYD*, las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mencionan y reconocen el riesgo de toxicidad con estas variantes. Sin embargo, no recomienda el análisis previo al inicio de tratamiento. La sociedad europea de medicamentos (EMA) si recomienda que los pacientes que serán expuestos a 5-FU se realicen pruebas para detectar la deficiencia o variables patogénica del gen *DPYD* antes de comenzar el tratamiento (35,36).



**Figura 8. El anabolismo y catabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU).**

Las FP, se han utilizado por más de 60 años en el tratamiento de tumores sólidos, como CCR, CM y gástrico, en el mundo alrededor de 2 millones de pacientes son tratados con FP cada año. Generalmente son bien tolerados. Sin embargo, alrededor del 20 - 30% de los pacientes presentan toxicidad grave relacionada con el tratamiento, que incluye diarrea, mucositis, mielosupresión y síndrome mano-pie. Esta toxicidad puede llevar a una interrupción o una suspensión del tratamiento de manera temprana, quitando el beneficio de una terapia contra el cáncer y puede requerir visitas en salas de emergencias o urgencias y hospitalización hasta la recuperación de los efectos adversos (37–39).

Actualmente hay una alta necesidad para detección de biomarcadores que logren identificar pacientes en riesgo a dichas toxicidades. La toxicidad grave relacionada con las FP puede conducir a la muerte en hasta el 1% de los pacientes, anudado a la suspensión del tratamiento y al ingreso hospitalario, lo que supone una gran carga para los costos sanitarios (40).

Las toxicidades más comunes atribuidas a la quimioterapia basada en FP son diarrea, náusea, vómitos, mucositis, neutropenia y síndrome mano-pie, este

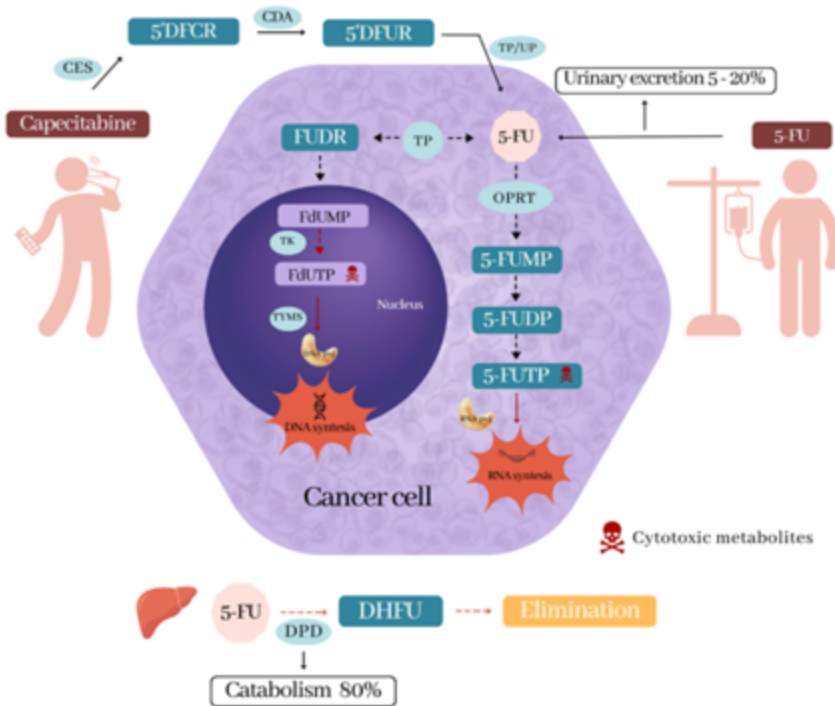
último especialmente con capecitabina (41–43).

### 2.11 Capecitabina

La capecitabina se convierte a el 5-FU (su forma activa) por acción de la timidina fosforilasa. El 5-FU es parecido estructuralmente a las pirimidinas y la enzima DPD cataliza la conversión de 5-FU a dihidrofluorouracilo.

Una vez que el metabolismo inicial convierte la capecitabina a 5-FU, se genera el monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). El FdUMP afecta a la timidilato sintasa (TS), la cual inhibe la síntesis del DNA y el FUTP se incorpora al RNA, bloqueando el procesamiento del RNA y la síntesis de proteínas, lo que conduce a muerte celular por apoptosis por deficiencia de tiamina (31).

La principal vía de eliminación (hasta en un 80%) del 5-FU es hepática, donde la enzima DPD se convierte al metabolito farmacológicamente inactivo 5-fluoro 5,6-dihidrouracilo (FUH<sub>2</sub>), siendo este metabolito inactivo. Este último se degrada hasta que el fluoro-β-alanina (FBAL) lo elimina por vía biliar. El restante 20% del fármaco se elimina en la orina en aproximadamente 6 horas, ver Figura 9 (44).



**Figura 9. Vía metabólica de las FP. La terapia con FP puede administrarse por vía oral (capecitabina) o intravenosa (5-FU). El mecanismo de acción del 5-FU se debe a metabolitos citotóxicos que interfieren con la síntesis de RNA (5-FUTP) y DNA (5dUTP).**

La dosis diaria recomendada de capecitabina es de 2500 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, después de las comidas por vía oral, durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso (26).

La capecitabina está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para uso adyuvante en CCR y en otras tumoraciones. Actualmente no existen datos suficientes para ajustar una dosis de capecitabina en pacientes con ausencia de la actividad de DPD. Otras medidas regulatorias como el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG) han publicado recomendaciones de dosificación para fluoropirimidinas (capecitabina y fluorouracilo) basadas en el genotipo DPYD, ver Tablas IV) (31).

**Tabla IV. Dosis recomendadas por el CPIC de fluoropirimidinas (capecitabina o 5-fluorouracilo) según el fenotipo DPD (Fuente: Pubmed).**

| Fenotipo                                | Implicaciones para las medidas fenotípicas   | Puntuación de actividad | Recomendaciones de dosificación   | Clasificación de recomendaciones |
|---|--|-------------------------|---|----------------------------------|
| <b>Metabolizador normal de DPYD</b>     | Actividad DPD normal y riesgo "normal" de toxicidad por fluoropirimidinas.   | 2                       | Basado en el genotipo, no hay indicación de cambiar la dosis o la terapia. Usar la dosis y administración recomendadas en la etiqueta.  | Fuerte                           |
| <b>Metabolizador intermedio de DPYD</b> | Actividad DPD disminuida (actividad DPD en leucocitos al 30-70% de la población normal) y mayor riesgo de toxicidad grave o incluso mortal por medicamentos con fluoropirimidinas. | 1-1.5                   | Reducir la dosis inicial en un 50%, seguido de una titulación de dosis basada en el juicio clínico (y, idealmente, en el monitoreo terapéutico de medicamentos). Para individuos homocigotos con el genotipo c.[2846A>T];[2846A>T], una reducción de más del 50% en la dosis inicial puede ser necesaria.                           | Moderada                         |
| <b>Metabolizador deficiente de DPYD</b> | Deficiencia completa de DPD y aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal por medicamentos con fluoropirimidinas.   | 0.5                     | Evitar el uso de 5-fluorouracilo o regímenes basados en profármacos de 5-fluorouracilo. En caso de que, según el consejo clínico, las alternativas no se consideren una opción terapéutica adecuada, el 5-fluorouracilo debería administrarse a una dosis fuertemente reducida con monitoreo temprano de medicamentos terapéuticos. | Fuerte                           |
|   |  | 0                       | Evitar el uso de 5-fluorouracilo o regímenes basados en profármacos de 5-fluorouracilo.   |                                  |

La deficiencia parcial de DPD (50% de reducción de la actividad de DPD) está presente en el 3 - 7 % de la población de América del Norte y Europa. Los pacientes con deficiencia de DPD tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave con el tratamiento al recibir una dosis estándar de FP (4). La deficiencia completa de DPD es menor con una prevalencia estimada de 0.01 a 0.1% (33).

