



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Carrera Bioquímica y Farmacia**

**“Revisión bibliográfica de los polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el  
tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal”**

Trabajo de titulación previo a la obtención  
del título de: Bioquímico Farmacéutico.

**Autores:**

- Cristina Alexandra Benavides Tutillo

CI: 0302289269

Correo: crisabt@yahoo.es

- María Gabriela Molina Pinos

CI: 0104515788

Correo: mg.molinap@gmail.com

**Directora:**

- BQF. Maritza Raphaela Ochoa Castro, Mgt.

CI: 0301843090

**Cuenca, Ecuador**

15 de septiembre del 2021



## RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es la afección maligna más frecuente del tubo digestivo, pudiendo localizarse desde la válvula ileocecal hasta el recto. En el mundo, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer. Los procesos involucrados en el desarrollo de cáncer colorrectal incluyen alteración en la síntesis y reparación del ADN. El tratamiento se basa principalmente en la administración de fármacos antineoplásicos, como el 5-fluorouracilo (5-FU), perteneciente al grupo farmacológico de las fluoropirimidinas de la clase de los antimetabolitos antineoplásicos. Sin embargo, se ha demostrado que existe toxicidad asociada con polimorfismos genéticos en pacientes tratados con 5-FU que incluyen síntomas gastrointestinales, mielosupresión y neurotoxicidad. Los polimorfismos genéticos pueden afectar a la expresión de las proteínas codificadas, alterando la actividad enzimática, la unión al sustrato y las rutas de señalización; se estudiaron las variaciones genéticas de cuatro principales genes ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS. **Objetivo general:** Establecer los polimorfismos genéticos asociados a la toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal. **Metodología:** Revisión bibliográfica basada en revistas digitales, la cual inicia con la búsqueda exhaustiva de información acerca del uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, reacciones adversas, polimorfismos y toxicidad. Las bases de datos empleadas son PubMed, ScienceDirect y Scielo; cuyas publicaciones corresponden a los últimos 10 años. Se incluyen artículos científicos, estudios realizados en pacientes mayores a 18 años de edad, revistas en español e inglés y artículos visibles a texto completo. Adicionalmente se analizaron los polimorfismos en la base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information), de donde se obtuvo las frecuencias alélicas a nivel global y latinoamericano. **Resultados:** Se revisaron un total de 11 artículos, de los cuales se pudo obtener datos sobre polimorfismos genéticos que se presentan en pacientes con cáncer colorrectal que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo. Los genes que se analizaron son ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS, con sus respectivas variantes. Se estableció que los polimorfismos desencadenan en una toxicidad que se manifiesta de diferentes formas: diarrea, estomatitis, mucositis, neutropenia, etc.

**PALABRAS CLAVE:** “5-fluorouracilo”. “5-FU”. “Cáncer colorrectal”. “Neoplasias colorrectales”. “Polimorfismos genéticos”.



## ABSTRACT

Colorectal cancer is the most common malignancy of the digestive tract. It can be localized from the ileocecal valve to the rectum. Colon cancer is the second most common cause of death, after lung cancer in men and breast cancer in women. The process involved in the development of colon cancer is caused mainly by alteration of synthesis and repair of the DNA. The treatment is based basically on the administration of antitumor medications, like 5-fluorouracil (5-FU) that belongs to the class of antimetabolites antineoplastic agents. However, it has been shown that there is toxicity related with genetic polymorphism in patients treated with 5-FU, including gastrointestinal symptoms, myelosuppression and neurotoxicity. The genetic polymorphism can affect the protein expression, the enzymatic activity, substrate binding and signaling pathways; the genetic variations of four main genes have been studied, including ABCB1, DPYD, MTHFR and TYMS. **OBJECTIVE:** Establish the genetic polymorphism associated with the toxicity with the use of 5-fluorouracil in patients with colorectal cancer. **METHODOLOGY:** Bibliographic review based on digital articles, starting with the research of information about 5-fluorouracil as treatment of patients with colorectal cancer, its adverse reactions, polymorphisms and toxicity. The data base used are: PubMed, ScienceDirect and Scielo; published within the last 10 years. It included scientific articles and studies done in patients older than 18 years old. Publications in Spanish and English as well as full text articles. Additionally, the polymorphisms were analyzed in the NCBI (National Center for Biotechnology Information) database, from which the allelic frequencies at the global and Latin American levels were obtained. **RESULTS:** A total of 11 articles were reviewed, from where we obtained data about polymorphism that developed in patients with colorectal cancer who receive treatment with 5-fluorouracil. The genes that were analyzed are: ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS, with their respective variations. It was established that the polymorphisms trigger toxicity that manifests itself in different forms: diarrhea, stomatitis, mucositis, neutropenia, etc.

