

Genotipificación del gen DPYD: Una obligación ética y legal para la protección del paciente oncológico

Genotyping of the DPYD Gene: An Ethical and Legal Obligation for the Protection of the Oncology Patient

Señor Editor:

La medicina de precisión ha transformado el paradigma terapéutico del cáncer en la última década. Uno de los aspectos más relevantes, aunque aún subestimado, es la importancia del genotipado previo a la administración de ciertos quimioterápicos. En este contexto, la identificación de variantes en el gen *DPYD*, que codifica la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), es esencial para prevenir toxicidades graves e incluso letales en pacientes tratados con fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina o tegafur (Figura 1). Al respecto, diversos estudios han evidenciado que entre un 3-8% de la población europea presenta variantes genéticas que reducen la actividad de la enzima DPD, con consecuencias clínicas potencialmente catastróficas si no son detectadas a tiempo¹. La implementación del genotipado de *DPYD* como práctica clínica estándar previa al tratamiento con fluoropirimidinas no sólo es una recomendación técnica, sino que constituye, cada vez más, una exigencia moral y legal para los profesionales sanitarios y las instituciones.

En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ya ha emitido recomendaciones claras sobre la necesidad de realizar pruebas genéticas para detectar variantes funcionales de *DPYD* antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas². En países como Alemania y Países Bajos, esta práctica es obligatoria, y se ha demostrado que

reduce significativamente los eventos adversos graves relacionados con estos fármacos, además de ser costo-efectiva³.

En este sentido, la incorporación del genotipado de *DPYD* como práctica clínica rutinaria se alinea con los principios del Plan Nacional del Cáncer (PNC) en Chile, que busca garantizar tratamientos oncológicos seguros, efectivos y personalizados. El PNC promueve la equidad en el acceso a tecnologías diagnósticas avanzadas, la prevención de eventos adversos evitables y la mejora continua en la calidad del cuidado oncológico. Así, la detección temprana de variantes en *DPYD* representa una herramienta fundamental para optimizar la eficacia terapéutica, disminuir la morbilidad asociada al tratamiento y avanzar hacia una oncología de precisión, centrada en el paciente y respaldada por políticas públicas de salud integrales.

El argumento moral es inapelable. Si existe una prueba diagnóstica accesible, fiable y costo-efectiva que puede prevenir reacciones adversas graves, su omisión compromete la seguridad del paciente. La no implementación del genotipado de *DPYD* equivale, en términos éticos, a una negligencia previsible. El principio de no maleficencia, piedra angular de la bioética médica, exige su integración inmediata en la rutina clínica oncológica.

En el ámbito legal, los riesgos son también crecientes. En diversos países se han documentado ya demandas judiciales por efectos adversos previsible relacionados con fluoropirimidinas en pacientes no genotipados. La jurisprudencia internacional empieza a considerar que, en presencia de guías clínicas actualizadas y recomendaciones oficiales de agencias regulatorias, la falta de cribado genético podría constituir una violación del deber de cuidado médico⁴.

Desde el punto de vista práctico, el genotipado de *DPYD* no representa una barrera técnica ni económica significativa. Las tecnologías actuales permiten realizar paneles genéticos rápidos, seguros y con un costo asumible incluso para sistemas de salud públicos. Además, el costo de manejar una toxicidad grave derivada de la administración de fluoropirimidinas sin ajuste de dosis es sustancialmente mayor, tanto en términos

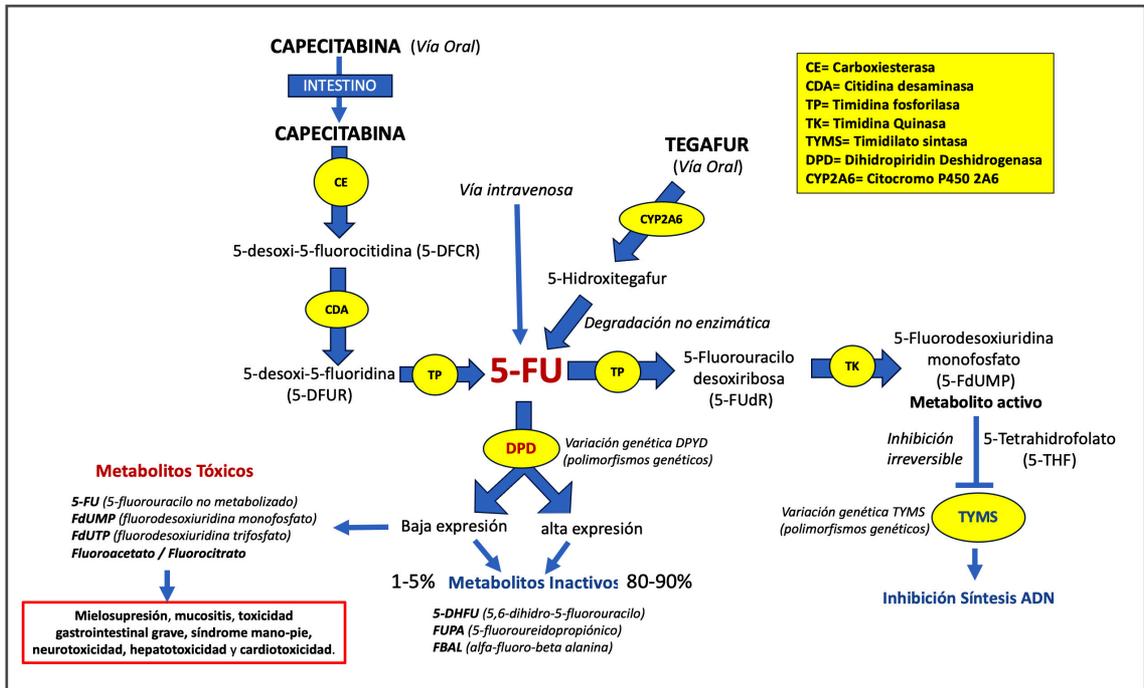


Figura 1: Metabolismo del 5-FU: Vías de Activación, Inactivación y Formación de Metabolitos Tóxicos (confección propia).