La frecuencia de la deficiencia de DPD puede diferir entre etnias, se ha encontrado que en la población afroamericana se presenta en al menos 3 veces más (8%) que en la población caucásica (33).

Se ha reportado que la capecitabina puede causar daño fetal si se administra a una paciente embarazada. Sin embargo, hay poca información sobre su uso y por ende es difícil determinar el riesgo en el embarazo, su distribución a la leche materna y los efectos que ocasionaría en el lactante. La FDA advierte que las mujeres no deben dar pecho materno durante el tratamiento con este fármaco hasta 2 semanas después de su suspensión (23,25,26).

Otros grupos de alto riesgo de toxicidades son los pacientes con enfermedad renal crónica esto debido a que hay mayor exposición del fármaco y a sus metabolitos, esto también ocurre en pacientes con falla hepática o cirrosis. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de capecitabina en pacientes pediátricos (26).

### **2.12 Estructura y variantes del gen *DPYD***

Se han descrito muchas variantes en el gen *DPYD*, aunque solo algunas han demostrado influir en la actividad de la enzima DPD. El alelo silvestre o nativa se describe cómo \*1 (*DPYD*\*1) y es asociado a una actividad enzimática normal. Al tener 2 copias del alelo *DPYD*\*1 se conoce como metabolizador normal con actividad funcional de DPD (31).



**Tabla V. Actividad enzimática de DPD para cada uno de los diferentes alelos de *DPYD*.**

| TIPO DE ALELO           | ALELOS   |  |
|-------------------------|--|--|
|                         | Evidencia sólida para apoyar la función  | Evidencia moderada para apoyar la función  |
| <b>FUNCIÓN NORMAL</b>   | No se detectó variante (*1), c.1627G>A (*5, rs1801159), c.85T>C (*9A, rs1801265) | c.1601G>A (*4, rs1801158), c.2194G>A (*6, rs1801160), c.1003G>T (*11, rs72549306), c.2657G>A (*9B, rs1801267), 496A>G (rs2297595)                                  |
| <b>FUNCIÓN REDUCIDA</b> | c.2846A>T (rs67376798), 1129-5923C>G y 1236G>A (HapB3)                           | c.557A>G (rs115232898)   |
| <b>SIN FUNCIÓN</b>      | c.1905+1G>A (*2A, rs3918290)   | c.1898delC (*3, rs72549303), c.295_298delTCAT (*7, rs72549309), c.703C>T (*8, rs1801266), c.2983G>T (*10, rs1801268), c.1156G>T (*12), c.1679T>G (*13, rs55886062) |

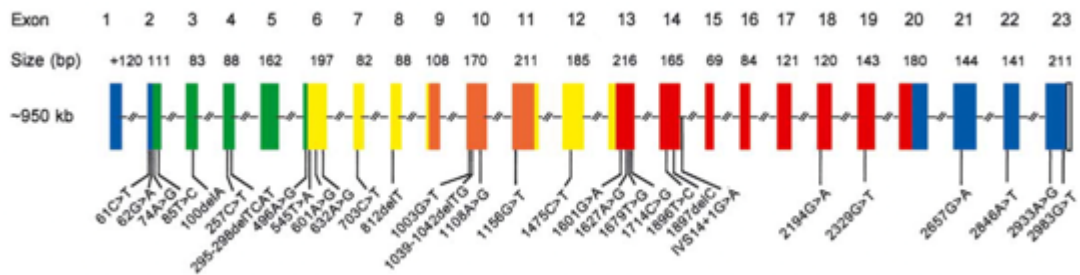
Las cuatro variantes de *DPYD* consideradas clínicamente más relevantes y con asociación estadísticamente significativa con toxicidad grave son *DPYD*\*2A (**rs3918290**, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A), c.2846A>T (**rs67376798**, D949V), c.1679T>G (**rs55886062**, *DPYD*\*13, I560S) y c.1236G>A (**rs56038477**, E412E, en el haplotipo B3). Para estas variantes, la evidencia disponible sugiere que los portadores heterocigotos tienen una reducción promedio en la actividad de la enzima DPD de alrededor del 25% (para las variantes c.2846A>T y c.1236G>A) al 50% ( para las variantes *DPYD*\*2A y c.1679T>G) (32).

La variante más estudiada es *DPYD* c.1905+1G>A (\*2A, **rs3918290**), la cual es una sustitución de un nucleótido en el sitio donante de empalme del intrón 14, lo que conduce a la omisión del exón 14, lo que produce una proteína trunca sin actividad enzimática (45).

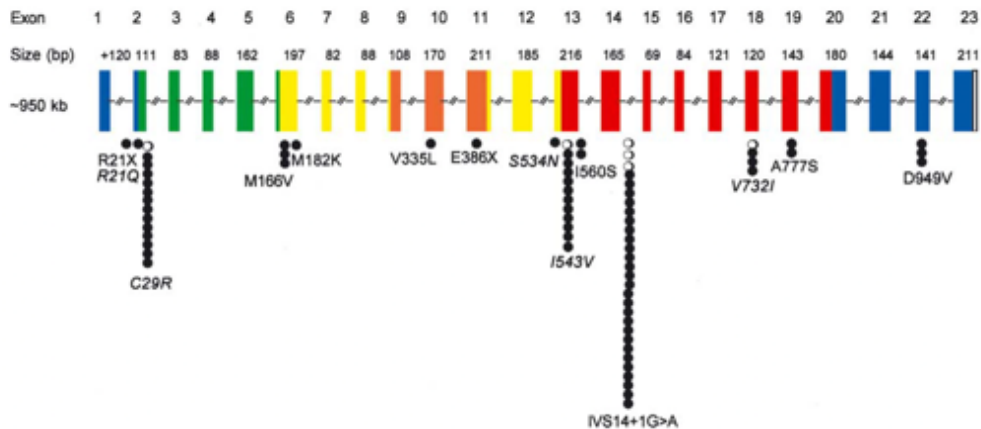
El gen DPD de los humanos (*DPYD*) se encuentra en el cromosoma 1 (1p22) y

consta de 23 exones. (ver imagen). El gen *DPYD* tiene al menos 950 kb de longitud y 3 kb de secuencia codificante, con un tamaño de intrón promedio de 43 kb. Se han descrito más de 160 variantes en el gen *DPYD*, dentro de las cuales existen variantes que afectan el sitio de empalme, de cambio de marco de lectura, sin sentido, intrónicas, etc. (46,47).

Más del 80% de las variantes del gen *DPYD* ocurren en los exones del 2 al 14, lo que corresponde al 61% de toda la secuencia codificante. Hay puntos calientes “hotspots” en el exón 2, 6 y 13 en los cuales se han descrito hasta 4 variantes, ver Figura 11 (46).



**Figura 10. Organización del gen DPD (*DPYD*). *DPYD* consta de 23 exones con una longitud de 950 kpb (Fuente: Van Kuilenburg. Eur J Cancer. 2004).**



**Figura 11. Variantes en el gen *DPYD* de pacientes con toxicidad grave asociada al 5-FU (Fuente: Van Kuilenburg. Eur J Cancer. 2004).**

La plataforma mundial *23andMe* publicó el análisis de más de 6 millones de usuarios en los cuales se analizan al menos 2 variantes de *DPYD*, los agrupa por diversas etnias europeos, hispanos o latinos, afroamericanos, asiáticos orientales, judíos asquenazíes, asiáticos meridionales, de Oriente Medio y otros. La frecuencia alélica de \*2A fue del 0.47%, 0.26%, 0.13%, 0.06%, 0.56%, 0.56%, 0.44% y 0.34%, respectivamente, por lo que la población hispana corresponde a 0.26%. La frecuencia alélica de p.D949V fue del 0.55%, 0.43%, 0.18%, 0.08%, 0.01%, 0.05%, 0.09% y 0.27%, respectivamente, por lo que la población hispana corresponde a 0.43%. Sobre estas 2 variantes *DPYD* se puede calcular que aproximadamente el 2% de la población general podría estar en riesgo de toxicidad aumentada por fluoropirimidinas (15,48).