**KEY WORDS:** “5-fluorouracil”. “5-FU”. “Colorectal cancer”. “Colorectal Neoplasm”.  
“Genetic polymorphisms”.



## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 2  |
| ABSTRACT .....  | 3  |
| ÍNDICE.....   | 4  |
| DEDICATORIA .....   | 10 |
| AGRADECIMIENTO .....  | 11 |
| CAPÍTULO 1 .....  | 12 |
| 1.1. INTRODUCCIÓN .....   | 12 |
| 1.2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS .....                                | 13 |
| 1.2.1. Objetivo General .....   | 13 |
| 1.2.2. Objetivos Específicos.....   | 13 |
| CAPÍTULO 2 .....  | 14 |
| 2. CONTENIDO TEÓRICO .....  | 14 |
| 2.1. CÁNCER COLORRECTAL.....  | 14 |
| 2.1.1. Epidemiología .....  | 14 |
| 2.1.2. Fisiopatología.....  | 15 |
| 2.1.3. Factores de riesgo.....  | 17 |
| 2.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL .....                               | 18 |
| 2.3. FLUOROPIRIMIDINAS (FP) .....   | 19 |
| 2.3.1. 5 – FLUOROURACILO (5 – FU) .....                                     | 20 |
| 2.3.2. Estructura Química.....  | 20 |
| 2.3.3. Mecanismo de Acción.....   | 20 |
| 2.3.4. Vía Metabólica.....  | 21 |
| 2.3.5. Farmacocinética .....  | 22 |
| 2.4. TOXICIDAD .....  | 23 |
| 2.5. TRATAMIENTO .....  | 24 |
| 2.6. POLIMORFISMOS GENÉTICOS .....  | 26 |
| 2.6.1. Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNP) .....                      | 27 |
| 2.6.2. Repeticiones en tándem (TR) .....                                    | 28 |
| 2.6.3. Indel.....   | 28 |
| 2.7. GENES.....   | 29 |
| 2.7.1. Miembro 1 de la subfamilia B del casete de unión de ATP (ABCB1)..... | 29 |
| 2.7.2. Metilen Tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR).....                      | 29 |
| 2.7.3. Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPYD) .....                        | 30 |



|   |           |
|---|-----------|
| 2.7.4. Timidilato Sintasa (TYMS) .....  | 30        |
| <b>CAPÍTULO 3</b> .....                 | <b>32</b> |
| 3. METODOLOGÍA .....                    | 32        |
| 3.1. Diseño y tipo de estudio .....     | 32        |
| 3.2. Bases de Datos analizadas.....     | 32        |
| 3.3. Terminología de Búsqueda .....     | 32        |
| 3.4. Criterios de inclusión .....       | 33        |
| 3.5. Criterios de exclusión.....        | 33        |
| 3.6. Selección de artículos .....       | 33        |
| 3.7. Universo y muestra .....           | 33        |
| 3.8. Recolección de Datos.....          | 34        |
| <b>CAPÍTULO 4</b> .....                 | <b>35</b> |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....     | <b>35</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....               | <b>50</b> |
| <b>RECOMENDACIONES</b> .....            | <b>52</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS</b> ..... | <b>53</b> |



## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Cristina Alexandra Benavides Tutillo, autor/a del trabajo de titulación “Revisión bibliográfica de los polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 15 de septiembre del 2021.

---

Cristina Alexandra Benavides Tutillo

0302289269

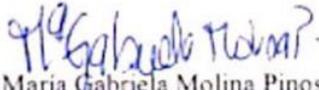


## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

María Gabriela Molina Pinos, autor/a del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 15 de septiembre del 2021.

  
María Gabriela Molina Pinos

0104515788



## **Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional**

---

Cristina Alexandra Benavides Tutillo en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Revisión bibliográfica de los polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de septiembre del 2021.

Cristina Alexandra Benavides Tutillo

0302289269



## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Maria Gabriela Molina Pinos en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de septiembre del 2021.

Maria Gabriela Molina Pinos

0104515788



## DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a mis padres Guillermo y Fany, quienes desde niña me enseñaron a perseguir mis sueños y me acompañaron en el camino brindándome amor y apoyo incondicional. A mi hermano Emerson, por haber sido cómplice de mis alegrías, derrotas y triunfos. De igual manera, a mi hermana Ma. Catalina, que desde el cielo me cuida y me acompaña. A toda mi familia, que me han demostrado el amor incondicional que sienten por mí, se merecen esto y muchísimo más.