económicos como humanos. Esto ha llevado a la publicación de guías prácticas para su aplicación en la práctica clínica⁵.

Algunas de las variantes más relevantes en el gen *DPYD* incluyen, *DPYD*2A* (c.1905+1G>A, rs3918290), que produce una enzima no funcional; *DPYD*13* (c.1679T>G, rs55886062), que conduce a una actividad enzimática disminuida; *DPYD*9B* (c.2846A>T, rs67376798), que produce una deficiencia parcial de la enzima y HapB3 (c.1129-5923C>G, rs75017182), que afecta el *splicing* del pre-mRNA generando una disminución de su expresión. Estas variantes son responsables de la mayoría de los casos de deficiencia de DPD clínicamente significativa.

La detección de estas variantes permite ajustar la dosis o incluso evitar el uso de fluoropirimidinas en los casos más severos, disminuyendo así el riesgo de toxicidad aguda⁶. Actualmente, el Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, perteneciente al Departamento de Oncología Básico-Clínica de la Universidad de Chile (<https://>

dohc.cl/laboratorio-de-carcinogenesis-quimica-y-farmacogenetica/), realiza esta prueba de forma regular, capacita a profesionales del área biomédica para su implementación y promueve su uso, tanto a nivel nacional como internacional. Este es un punto de partida para que en diversos centros clínicos oncológicos, públicos o privados, que cuenten con laboratorios de biología molecular, se implemente el genotipado regular de *DPYD* con el fin de prevenir reacciones adversas potencialmente mortales en pacientes que reciben terapias como FOLFOX, CAPEOX/XELOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, entre otras.

Se recomienda incorporar de inmediato el genotipado de *DPYD* antes de iniciar tratamientos con fluoropirimidinas, dado el alto riesgo de toxicidad en pacientes con variantes de función reducida. En portadores heterocigotos, se sugiere iniciar con dosis más bajas y ajustarlas progresivamente según tolerancia, mientras que, en casos homocigotos, donde el riesgo de toxicidad fatal es crítico, el uso del fármaco debe restringirse a

situaciones excepcionales, con dosis inferiores al 25% y bajo monitoreo terapéutico riguroso. Estas recomendaciones cuentan con el respaldo de las guías del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)⁶ y otras entidades internacionales como el DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group), la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la ASCO (American Society of Clinical Oncology). Por ello, se insta a los oncólogos a incorporar esta prueba genética antes de administrar tratamientos con 5-FU, y se solicita al Instituto de Salud Pública (ISP) adoptar oficialmente estos lineamientos, en concordancia con las directrices establecidas por la FDA (Food and Drug Administration-USA), la EMA (European Medicines Agency), y avaladas por la evidencia científica vigente.

Desde la práctica médica, el verdadero desafío es su implementación sistemática, más que su justificación científica. Es fundamental que los protocolos hospitalarios incluyan el genotipado de *DPYD* como paso obligatorio antes de recetar fluoropirimidinas, con auditoría, incentivos e incluso respaldo legal por parte de las autoridades sanitarias.

En definitiva, el análisis de *DPYD* representa un punto clave en la medicina personalizada y en la protección del paciente. Su omisión en el tratamiento oncológico actual resulta éticamente inaceptable. Las instituciones sanitarias, clínicas y educativas deben integrarlo de forma urgente como parte del estándar de atención, no solo como una recomendación técnica, sino como una responsabilidad ética y legal impostergradable.

Luis A. Quiñones^{1,2,3,a,*}.

¹Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias Farmacéuticas y Tecnología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF). Santiago, Chile.

*Bioquímico, Ph.D.

*Correspondencia: Luis A. Quiñones / lquinone@uchile.cl
Departamento de Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, P.O. Box 70111.
Carlos Schachtebeck 299, Quinta Normal, Santiago, Chile.

Referencias

1. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of *DPYD* variants c.1679T>C, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015 Dec; 16(16): 1639-1650. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26603945.
2. European Medicines Agency. Fluorouracil and related-substances: Measures to prevent severe side effects. EMA, 2020. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal-products>. Accessed, June 20, 2025
3. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 107: 60-67. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.11.010. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30544060.
4. Baker SD, Bates SE, Brooks GA, Dahut WL, Diasio RB, El-Deiry WS, et al. *DPYD* Testing: Time to Put Patient Safety First. *J Clin Oncol.* 2023; 41(15): 2701-2705. DOI: 10.1200/JCO.22.02364. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36821823; PMCID: PMC10414691.
5. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(2): 210-216. DOI: 10.1002/cpt.911. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29152729; PMCID: PMC5760397.
6. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(2): 210-216.