Las muertes en pacientes portadores de variantes en *DPYD* son más prevalentes que en la población general, esto se describe en el NIH (National Institutes of Health), donde se reporta que al menos 1300 muertes al año son atribuidas por una deficiencia de DPD, esto con base al 0.5% de muertes anuales asociadas a FP. En otro estudio reportaron que el 10% de los pacientes portadores de la variante *DPYD*\*2A fallecieron por toxicidad a FP (48).

Covarrubias et al 2019 identificaron variantes genéticas en 17 genes con implicación farmacogenética en población mexicana (1284 mestizos y 94 nativos), entre ellas la variante c.2846A>T de *DPYD* (rs67376798), que se encontró con una frecuencia alélica en Mestizos en el 0.001. Encontrándose esa variante de *DPYD* en una población subrepresentada, lo que indica que la información actual sobre algunos predictores farmacogenéticos aún no se ha descrito completamente en población mexicana, por lo que sugieren más estudios al respecto (49).

Deenen et al. 2015 determinaron la viabilidad, la seguridad y el costo de la dosificación de FP guiada por el genotipo *DPYD*\*2<sup>a</sup> en población holandesa. Se realizó una genotipificación de *DPYD*\*2A en 2039 pacientes, encontrándose en 22 pacientes (1.1%) en estado de heterocigosis, a los cuales se les hizo un ajuste

de dosis del 50%. Observándose una disminución del 73% en la toxicidad  $\geq$ G3 (33).

El genotipado guiado por *DPYD* ha demostrado ser un método eficaz y costo-beneficio para la dosificación individualizada de FP. Sin embargo, solo en un 17% de los casos de toxicidad graves por FP se atribuyen a la presencia de variantes en el gen *DPYD*. Por lo que existen otros factores que contribuyen a la toxicidad por FP (55, 56).

Actualmente se tiene poca información sobre la frecuencia alélica de variantes en el gen *DPYD* con relevancia clínica en población mexicana, por lo que buscar y analizar estas variantes en nuestra población permitirá predecir la toxicidad asociada a toxicidad (44). Anudado a esto, no existe un reporte en la literatura que relacione la presencia de variantes en este gen y su relación con la presencia toxicidad en pacientes oncológicos tratados con FP en México.

### **Justificación**

Las FP son agentes quimioterapéuticos ampliamente utilizados a nivel mundial para el tratamiento de distintas neoplasias, como el cáncer de mama y colon. Sin embargo, muchos de estos pacientes presentan efectos clínicos adversos a estos medicamentos.

La enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa), codificada por el gen *DPYD*, participa en el 80% del metabolismo de las FP.

La presencia de ciertas variantes en el gen *DPYD* disminuyen su actividad enzimática, lo que se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad grave en sujetos portadores. Por lo que el objetivo del presente trabajo fue buscar la presencia de variantes en el gen *DPYD* asociadas a toxicidad por FP en pacientes con cáncer.

Identificar factores de riesgo y predecir la respuesta clínica a FP mediante la relación genotipo-fenotipo, nos permitirá disminuir la incidencia de toxicidad grave, al realizar un ajuste de dosis en pacientes oncológicos de nuestro centro.

## Capítulo III

### 3. Hipótesis

Hipótesis alterna: En población del noreste de México, la frecuencia alélica de variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad por FP, es diferente a la reportada para otras poblaciones.

Hipótesis nula: En población del noreste de México, la frecuencia alélica de variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad por FP, no es diferente a la reportada para otras poblaciones.

## Capítulo IV

### 4. Objetivos

#### Objetivo general

Identificar variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad grave (grado 3 y 4) por FP en población mexicana del noreste de México.

#### Objetivos específicos

- 1.- Generar un biobanco de DNA genómico a partir de muestras de sangre total periférica de pacientes oncológicos tratados con FP.
- 2.- Analizar la presencia de variantes del gen *DPYD* asociadas a toxicidad por FP.
- 3.- Determinar la frecuencia alélica de las variantes analizadas y su asociación con la presencia de toxicidad grave.

### 5. Material y métodos

#### Características del estudio y población estudiada

Este fue estudio ambispectivo, observacional que se realizó en el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), en el Laboratorio de Investigación Básica-Clínica del CUCC (LIBAC).

Todos los pacientes fueron invitados a participar en el proyecto de investigación mediante la firma de un consentimiento informado, se les realizó una entrevista, donde se recolectó información clínica y epidemiológica de los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de nuestra institución bajo el siguiente número de registro ON23-0001. Todos los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud y la declaración de Helsinki del 2013, así como con los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se reclutaron 91 pacientes con cáncer atendidos en nuestro centro de marzo del 2023 a febrero del 2024. Los criterios fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Recibe o recibirá quimioterapia con FP (5-FU, capecitabina)
- Que haya recibido quimioterapia con FP y haya desarrollado toxicidad importante

Criterios de exclusión:

- Que ya hayan recibido quimioterapia con FP previamente sin desarrollo de toxicidad

- Pacientes embarazadas
- Mutación *DPYD* ya conocida

Criterios de eliminación:

- Expediente incompleto

### **Extracción de ADN**

Se tomaron muestras de sangre venosa con anticoagulante EDTA. Las muestras se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. El ADN genómico se aisló a partir de los leucocitos, se utilizó el kit QIAamp DNA Blood Midi (QIAGEN, Hilden, Alemania) siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ADN se cuantificó al medir la densidad óptica (OD) a 260 nm en el espectrofotómetro QIAxpert UV/Vis (QIAGEN, Hilden, Alemania). La pureza del ADN se determinó por la relación OD260/OD280; valores entre 1,8 y 2 se considerarán puros. El DNA genómico se almacenó a -80 °C hasta su uso.

### **Genotipificación de *DPYD***

Se analizaron siete variantes asociadas a toxicidad del gen *DPYD*, las cuales se describen en la Tabla VII. Tres variantes fueron analizadas por PCR en tiempo real: c.1129-5923C->G (rs75017182), c.2846A->T (rs67376798) y c.1156G->T (rs78060119). Cuatro variantes fueron analizadas por secuenciación Sanger: c.1905+1G->A (rs3918290), c.1679T->G (rs55886062), c.1898delC (rs72549303), c.299\_302delTCAT (rs72549309).

**Tabla VI. Variantes analizadas.**

| Variación identificada | Secuencia de referencia | Actividad enzimática                                 | Riesgo de toxicidad         |
|------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| c.1905+1G->A           | rs3918290               | No hay actividad enzimática o actividad muy reducida | Riesgo alto a toxicidad     |
| c.1679T->G             | rs55886062              |  |                             |
| c.1898delC             | rs72549303              |  |                             |
| c.299_302delTCAT       | rs72549309              |  |                             |
| c.1156G->T             | rs78060119              |  |                             |
| c.2846A->T             | rs67376798              | Actividad reducida                                   | Riesgo moderado a toxicidad |
| c.1129-5923C->G        | rs75017182              |  |                             |

Se utilizaron ensayos comerciales de PCR en tiempo real (qPCR) para determinar los genotipos de las siguientes variantes: rs78060119 (c.1156G->T) (ensayo ID IDT® CD.GT.CYRY7661.1), rs67376798 (c.2846A->T) (ensayo ID IDT® CD.GT.RTFP1402.1) y rs75017182 (c.1129-5923C->G) (ensayo ID IDT® CD.GT.BXFB8573.1) utilizando el sistema de genotipado de rhAmp™ SNP ( El protocolo de amplificación utilizado por Integrated DNA Technologies [IDT]; (Coralville, IA, EE. UU). según las instrucciones del fabricante.