**Con amor, Cris.**

Dedico y agradezco a mis abuelos, padres y hermanos, por su abnegado apoyo y contención a lo largo de estos años de formación; en especial a mi padre Gabriel Molina y madre Jheny Pinos quienes con su esfuerzo y sacrificio se convirtieron en mi principal pilar de apoyo, Gracias papas por confiar en mí y ayudarme a llegar a esta meta, estaré eternamente agradecida, esto se los dedico de todo corazón.

**Con amor, Gaby.**



## **AGRADECIMIENTO**

Con afecto y agradecimiento a todos los docentes que fueron parte de nuestra formación académica y que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos con nosotras.

De manera especial a la Dra. Maritza Ochoa Castro quien nos otorgó toda su confianza para realizar este trabajo de titulación; con su trayectoria ha sabido guiarnos y alentarnos a cumplir nuestros sueños.

De la misma manera, al distinguido Dr. Fausto Zaruma Torres por haberse convertido en un apoyo, quien nos ha escuchado y aconsejado en todas nuestras inquietudes.

**Con gratitud, Cris y Gaby.**



## CAPÍTULO 1

### 1.1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente de 1 a 2 millones de personas a nivel mundial han sido diagnosticadas con cáncer colorrectal (CCR) cada año, siendo importante indicar que más de 600.000 personas mueren a causa de esta enfermedad. La incidencia de esta enfermedad varía a nivel mundial, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. A pesar de los fuertes componentes hereditarios, la mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos y se desarrollan lentamente durante varios años a través de la secuencia adenoma-carcinoma (Brenner, Kloor & Pox, 2014).

El tratamiento de elección del CCR localizado es la cirugía, sin embargo, se puede realizar un tratamiento con quimioterapia apoyada en fluoropirimidinas. Las fluoropirimidinas son antimetabolitos, por lo tanto, constituyen una familia de moléculas antitumorales (Figuro, et, al., 2021). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los constituyentes del ADN, con el objetivo de evitar que las células realicen la replicación del ADN. Son estructuralmente similares a las bases nitrogenadas o nucleósidos. Dentro de este grupo farmacológico se encuentra el 5-fluorouracilo (5-FU), medicamento usado como componente esencial de la quimioterapia sistémica para el cáncer colorrectal en entornos paliativos y adyuvantes (Vodenkova, et, al., 2020).

Su mecanismo de acción es complejo, actúa después de la activación del monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP) a nivel de la Timidato Sintasa (TS), enzima que permite la adición de un grupo metilo en la posición 5 a nivel de desoxiuridina monofosfato (dUMP) para transformarlo en 5-desoxitimidina monofosfato (dTMP). Si una molécula de 5-FU reemplaza al uracilo, la TS no puede agregar este grupo metilo y la síntesis de ADN no puede tener lugar debido a la deficiencia de ácido timidílico. Además, el 5-FU puede activarse a trifosfato de



fluoridina (5-FUTP) e incorporarse al ARN, que representa otro mecanismo de citotoxicidad (Lansiaux, 2011).

El tratamiento con estos medicamentos generalmente se tolera bien, excepto en un pequeño porcentaje de pacientes que desarrollan una toxicidad grave potencialmente mortal. La presentación clínica de esta toxicidad es similar a una sobredosis de 5-FU e incluye mielosupresión, mucositis, estomatitis, diarrea, alteraciones en la piel y anomalías neurológicas (Ezzeldin, et al., 2014).

El CCR está causado por mutaciones que se dirigen a oncogenes, genes supresores de tumores y genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN. Los polimorfismos genéticos en los genes ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS pueden resultar en una disminución o pérdida de la actividad enzimática, lo cual conlleva a la acumulación de medicamentos, sus metabolitos y una potencial toxicidad (Mármol et al., 2017).

## **1.2.OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **1.2.1. Objetivo General**

- Establecer los polimorfismos genéticos asociados a la toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal.

### **1.2.2. Objetivos Específicos**

- Identificar las reacciones adversas relacionadas con los polimorfismos tras la administración de 5-fluorouracilo.
- Compilar información sobre los diferentes polimorfismos genéticos que se presentan.
- Determinar el polimorfismo que se presenta con mayor prevalencia a nivel latinoamericano 2, según la base de datos “National Center For Biotechnology Information” (NCBI).



## CAPÍTULO 2

### 2. CONTENIDO TEÓRICO

#### 2.1. CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es la afección maligna más frecuente del tubo digestivo, pudiendo localizarse desde la válvula ileocecal hasta el recto (André & Alvarez, 2015). Es una enfermedad multifactorial que involucra factores de riesgos genéticos, ambientales y de estilo de vida. A pesar de estar fuertemente influenciados por componentes hereditarios, la mayoría de los casos son esporádicos y se desarrollan lentamente durante varios años de una manera progresiva conocida como secuencia adenoma-carcinoma (La Vecchia & Sebastián, 2020).

Alrededor del 80% de los casos de CCR se presentan de forma esporádica; se ha evidenciado que solo en 5 al 10% de los casos existen antecedentes familiares (André & Alvarez, 2015). El CCR se presenta, en orden de frecuencia, en la región recto-sigmoidea (55%), ciego (13%), colon transversal (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%) (Aldecoa, 2019).

##### 2.1.1. Epidemiología

En el mundo, el cáncer colorrectal (CCR) representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres diagnosticados anualmente, se estima que es la segunda causa de muerte por cáncer siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer (André & Álvarez, 2015).

Se considera, que la incidencia y la mortalidad del CCR varían geográficamente, observándose las tasas más altas en los países más desarrollados, estimándose que para el año 2035 la incidencia de cáncer colorrectal en todo el mundo aumente a 2.5 millones de casos nuevos (Dekker et al., 2019).

Las tasas de incidencia más altas se encuentran en América del Norte, Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón, mientras la incidencia más baja se encuentra en África y Asia (Dekker et al.,



2019). Estas discrepancias se deben a las diferentes dietas alimenticias llevadas por parte de la población, de la misma manera, los factores ambientales y genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (Moreno & Jácome, 2019).

Según un estudio realizado en el Instituto “Sociedad de Lucha Contra el Cáncer”, SOLCA Núcleo Quito se informó, que en el año 2012 fallecieron alrededor de 603 personas en el Ecuador por cáncer colorrectal (Moreno & Jácome, 2019).

La incidencia es creciente en hombres y en mujeres; entre los años 1986 – 1990, la tasa de mortalidad estandarizada en hombres fue de 7,4 por 100.000 habitantes, e incrementó hasta 11,8 en el periodo 2006 – 2010, mientras que, en las mujeres el incremento fue de 8,6 hasta 10,6 (Moreno & Jácome, 2019).

En la ciudad de Cuenca, según los últimos datos que han sido publicados por el Registro de Tumores del Instituto del Cáncer, SOLCA, el cáncer colorrectal se ubica en noveno lugar en las mujeres (con una edad promedio de 65 años) y sexto lugar en los hombres (con edad promedio de 67 años). Se evidenció que el adenocarcinoma corresponde al 95% de todos los casos (Murillo, 2017).

### **2.1.2. Fisiopatología**

El cáncer colorrectal se presenta en dos escenarios: el esporádico y el hereditario. El esporádico, oscila entre el 80 y 90% de los casos, se ha establecido que sigue la secuencia de adenocarcinoma asociado a diversos factores y estilo de vida, en donde la edad es el factor de riesgo más importante (Vanegas et al., 2020). El CCR esporádico se presenta por mutaciones puntuales, que aparecen a lo largo de la vida, y no está asociado con síndromes heredados. La patogénesis molecular del cáncer esporádico es heterogénea, ya que las mutaciones pueden dirigirse a diferentes genes (Mármol et al., 2017).



El hereditario, se presenta alrededor del 5% de los casos, aquí los individuos presentan mayor riesgo, por presentar antecedentes familiares como la presencia de enfermedades polipósicas y no polipósicas del colon y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Vanegas et al., 2020). Por lo tanto, es causado por mutaciones hereditarias que afectan a uno de los alelos del gen mutado, lo que significa que una mutación puntual en el otro alelo desencadenará la aparición de la célula tumoral y, posteriormente, el carcinoma. Dentro de este tipo de cáncer, se han establecido dos grupos: poliposis y no poliposis (Mármol et al., 2017).

- La variante de poliposis involucra principalmente la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que se caracteriza por la formación de múltiples pólipos potencialmente malignos en el colon (Mármol et al., 2017).
- La variante sin poliposis (HNPCC) está relacionada con mutaciones en los mecanismos de reparación del ADN, en donde el principal desencadenante es el síndrome de Lynch, que es causado por mutaciones heredadas en uno de los alelos que codifican proteínas reparadoras del ADN como MSH2, MLH1, MLH6, PMS1 y PMS2 (Mármol et al., 2017).