Las condiciones de reacción de los ensayos se muestran en la siguiente Tabla (Tabla IV):



**Tabla VII. Condiciones para mezcla de reacción de PCR tiempo real**

| Reactivos DPYD Variantes 750, 780 y 673 | Concentraciones |          | Reacciones (µL) |
|---|-----------------|----------|-----------------|
|   | Inicial         | Final    | 1               |
| rhAmp Genotyping Master Mix             | 2X              | 1X       | 10.10           |
| rhAmp reporter Mix                      | 40X             | 1X       | 0.504           |
| rhAmp SNP Assays (sondas)               | 20X             | 1X       | 1.00            |
| Agua libre de nucleasas                 | N/A             | N/A      | 4.40            |
| ADN (200 ng) ng/µl                      | 50              | 10 ng/µl | 4.00            |
| Volumen final de reacción               | N/A             | N/A      | 20              |

Se colocaron 16 µl de cada mezcla de reacción en tubos de 0.2 ml, después 4 µl de las muestras o controles al tubo correspondiente y se centrifugaron.

Para la amplificación y detección por PCR se utilizó el equipo en tiempo real QuantStudio 3 (Applied Biosystems, E.U. A.), de acuerdo con las siguientes condiciones de reacción (ver Tabla IX):

**Tabla VIII. Condiciones de reacción PCR tiempo real**

| Programa (QuantStudio 3 EQ-TC-05 de Applied Biosystems) |          |             |             |
|---|----------|-------------|-------------|
| Paso  | Nº Ciclo | Temperatura | Tiempo      |
| 1. Desnaturalización inicial                            | 1        | 95°C        | 10 minutos  |
| 2.- Desnaturalización                                   | 45       | 95°C        | 10 segundos |
| 3.- Alineación  |          | 60°C        | 30 segundos |
| 4.- Extensión   |          | 68°C        | 20 segundos |
| 5.- Extensión final                                     | 1        | 99°C        | 15 minutos  |

Las variantes rs3918290 (c.1905+1G->A), rs5586062 (c.1679T->G), rs72549303 (c.1898delC) y rs72549309 (c.299\_302delTCAT) se genotipificaron utilizando oligonucleótidos de diseño propios para la secuenciación de Sanger (Tabla X).

**Tabla IX. Secuenciación**

| Variantes genéticas | Gen <i>DPYD</i>  |
|---------------------|--|
|                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• c.1905+1G-&gt;A (rs3918290)</li><li>• c.1679T-&gt;G (rs55886062)</li><li>• c.1898delC (rs72549303)</li><li>• c.299_302delTCAT (rs72549309)</li></ul> |

Se realizó una PCR de punto final para amplificar cada una de las variantes, para lo cual se prepararon las distintas mezclas de reacción de acuerdo con la Tabla XI.

**Tabla X. Condiciones para mezcla de reacción de PCR punto final**

| Variantes del gen <i>DPYD</i> :                     |                 |         |                 |
|---|-----------------|---------|-----------------|
| Reactivos <i>DPYD</i> Variantes 303, 290, 062 y 309 | Concentraciones |         | Reacciones (µL) |
|   | Inicial         | Final   | 1               |
| Master Mix  | 2X              | 1X      | 25              |
| CAP062, CAP303/209 o CAP309 directo (Forward)       | 10 µM           | 0.4 µM  | 2               |
| CAP062, CAP303/209 o CAP309 reverso (Reverse)       | 10 µM           | 0.4 µM  | 2               |
| Agua libre de nucleasas                             | N/A             | N/A     | 15              |
| ADN (300 ng) ng/µl                                  | 50              | 6 ng/µl | 6               |
| Volumen final de reacción                           | N/A             | N/A     | 50              |

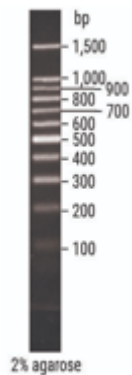
Se colocaron 44 µl de cada mezcla de reacción en microtubos de 0.2 ml, después 6 µl de las muestra o control correspondientes y se centrifugaron.

Las muestras se colocaron en el termociclador SimpliAmp (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) , se programó de acuerdo con las siguientes condiciones de reacción de PCR (ver Tabla XII):

**Tabla XI. Condiciones de reacción PCR punto final**

| Variantes del gen <i>DPYD</i> :                                   |          |                                   |           |
|---|----------|-----------------------------------|-----------|
| Programa para el termociclador (Termociclador SimpliAmp EQ-TC-03) |          |                                   |           |
| Paso  | Nº Ciclo | Temperatura                       | Tiempo    |
| 1. Desnaturalización inicial                                      | 1        | 94°C                              | 5 minutos |
| 2.- Desnaturalización   | 30       | 94°C                              | 1 minuto  |
| 3.- Alineación  |          | 53°C (309) 54°C (062), 57°C (303) | 1 minuto  |
| 4.- Extensión   |          | 72°C                              | 1 minuto  |
| 5.- Extensión final   | 1        | 72°C                              | 7 minutos |

Los productos de amplificación se visualizaron por electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con SYBR Safe DNA gel stain (Thermo Fisher Scientific, E.U.A), colocando 1 µl del reactivo por cada 10 ml de TBE1X, para su correcta visualización bajo luz ultravioleta. Las muestras y controles se prepararon mezclando 10 µL en 2 µL de Blue/Orange Loading Dye 6X (Promega, E. U.), después se cargaron en los pocillos y se dejaron correr a 80 V por 1:15 h.



**Tamaño de la secuencia amplificada (pb):**

*Gen DPYD:*

- rs55886062: 347 pb
- rs3918290 y rs72549303: 498 pb
- rs72549309: 562 pb

Los productos amplificados se purificaron con el kit Wizard SV Gel y PCR Clean-Up System (Promega, E.U.A.), posteriormente las muestras de diluyeron con agua libre de nucleasas hasta llegar a una concentración aproximada de 8ng/µl y se cuantificaron en el equipo QIAxpert (QIAGEN, Alemania).

El procedimiento para la secuenciación fue el mismo para las variantes del gen *DPYD*, solo cambiarán los cebadores y las condiciones de reacción dependiendo de cada variante.

Se realizó la mezcla de reacción para cada variante (ver Tabla XIII) utilizando los reactivos del kit BigDye Terminator v1.1 (Applied Biosystems, E.U.A.).

**Tabla XII. Condiciones para mezcla de reacción de secuenciación**

| Reactivos                          | Concentraciones |           | Reacciones (µL) |
|------------------------------------|-----------------|-----------|-----------------|
|                                    | Inicial         | Final     | 1               |
| BigDye™ Terminator v1.1            | 2.5X            | 0.0625X   | 0.25            |
| 5X sequencing buffer               | 5X              | 0.4X      | 0.875           |
| BDX64 Buffer                       | 64X             | 12.8X     | 2.0             |
| Agua libre de nucleasas            | N/A             | N/A       | 3.875           |
| Cebador Directo (F) o inverso (R ) | 3.2 pmol/µl     | 3.2 pmol  | 1.00            |
| ADN 200-500 pb (3-10 ng)           | 4 ng/µl         | 0.8 ng/µl | 2.0             |
| Volumen final de reacción          | N/A             | N/A       | 10              |

| Gen         | Reference sequence                | Primer Forward                             | Primer Reverse                             |
|-------------|-----------------------------------|--|--|
| <b>DPYD</b> | <b>rs3918290 /<br/>rs72549303</b> | 5' CCA ACT TAT<br>GCC AAT TCT CTT<br>GT 3' | 5' TGA GTA TGC<br>CCT AAA TGA<br>GTG TT 3' |
|             | <b>rs55886062</b>                 | 5' CAA AAC CCC<br>ATC CAG CTT CA<br>3'     | 5' AGT TCA CTG<br>CTC ACT GAC<br>TTT 3'    |
|             | <b>rs72549309</b>                 | 5' AGA CTT ACT<br>ATC AAA GCA<br>CAC 3'    | 5' TAT ACT TAC<br>TAG ACA CGG<br>ACT 3'    |

El termociclador se programó de acuerdo con las siguientes condiciones de reacción de PCR (ver Tabla 14).