A pesar de los escenarios anteriores, aproximadamente el 70% de los casos de CCR siguen una secuencia específica de mutaciones, comenzando con la formación de un adenoma y terminando en el estado de carcinoma (Mármol et al., 2017).

La mutación del ADN acelera la progresión morfológica de la mucosa normal a adenoma y a tumor maligno, estas mutaciones se observan en genes específicos: genes supresores tumorales, oncogenes y genes reparadores del ADN (Mármol et al., 2017). El 80% de los adenomas ocurren por mutación en el gen APC (poliposis coli adenomatosa), es un gen supresor de tumores que desencadena la formación de adenomas malignos, también conocidos como pólipos, al perder el gen APC su función, genera mutación de otros genes incluyendo K-ras,



p53 y DCC. El tiempo de transformación neoplásica se considera que es de 10 a 15 años, lo que permite detectar y extirpar los adenomas para evitar su progresión a carcinoma invasivo (Vanegas et al., 2020).

### **2.1.3. Factores de riesgo**

Para el desarrollo de esta neoplasia influyen múltiples factores de riesgo, tales como la edad, obesidad, sedentarismo, antecedentes patológicos, factores ambientales y dietéticos. De igual manera, hay una correlación entre el consumo de alcohol y cigarrillos con la incidencia de este cáncer (André & Álvarez, 2015).

El principal factor de riesgo para el cáncer colorrectal es la edad: pasada la quinta década de la vida, el riesgo de desarrollar CCR aumenta notablemente, mientras que la aparición del CCR por debajo de los cincuenta años es rara (aparte de los cánceres hereditarios) (Mármol et al., 2017).

Además de la edad, existen otros factores de riesgo:

#### ***Genéticos***

Las personas con antecedentes familiares o personales de EII tienen mayor riesgo de contraer CCR. En la EII se diferencian dos trastornos: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), generando inflamación del tubo digestivo y complicaciones graves que desencadenan en la neoplasia; el riesgo de desarrollar CCR en pacientes que padecen enfermedad de Crohn es de 2,5%, mientras que pacientes con colitis ulcerosa aumenta a 3,7% (Mármol et al., 2017; Vanegas et al., 2020).

#### ***Estilos de vida***

Dentro de estos factores se encuentran: la dieta, falta de actividad física, consumo de alcohol y tabaco. Por lo tanto, el alto consumo de grasas en la dieta genera varias alteraciones, por ejemplo, alteración del ácido biliar, que se convierte en un promotor de tumores, induce la



proliferación celular y promueve el CCR al mejorar la actividad de la descarboxilasa de ornitina epitelial del colon, es decir, los hábitos nutricionales poco saludables aumentan las posibilidades en un 70% de desarrollar CCR (Mármol et al., 2017).

El consumo elevado de alcohol provoca una proliferación celular, bloqueando la donación de grupos metil e inhibiendo la reparación del ADN. Cuando hay exceso de consumo de alcohol el riesgo de CCR aumenta entre 2-3 veces; también por las alteraciones que causa en el ácido fólico (encargado de la metilación, síntesis y reparación del ADN) debido a que el alcohol tiene un efecto nocivo por su intenso efecto anti-fólico, que genera déficit de ácido fólico promoviendo la carcinogénesis (Vanegas et al., 2020).

Por otra parte, el tabaco contiene un número elevado de carcinógenos, incluyendo los hidrocarburos aromáticos policíclicos, nicotina y aminas aromáticas cuya exposición prolongada (20-30 años) puede derivar en cáncer en el sistema digestivo, en el esófago y CCR. Los carcinógenos alteran la mucosa colorrectal y pueden dañar la expresión de genes APC, iniciando la carcinogénesis (Vanegas et al., 2020).

## **2.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

La aplicación de la farmacogenética en el área de la oncología es un proceso complejo, debido a que implica el difícil manejo clínico de la quimioterapia aplicada a dos genomas: el del individuo (representado por mutaciones de la línea germinal) y el del tumor (representado por mutaciones somáticas), el cual, tiene un papel fundamental en la respuesta antineoplásica (Fernandes, 2016).

La terapia contra el cáncer se dirige específicamente a las células en división del cuerpo; sin embargo, las células cancerosas no son las únicas células que se dividen, por lo que el tratamiento contra el cáncer tiende a presentar numerosos efectos adversos (Shiga & Hiraide, 2020).



En la actualidad, para el tratamiento del CCR se recomienda que los pacientes se sometan a quimioterapia adyuvante (post-operatoria) después de la resección curativa del tumor. Además, se ha establecido que en el CCR, la radioterapia con fluoropirimidinas concomitantes se usa de forma rutinaria como tratamiento neoadyuvante (antes de la resección quirúrgica) (Vodenkova et al., 2020).

La mayor parte de pacientes con CCR metastásico (CCRm) no logran recuperarse tras un tratamiento adecuado, aunque pacientes con enfermedad metastásica aislada en el hígado, pulmón y recidiva local, son potencialmente curables con cirugía. Para otros pacientes con CCRm, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica. Por ende, los objetivos del tratamiento en esta etapa son prolongar la supervivencia general y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible (Aldecoa, 2019).

A pesar del progreso alentador en la terapia del CCR, hasta la fecha, las tasas de respuesta de los pacientes continúan siendo bajas y el beneficio en el tratamiento basado en 5-FU se ve comprometido por el desarrollo de quimiorresistencia. Las diferencias interindividuales en la respuesta al tratamiento en pacientes con CCR pueden originarse en la estructura genética y epigenética única de cada individuo (Aldecoa, 2019). A pesar de todo, la fluoropirimidina 5-FU sigue siendo uno de los medicamentos más eficaces y de uso común en el tratamiento del CCR y el componente principal en diferentes esquemas de quimioterapia (Vodenkova et al., 2020).

### **2.3. FLUOROPIRIMIDINAS (FP)**

Las fluoropirimidinas, son agentes antimetabolitos, que se usan para tratar tumores sólidos como el cáncer de colon, mama, cabeza y cuello. Posee una estructura similar a la de los sustratos y enzimas necesarios para la replicación del ADN; los efectos de las FP son antitumorales, es decir, inhiben la síntesis de ADN y ARN (Shiga & Hiraide, 2020).





MTHFR son los principales determinantes de la respuesta clínica del 5-FU (Thomas et al., 2011).

#### **2.3.4. Vía Metabólica**

El metabolismo del 5-FU se produce principalmente en el hígado, en el cual, la enzima DPYD (Dihidropirimidina deshidrogenasa), se expresa en gran cantidad. La enzima DPYD convierte el 5-FU en el compuesto dihidrofluorouracilo (DHFU), que el cuerpo inactiva y excreta metabólicamente (Fernandes, 2016).

La fracción restante de 5-FU se incorpora a las vías de síntesis de ADN y ARN, en donde, ejerce su efecto citotóxico a través de la formación de tres metabolitos activos principales mencionados anteriormente (Fernandes, 2016).

La vía principal de degradación del 5-FU es a través de la acción de la enzima fosforribosiltransferasa (OPRT), que requiere que el cofactor fosforribosil pirofosfato (PRPP) realice su función y metabolice el 5-FU formando el compuesto fluorouridina monofosfato (FUMP), posteriormente este compuesto se fosforila y genera difosfato de fluorouridina (FUDP) que finalmente interrumpe la síntesis normal de ARN mediante la formación de trifosfato de fluorouridina (FUTP) (Fernandes, 2016).

El compuesto difosfato de fluorouridina (FUDP) puede estar expuesto a sufrir la acción de la enzima ribonucleótido reductasa (RR) y convertirse en difosfato de fluorodesoxiuridina (FdUDP). La FdUDP, formada a partir de FUMP, puede desfosforilarse o fosforilarse, generando los metabolitos monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP) o trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP), respectivamente (Ilustración 2) (Fernandes, 2016).

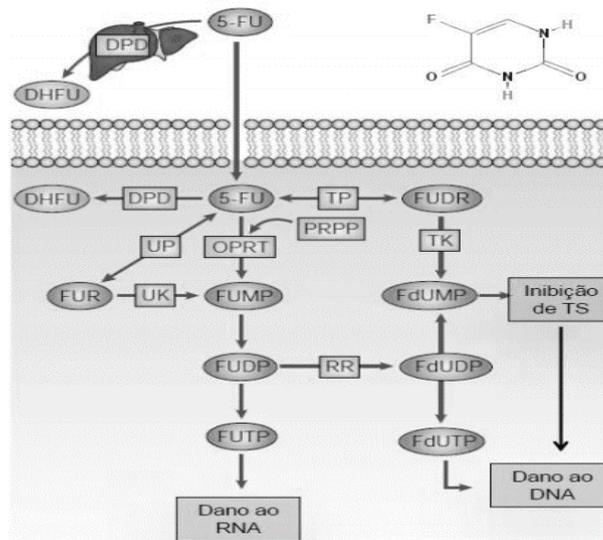


Ilustración 2. Metabolismo del 5-fluorouracilo. Tomado de: (Fernandes, 2016).