**Tabla XIII. Condiciones de reacción para secuenciación**

| Variantes del gen <i>DPYD</i> :                                   |          |             |             |
|---|----------|-------------|-------------|
| Programa para el termociclador (Termociclador SimpliAmp EQ-TC-03) |          |             |             |
| Paso  | N° Ciclo | Temperatura | Tiempo      |
| 1. Desnaturalización inicial                                      | 1        | 96°C        | 1 minutos   |
| 2.- Desnaturalización   | 25       | 96°C        | 10 segundos |
| 3.- Alineación  |          | 50°C        | 5 segundos  |
| 4.- Extensión   |          | 60°C        | 4 minutos   |

Los productos amplificados se purificaron con el kit BigDye XTerminator™ y posteriormente se realizó la electroforesis capilar utilizando el analizador genético SeqStudio (ThermoFisher Scientific, E.U.A.).

Las variables clínicas analizadas fueron en base a revisión de expediente clínico y archivo del Centro Universitario contra el Cáncer. Se capturaron en una base de datos con uso de computadora, dentro de los cuales se consideraron las toxicidades: hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia), cutáneas (síndrome de mano-pie), así como datos epidemiológicos como edad, sexo. El número de participantes fue a conveniencia debido a la frecuencia alélica calculada. Se analizaron variables clínicas como el tipo de tumor, etapa clínica, número de ciclos de quimioterapia recibida, si hubo o no suspensión de tratamiento, grado de toxicidad reportada.

### **Análisis Estadístico**

Las variables categóricas se representaron en porcentaje. Se presentaron los resultados en tablas o gráficas según corresponda. Y se comparó con lo reportado en la literatura publicada a nivel internacional. Se utilizó el software SPSS v25 para el análisis de datos.

Para determinar el porcentaje de la frecuencia alélica se determinó dividiendo el número de individuos con cierto alelo entre el total de individuos x 100.

## Capítulo VI

### 6. Resultados

Se reclutaron un total de 91 pacientes, de los cuales 53% fueron hombres, siendo el grupo más frecuente por edad fue el de 30 a 60 años con el 56% de la población reclutada, ver tabla XV. La edad promedio fue de 57.6 años (rango 19-81 años). Todos los pacientes corresponden a raza mestiza.

La entidad federativa con mayor número de pacientes fue Nuevo León con 55 pacientes, seguido de Tamaulipas con 10 pacientes, Coahuila con 9 pacientes, San Luis Potosí con 5 pacientes, CDMX con 2 pacientes, Veracruz con 2 pacientes, Guadalajara con 1 paciente, Nuevo Laredo con 1 paciente, y 1 paciente extranjero (Bolivia), ver tabla XV.

El peso promedio fue de 67 kg (rango 37 kg a 123 kg), y la talla promedio fue de 1.64 metros (rango 1.45 metros a 1.80 metros).

De los pacientes reclutados, el 47% se mantienen en un IMC (índice de masa corporal) normal, mientras que el 44% parece sobrepeso u obesidad, 9% presenta obesidad grado 1-2 y el 1% obesidad grado 3. Por el contrario 8% de nuestra población padece desnutrición según su IMC (ver tabla XV).

En cuanto a las comorbilidades más comunes de nuestra población, la diabetes tipo 2 fue la más prevalente con un 16%, seguido de depresión y obesidad con un 10%, nefropatía con un 8%, y el restante enfermedades reumatológicas, pulmonares y cardiovasculares en el 3-5 % de la población estudiada. Ver tabla XV.

Hablando sobre los factores de riesgo modificables de los pacientes, 56% de ellos refiere consumir alcohol y 44% de ellos refiere fumar tabaco, ver tabla XV.

**Tabla XIV. Datos demográficos, con frecuencia y porcentaje**

---

| <b>Características</b>              | <b>Variable</b>  |
|-------------------------------------|------------------|
| <b>Edad</b> , años (mediana, rango) | 57.6 (19-81)     |
| – <30 (%)                           | 2 (2.2)          |
| – 30 - 60 (%)                       | 51 (56)          |
| – > 60 (%)                          | 38 (42)          |
| <b>Peso</b> , kg (media, rango)     | 67.1 (37-123)    |
| <b>Talla</b> , m, (media, rango)    | 1.64 (1.45-1.8)  |
| <b>IMC</b> (media, rango)           | 24.8 (15.7-44.3) |
| – <18.5 (%)                         | 8 (8)            |
| – 18.5-24.9 (%)                     | 47 (47)          |
| – >25-29.9 (%)                      | 35 (35)          |
| – >30.39.9 (%)                      | 9 (9)            |
| – >40 (%)                           | 1 (1)            |
| <b>Raza</b> mestiza (%)             | 91 (100)         |
| <b>Origen</b> de pacientes, n (%)   |                  |
| – Nuevo León                        | 55 (62.5)        |
| – Tamaulipas                        | 10 (11.4)        |
| – Coahuila                          | 9 (10.2)         |
| – San Luis Potosí                   | 5 (5.7)          |
| – CDMX                              | 2 (2.3)          |
| – Veracruz                          | 2 (2.3)          |
| – Zacatecas                         | 2 (2.3)          |
| – Extranjero                        | 1 (1.1)          |
| – Guadalajara                       | 1 (1.1)          |
| – Nuevo Laredo                      | 1 (1.1)          |
| <b>Comorbilidades</b> , n (%)       |                  |
| – DM2                               | 15 (16)          |
| – Depresión                         | 9 (10)           |
| – Obesidad                          | 9 (9.9)          |
| – Nefropatía                        | 7 (8)            |
| – Artritis reumatoide, gota, lupus  | 5 (5)            |
| – EPOC                              |                  |
| – Infarto de miocardio              | 4 (4)            |
| – Accidente cerebrovascular         | 3 (3)            |
| – Asma                              | 3 (3)            |
|                                     | 2 (2)            |
| <b>Factores de riesgo</b>           |                  |
| – Alcohol (%)                       | 49 (56)          |
| – Cigarro (%)                       | 38 (44)          |

---

El tipo de cáncer más común fue 38% cáncer de colon, con 30% cáncer de recto, en tercer lugar, fue cáncer de mama con 14%, seguido de cáncer de páncreas en 4° sitio más frecuente con 9%, ver tabla XV.

En cuanto a la etapa clínica, el 40% se encontró en una etapa metastásica, seguido de 32% en etapa III, 19% en etapa II y 3% en etapa I. Por lo que la mayoría de los pacientes estudiados se presentaron en etapas avanzadas (tabla XV).