### 2.3.5. Farmacocinética

#### *Distribución*

El 5-FU se puede administrar por vía parenteral, sin embargo, debido a su absorción digestiva muy baja y variable, este fármaco no se administra por vía oral. Tras la administración intravenosa, el fármaco se distribuye rápidamente por todo el organismo, cruzando la barrera hematoencefálica y produciendo concentraciones significativas en el líquido cefalorraquídeo, ascítico y pleural, que se mantienen durante varias horas (Cuadra, 2016; Pastor, 2015).

#### *Metabolismo*

El 5-FU exhibe una farmacocinética no lineal; a medida que aumentan las dosis intravenosas, disminuye la captación hepática y aumenta la biodisponibilidad, por lo tanto, se reduce el aclaramiento. Este comportamiento es debido a una saturación de los procesos de metabolización del fármaco, principalmente en el hígado y en la mucosa gastrointestinal. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada es catabolizada mediante la dihidropirimidina deshidrogenasa; en algunos individuos, la ausencia o los bajos niveles de la



dihidropirimidina deshidrogenasa, hace que el 5-FU produzca efectos tóxicos, incluso en dosis bajas (Cuadra, 2016; Pastor, 2015).

## 2.4. TOXICIDAD

Durante el tratamiento con 5-fluoruracilo sistémico son frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, representadas por náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Estos efectos secundarios, se observan hasta en el 30% de los pacientes manteniéndose 2 o 3 días después de la discontinuación del tratamiento (López Sobella et al., 2018).

La toxicidad con 5-FU, se presenta principalmente en los sujetos con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD), la administración de 5-FU desencadena un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis, estomatitis y diarrea. En los casos más graves aparecen complicaciones neurológicas tales como ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva y disminución del nivel de consciencia llegando a presentarse un estado comatoso e incluso la muerte (Cuadra, 2016).

La DPYD es la enzima inicial y limitante de la velocidad en la ruta que cataboliza las pirimidinas fluoradas, como 5-Fluorouracilo y sus derivados (capecitabina); si la actividad de la DPYD se ve incrementada habrá menor cantidad de 5-Fluorouracilo y cierta resistencia a este compuesto (Cuadra, 2016). Por el lado contrario, si existe una actividad disminuida de la DPYD se producirá un descenso del catabolismo de 5-Fluorouracilo con la consiguiente acumulación e incremento de su toxicidad (Urzua & Ruiz, 2013).

El déficit total de DPYD constituye una rara enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por déficit neurológico, retraso mental, convulsiones e hiperuraciluria. Sin embargo, la deficiencia parcial de DPYD, cuya prevalencia se estima en



un 3-5% en la población general, no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-Fluorouracilo (López, Criado, Herrera, & López, 2018).

## 2.5. TRATAMIENTO

EL 5-FU, es una pirimidina fluorada perteneciente a la clase de los antimetabólitos antineoplásicos, análogo del uracilo, compuesto orgánico aromático heterocíclico que comparte una estructura común con la pirimidina y de esta manera se incorpora al ADN y al ARN (Jan H. Beumer & Edward Chu, 2016).

Este fármaco se generó porque el uracilo se absorbe fácilmente en el ADN de las células tumorales. El 5-FU se metaboliza a 5-fluorodesoxiuridilato, suprimiendo la síntesis de ADN al inhibir la timidilato sintasa. El 5-FU también se convierte en trifosfato de 5-fluorouridina, que se incorpora al ARN e inhibe la síntesis de ARN (Shiga & Hiraide, 2020).

El 5-FU desempeña un rol esencial en la quimioterapia sistémica de los pacientes con cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, sobre todo en la quimioterapia combinada para pacientes con cáncer colorrectal (CCR), tanto en el contexto de enfermedad adyuvante como metastásica (Jan H. Beumer & Edward Chu, 2016).

Los esquemas de administración de 5-FU (tabla 1 y 2) han evolucionado de manera significativa para el tratamiento de pacientes con CCR, como: bolo intravenoso (IV), infusión intravenosa continua e infusión intravenosa intermitente; monoterapia con 5-FU versus combinación con otros agentes citotóxicos, incluidos oxaliplatino o irinotecán para el tratamiento del CCR (Jan H. Beumer & Edward Chu, 2016).