**Tabla XIV (cont). Datos demográficos, con frecuencia y porcentaje**

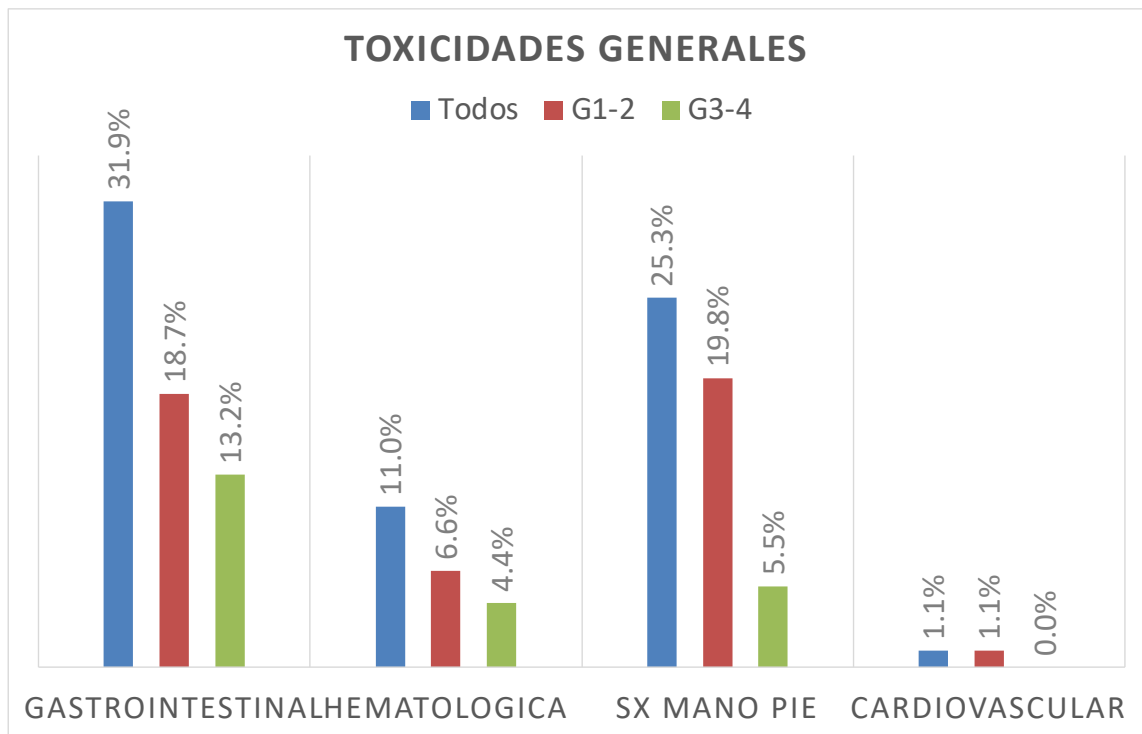
| <b>Características</b>      | <b>Variable</b> |
|-----------------------------|-----------------|
| <b>Tipo de cáncer</b>       | <b>n (%)</b>    |
| – Colon                     | 35 (38)         |
| – Recto                     | 27 (30)         |
| – Mama                      | 13 (14)         |
| – Páncreas                  | 8 (9)           |
| – Esófago                   | 2 (2)           |
| – Intestino delgado         | 2 (2)           |
| – Gástrico                  | 2 (2)           |
| – Ano                       | 1 (1)           |
| – Primario Desconocido      | 1 (1)           |
| <b>Etapa clínica, n (%)</b> |                 |
| – I                         | 3 (3)           |
| – II                        | 17 (19)         |
| – III                       | 29 (32)         |
| – IV                        | 36 (40)         |
| – Desconocido               | 6 (7)           |

En cuanto a toxicidad, el 11% presentó toxicidad hematológica, de los cuales el 4.4% fueron grado 3-4, el 31.9% presentó toxicidad gastrointestinal y de estos el 13.2% fueron grado 3-4, el 25.3% presentó síndrome mano-pie, de los cuales el 5.5% fueron grado 3-4, 1 paciente presentó toxicidad cardiovascular (1.1%). En 7 pacientes (7.7%) presentaron toxicidad grave se requiere suspensión prematura de la QT y 4 pacientes (4.4%) requiere hospitalización, ver Figura 19 y 20. Y el 88% de los pacientes tolera la quimioterapia de manera aceptable con

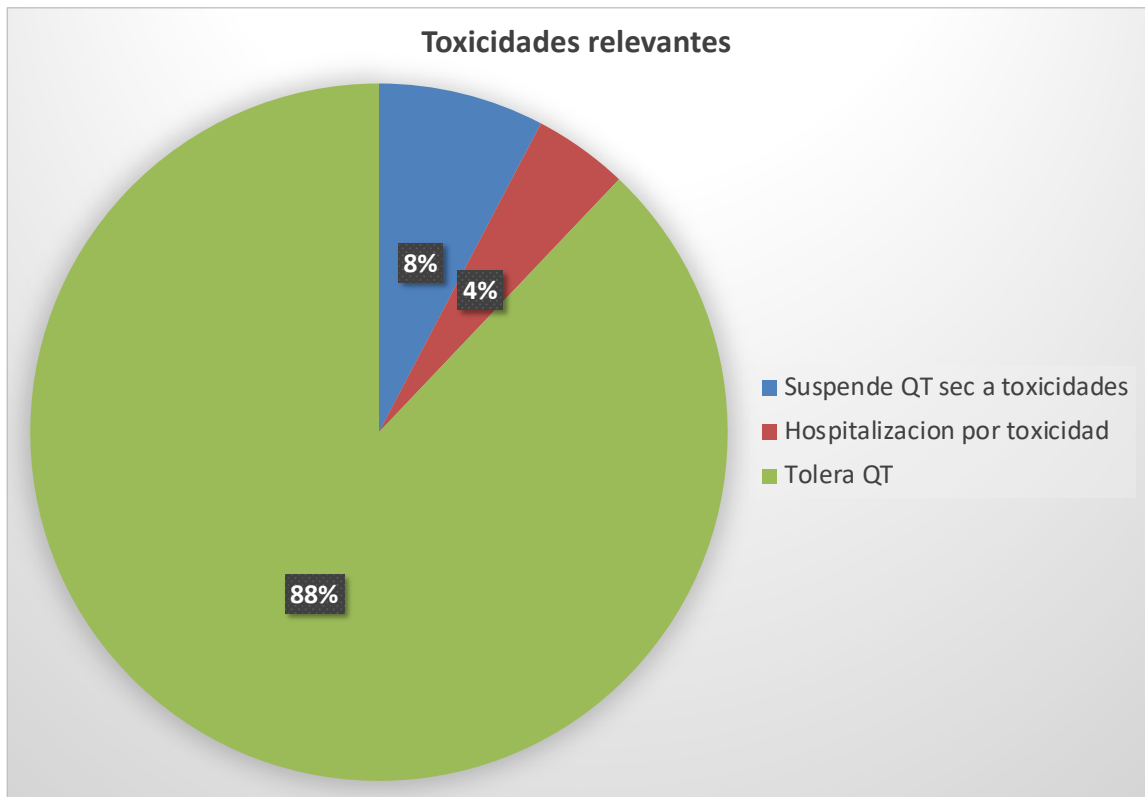


efectos adversos leves o moderados que no requiere suspensión de quimioterapia por toxicidades.

Los pacientes con variantes *DPYD* son 2 en nuestro estudio, los cuales el 100% desarrolló toxicidad G3 y 50% requirió suspensión de la quimioterapia, 50% de ellos requirieron un ajuste de dosis con una de reducción de dosis del 50%. Comparado con el 23% de toxicidades G3-4 y la suspensión de quimioterapia del 7.7% de toda la población general.



**Figura 12. Gráfico de la distribución de las distintas toxicidades asociadas a quimioterapia.**



**Figura 13. Gráfico de la distribución de los eventos adversos graves asociados a quimioterapia.**

La genotipificación en *DPYD* se realizó en el 47% de los casos antes de iniciar tratamiento con quimioterapia, ver Figura 21.



**Figura 14. Gráfico que muestra la temporalidad de la genotipificación de *DPYD* con respecto al inicio del tratamiento con quimioterapia.**

Del total de pacientes, se identificó la presencia de la variante c.2846A>T (rs67376798) en un 2.19% (n=2). La cual esta reportada con una frecuencia alélica mundial de 0.005166 y de 0.004 en población latinoamericana (49). Por lo que en nuestra población el alelo variante tiene una mayor prevalencia aumentando el riesgo de toxicidad.

Esta variante provoca una reducción de la actividad enzimática de DPD, causando una deficiencia en el catabolismo de los metabolitos activos del 5-FU y en su eliminación, por lo que hay un aumento de la vida media. Se le ha asociado en estudios anteriores con una toxicidad grado 3 – 4 (48).

Dos pacientes resultaron positivos para la variante c.2846A>T y presentaron las siguientes características clínicas: Uno de ellos fue un paciente masculino de 60 años en tratamiento con diagnóstico cáncer de colon metastásico en tratamiento con capecitabina + platino y presentó toxicidad gastrointestinal G4 en el primer ciclo, por lo que requirió suspensión temprana de tratamiento, este paciente progresa posteriormente a la quimioterapia y fallece en una cuarta línea.

El segundo paciente fue una mujer de 60 años con diagnóstico de cáncer anal etapa II en tratamiento con capecitabina + cisplatino. Presentó toxicidad gastrointestinal G3 (diarrea, náuseas/vómitos y mucositis) y síndrome mano pie G3 (cambios severos en la piel, ej. ampollas, sangrado, edema, hiperqueratosis) así como dolor desde el primer ciclo, por lo que requirió un ajuste de dosis y actualmente está en vigilancia oncológica.

## Capítulo VII

### 7. Discusión

La genotipificación de *DPYD* (que codifica DPD) permite identificar pacientes deficientes en DPD y ajustes de dosis profilácticos de FP con el tratamiento inicial, reduciendo así los riesgos de la terapia sin comprometer el efecto anticancerígeno (51).

En este estudio analizamos a 91 pacientes oncológicos para el análisis de genotipificación *DPYD*. En donde se implementó un test farmacogenético creado en el LIBAC, para analizar 7 variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A (*DPYD*\*2A), c.1679T > G (*DPYD*\*13), c.2846A>T (rs67376798), c.1129-5923C>G(rs75017182), c.1898delC (*DPYD*\*3), c.299\_302delTCAT (*DPYD*\*7), c.1156G>T (*DPYD*\*12); asociadas a toxicidad en población mexicana con cáncer. Siendo éste el primer estudio de su clase.

Se identificó la presencia de la variante c.2846A>T (rs67376798) del gen *DPYD* en dos pacientes, lo que corresponde a una frecuencia alélica del 2.2%, la cual

es mayor a la frecuencia reportada a nivel internacional la cual es de 0.005166% y del 0.004% en población latinoamericana (52). Esta variante provoca una reducción de la actividad enzimática de DPD, causando una deficiencia en el catabolismo de los metabolitos activos del 5-FU y en su eliminación, por lo que hay un aumento de la vida media del 5-FU, provocando efectos secundarios graves y un riesgo moderado de toxicidad (53). Esto es indicativo de que en nuestra población el riesgo de desarrollar efectos adversos al tratamiento con FP es más elevado que en otras poblaciones, lo que enfatiza la importancia de realizar la genotipificación de *DPYD* antes de iniciar el tratamiento.

Del resto de las variantes analizadas para el gen *DPYD* ((c.1905+1G>A (DPYD\*2A), c.1679T > G (DPYD\*13), c.1129-5923C>G(rs75017182), c.1898delC (DPYD\*3), c.299\_302delTCAT (DPYD\*7), c.1156G>T (DPYD\*12)), se encontraron en estado de homocigosis para los alelos silvestres.

Se han descrito más de 160 variantes para el gen *DPYD* (54), la prueba sólo examina un número limitado de variantes conocidas y no puede identificar variantes raras que puedan obstaculizar la actividad de la enzima. Debido a esto, no se puede descartar la presencia de variantes en el *DPYD* en aquellos pacientes de nuestro estudio que presentaron toxicidad a FP. Por lo que, dentro de las perspectivas, se encuentra realizar una secuenciación completa del gen *DPYD* en aquellos pacientes que presentaron toxicidad grado G3 y G4.

El análisis *DPYD* en nuestra población fue realizado en un 46% de los pacientes antes de iniciar tratamiento con quimioterapia. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó pruebas preventivas para detectar la deficiencia de DPD en pacientes con indicación de tratamiento con FP. Afirmando que los pacientes con deficiencia parcial de DPD deberían recibir una dosis más baja de FP y los pacientes con deficiencia completa de DPD deberían evitar la FP por completo. La FDA de los Estados Unidos no ha emitido hasta el momento recomendaciones en el sentido de realizar pruebas de rutina previas al tratamiento para la deficiencia de DPD (55).

Observamos que las dos pacientes que fueron portadoras para la variante c.2846A>T (rs67376798), presentaron grados de toxicidad G3 y G4, los cuales son incapacitantes. El tamizaje en nuestros pacientes previo a la quimioterapia nos permite disminuir el riesgo de presentar toxicidad severa, mejorando la calidad de vida y aumentando el apego a los tratamientos.

Desafortunadamente, el cribado de *DPYD* todavía no está universalmente aceptado, aunque se ha demostrado que es rentable y varios sujetos son examinados solo después de que se ha producido una toxicidad severa, eliminando así la ventaja de una genotipificación preventiva para reducir las consecuencias perjudiciales de administrar FP en un metabolizador lento (50). Por lo que se requieren más estudios como el nuestro, en donde se refleje mediante evidencia científica, el beneficio de la genotipificación del gen *DPYD* y la personalización de tratamiento con FP.

## Capítulo VIII

### 8. Conclusión

Nuestra población presentó una frecuencia alélica de la variante c.2846A>T (rs67376798) mayor a la reportada mundialmente. Esto es indicativo de que en nuestra población el riesgo de desarrollar efectos adversos al tratamiento con FP es mayor. Por lo que es necesario realizar más estudios aumentando el número de muestra, en conjunto con la identificación de otras variantes de relevancia clínica que estén asociadas con el desarrollo de toxicidad por FP.

Se necesitan mayores esfuerzos para mejorar el acceso a los pacientes a las pruebas DPD en la práctica clínica, debido a su relevancia en la morbilidad asociada.

## Capítulo IX

### 9. Anexos

N/A

## Capítulo X

### 10. Bibliografía

1. National Institutes of Health. What Is Cancer? [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May;74(3):229–63.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
4. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A, Fidler-Benaoudia MM, Miranda-Filho A, Ferlay J, et al. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):22–32.
5. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*. 2004 Dec;6(6):229.
6. Araghi M, Fidler-Benaoudia M, Arnold M, Rutherford M, Bardot A, Ferlay J, et al. International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: an ICBP SURVMARK-2 Study. *Thorax*. 2022 Apr;77(4):378–90.
7. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
8. Miranda-Filho A, Piñeros M, Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018. *Salud Pública México*. 2019 Jun 7;61(3, may-jun):219.
9. Wéber A, Morgan E, Vignat J, Laversanne M, Pizzato M, Runggay H, et al. Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040. *BMJ Open*. 2023 May;13(5):e065303.
10. Duggan C, Trapani D, Ilbawi AM, Fidarova E, Laversanne M, Curigliano G, et al. National health system characteristics, breast cancer stage at diagnosis, and breast

- cancer mortality: a population-based analysis. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1632–42.
11. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020 Aug;8(8):e1027–37.
  12. Joko-Fru WY, Jedy-Agba E, Korir A, Ogunbiyi O, Dzamalala CP, Chokunonga E, et al. The evolving epidemic of breast cancer in SUB-SAHARAN Africa: Results from the African Cancer Registry Network. *Int J Cancer.* 2020 Oct 15;147(8):2131–41.
  13. Torres-Román JS, Ybaseta-Medina J, Loli-Guevara S, Bazalar-Palacios J, Valcarcel B, Arce-Huamani MA, et al. Disparities in breast cancer mortality among Latin American women: trends and predictions for 2030. *BMC Public Health.* 2023 Jul 28;23(1):1449.
  14. Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchia C. European trends in breast cancer mortality, 1980–2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer.* 2021 Jul;152:4–17.
  15. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):1002–13.
  16. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017 Apr;66(4):683–91.
  17. Schliemann D, Ramanathan K, Matovu N, O'Neill C, Kee F, Su TT, et al. The implementation of colorectal cancer screening interventions in low-and middle-income countries: a scoping review. *BMC Cancer.* 2021 Dec;21(1):1125.
  18. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3632.
  19. Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):521–31.
  20. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2023 Apr 27;9(1):21.
  21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer, Research. The Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: colorectal cancer [Internet]. 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>
  22. Bray F. GLOBOCAN 2022, MEXICO [Internet]. 2024. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>



23. Abeloff's Clinical Oncology [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20150054004>
24. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER. 2021; Available from: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)
25. POCKET ONCOLOGY. S.I.: WOLTERS KLUWER MEDICAL; 2022.
26. Kantarjian HM, Wolff RA, Rieber AG. The MD Anderson manual of medical oncology. 4th ed. New York: McGraw Hill education; 2022.
27. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020 May 2;21(9):3233.
28. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017; Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
29. Oeffinger KC, Van Leeuwen FE, Hodgson DC. Methods to Assess Adverse Health-Related Outcomes in Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Oct 1;20(10):2022–34.
30. Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon SV, Papneja N, Miller WH. A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future. *Curr Oncol.* 2020 Apr 1;27(12):87–97.
31. Dean L, Kane M. Capecitabine Therapy and DPYD Genotype. :17.
32. Lunenburg CATC, Henricks LM, Dreussi E, Peters FP, Fiocco M, Meulendijks D, et al. Standard fluoropyrimidine dosages in chemoradiation therapy result in an increased risk of severe toxicity in DPYD variant allele carriers. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;104:210–8.
33. 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. *J Clin Oncol.* 2016 Jan 20;34(3):227–34.
34. 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.* 2018 Nov;19(11):1459–67.
35. Argilés G, Taberner J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291–305.
36. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):678–700.

37. Knikman JE, Gelderblom H, Beijnen JH, Cats A, Guchelaar H, Henricks LM. Individualized Dosing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy to Prevent Severe Fluoropyrimidine-Related Toxicity: What Are the Options? *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar;109(3):591–604.
38. Toffoli G, Giodini L, Buonadonna A, Berretta M, De Paoli A, Scalone S, et al. Clinical validity of a *DPYD* -based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines. *Int J Cancer.* 2015 Dec 15;137(12):2971–80.
39. Henricks LM, Van Merendonk LN, Meulendijks D, Deenen MJ, Beijnen JH, De Boer A, et al. Effectiveness and safety of reduced-dose fluoropyrimidine therapy in patients carrying the *DPYD* \*2A variant: A matched pair analysis. *Int J Cancer.* 2019 May;144(9):2347–54.
40. Boige V, Vincent M, Alexandre P, Tejpar S, Landolfi S, Le Malicot K, et al. *DPYD* Genotyping to Predict Adverse Events Following Treatment With Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With Stage III Colon Cancer: A Secondary Analysis of the PETACC-8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016 May 1;2(5):655.
41. Van Kuilenburg ABP, Vreken P, Abeling NGGM, Bakker HD, Meinsma R, Van Lenthe H, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet.* 1999 Feb 3;104(1):1–9.
42. Elraiyah T, Jerde C, Shrestha S, Wu R, Nie Q, Giama N, et al. Novel Deleterious Dihydropyrimidine Dehydrogenase Variants May Contribute to 5-Fluorouracil Sensitivity in an East African Population. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Mar;101(3):382–90.
43. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene as a Major Predictor of Severe 5-Fluorouracil Toxicity. *Pharmacogenomics.* 2011 Sep;12(9):1321–36.
44. Pérez-Ibave DC, Burciaga-Flores CH, Gómez-Ordaz VJ, Oliva-García NI, Ortiz-Murillo VN, Alvarado Villarreal F, et al. Allelic frequency of *DPYD* genetic variants: implementation of a genotyping test in Mexican population. *Res Symp [Internet].* 2024; Available from: <https://scholarworks.utrgv.edu/somrs/2023/posters/102>
45. Jolivet C, Nassabein R, Soulières D, Weng X, Amireault C, Ayoub JP, et al. Implementing *DPYD*\*2A Genotyping in Clinical Practice: The Quebec, Canada, Experience. *The Oncologist.* 2021 Apr 1;26(4):e597–602.
46. Van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer.* 2004 May;40(7):939–50.
47. Varughese LA, Lau-Min KS, Cambareri C, Damjanov N, Massa R, Reddy N, et al. *DPYD* and *UGT1A1* Pharmacogenetic Testing in Patients with Gastrointestinal Malignancies: An Overview of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020 Nov;40(11):1108–29.

48. Innocenti F, Mills SC, Sanoff H, Ciccolini J, Lenz HJ, Milano G. All You Need to Know About *DPYD* Genetic Testing for Patients Treated With Fluorouracil and Capecitabine: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract*. 2020 Dec;16(12):793–8.
49. Gonzalez-Covarrubias V, Morales-Franco M, Cruz-Correa OF, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, et al. Variation in Actionable Pharmacogenetic Markers in Natives and Mestizos From Mexico. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 10;10:1169.
50. 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. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):227–34.
51. Hodroj K, Barthelemy D, Lega JC, Grenet G, Gagnieu MC, Walter T, et al. Issues and limitations of available biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy toxicity, a narrative review of the literature. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100125.
52. U.S. National L of M. ALFA Allele Frequency. 2021.
53. Ontario Health (Quality). *DPYD* Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment With Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(14):1–186.
54. Sharma BB, Rai K, Blunt H, Zhao W, Tosteson TD, Brooks GA. Pathogenic *DPYD* Variants and Treatment-Related Mortality in Patients Receiving Fluoropyrimidine Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*. 2021 Dec 1;26(12):1008–16.
55. 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*. 2024 Jan;17(1):e13699.

### **11. Resumen autobiográfico**

El 28 de abril de 1990 nací en la ciudad de Monterrey Nuevo León. Siendo el segundo hijo de la familia Alvarado Villarreal. Mis padres don el Ing. Francisco Javier Alvarado Cornejo y la Mtra. María Susana Villarreal Lazcano, mis hermanas con la Lic. Susana María Alvarado Villarreal y la Arq. MsC Sarahí Alvarado Villarreal, estoy casado con la Dra. L Carolina Morales Ríos, Genetista y tenemos dos hijos, Leonardo y Bernardo Alvarado Morales, de 5 meses de edad. Siempre desde niño he tenido mucha curiosidad por las ciencias.

Crecí mi infancia en el pueblo de Hidalgo Nuevo León, donde cursé hasta 3° de primaria en la escuela primaria María Domínguez de Cueva. Posteriormente nos mudamos a Monterrey Nuevo León donde termine la primaria en San Nicolas de los Garza en la escuela Primaria Gral. Lázaro Cárdenas, para posteriormente cursar la Secundaria #2 Leona Vicario y la preparatoria #7 Puentes de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Al terminar la preparatoria decidí estudiar medicina ya que era un reto intelectual y por el medio del cual se puede ayudar al prójimo y al mismo tiempo mantener la rigurosidad del método científico. Ingresé a la Universidad de Monterrey con beca de excelencia y dando servicio becario con la Dra. Zeta Melva Triana Contreras durante mis estudios, realice mi internado medico en el hospital IMSS HGZ #67 bajo la tutela del Dr. Guerrero y el servicio social en la Clínica Fundación Adelaida Lafón bajo la tutela de la Dra. Esthela Linarte, todo esto gracias a plaza de vinculación UDEM. Para graduarme en 2014 como Médico Cirujano y Partero, obtuve el mérito de excelencia en el examen profesional.

Cabe recalcar que durante ese año de servicio social conocí a mi esposa y la madre de nuestros hijos la Dra L. Carolina Morales Ríos.

Posteriormente y después de aproximadamente 5 años de trabajo como Medico General, Medico Coordinador de Calidad, Medico Dictaminador de

seguros de gastos médicos, aplique para el examen nacional de residencias ENARM a la plaza de Medicina Interna, la cual obtuve plaza en el hospital Christus Muguerza, donde cursé la residencia de Medicina Interna del 2018-2022, bajo la tutela del Dr. Oswaldo E. Sánchez Dávila, la Dra. Lilia Rizo y la Dra Alicia López, así como muchos otros profesores, ganando el premio de la tesis más completa y mejor evaluada de la generación.

Realice el servicio social de Medicina Interna el ultimo tetramestre del R4 en Dr Arrollo Nuevo León y apliqué a la residencia de Oncología en el Hospital Universitario de la UANL, donde ya había rotado en meses previos.

Actualmente me encuentro en el tercer año de residencia en Oncología bajo la tutela del Dr. Oscar Vidal, Dr. Juan Fco González, Dr. David Hernández, Dr. Alan Burguete, Dra. Dra. Diana C. Pérez y la Dra. Lourdes Garza, donde he trabajado en esta tesis con mucho cariño a impulsar la ciencia médica.