Tabla 1. Esquema de tratamiento inicial de CCR basado en 5-FU. Tomado de: (iDoctus., 2021)

| VIA DE ADMINISTRACIÓN               | FORMA FARMACÉUTICA | DOSIS  |
|-------------------------------------|--------------------|--|
| <b>TRATAMIENTO INICIAL</b>          |                    |  |
| Perfusión IV                        | Vial               | 15 mg/kg administrados a una velocidad de 40 gotas/min durante 4 h. La perfusión se puede repetir diariamente hasta que haya indicios de toxicidad (estomatitis, diarrea, leucocitopenia o trombocitopenia). |
| Inyectable IV                       | Vial               | 12 mg/kg durante 3 días.<br>6 mg/kg en días alternos (días 5-7-9) durante otras 3 dosis, en caso de no presentar RAM.  |
| Régimen alternativo                 | Vial               | 15 mg/kg en forma de inyección IV lenta, una vez por semana.   |
| <b>TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO</b> |                    |  |
| IV                                  | Vial               | Inyección IV de 5-10 mg/kg, una vez por semana.  |

Tabla 2. Régimen de combinación de 5-FU para el tratamiento de CCR. Tomado de: (Vidaurre et al., 2013) (Soto &amp; Guerra, 2018)

| VIA DE ADMINISTRACIÓN    | COMBINACIÓN     | DOSIS                               |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <b>FOLFOX-6</b>          |                 |                                     |
| IV, infusión 2 horas     | Oxaliplatino    | 85 mg/m <sup>2</sup> , día 1.       |
| IV, infusión 2 horas     | Leucovorina     | 400 mg/m <sup>2</sup> , día 1.      |
| IV, bolo                 | 5-Fluorouracilo | 400 mg/m <sup>2</sup> , día 1.      |
| IV, infusión 46-48 horas | 5-Fluorouracilo | 2400 mg/m <sup>2</sup> , día 1-2.   |
| <b>FOLFOX-4</b>          |                 |                                     |
| IV, infusión 2 horas     | Oxaliplatino    | 85 mg/m <sup>2</sup> , día 1.       |
| IV, infusión 2 horas     | Leucovorina     | 200 mg/m <sup>2</sup> , día 1-2.    |
| IV, bolo                 | 5-Fluorouracilo | 400 mg/m <sup>2</sup> , día 1-2.    |
| IV, infusión 22 horas    | 5-Fluorouracilo | 600 mg/m <sup>2</sup> , día 1-2.    |
| <b>FLOX</b>              |                 |                                     |
| IV, infusión 2 horas     | Oxaliplatino    | 85 mg/m <sup>2</sup> , día 1-15-29. |
| IV, infusión 2 horas     | Leucovorina     | 500 mg/m <sup>2</sup> , semanal.    |
| IV, bolo                 | 5-Fluorouracilo | 500 mg/m <sup>2</sup> , semanal     |
| <b>FOLFIRI</b>           |                 |                                     |
| IV, infusión 30-90 min.  | Irinotecan      | 180 mg/m <sup>2</sup> , día 1.      |
| IV, infusión 30-90 min.  | Leucovorina     | 400 mg/m <sup>2</sup> , día 1.      |
| IV, bolo                 | 5-Fluorouracilo | 400 mg/m <sup>2</sup> , día 1.      |
| IV, infusión 46-48 horas | 5-Fluorouracilo | 2400 mg/m <sup>2</sup> , día 1-2.   |

El tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con CCR, actualmente es el más importante, administrado por vía intravenosa que requiere conversión intracelular en metabolitos activos,



sin embargo, la supervivencia a 5 años sigue siendo baja, además, es importante mencionar, que una razón esencial cuando el tratamiento falla es la presencia de resistencia innata o adquirida (90% de los pacientes con cáncer metastásico) (Blondy et al., 2020).

Por lo tanto, el 5-fluorouracilo (5-FU) es un componente esencial de la quimioterapia sistémica para el cáncer colorrectal (CCR) en entornos paliativos y adyuvantes (Vodenkova et al., 2020).

## **2.6. POLIMORFISMOS GENÉTICOS**

El polimorfismo genético implica la variación en un solo nucleótido de una secuencia particular de ADN, siempre que esté presente en la población con una frecuencia de al menos el 1% (Corno Caparrós, 2014). Los polimorfismos provocan variaciones en la secuencia del ADN, en la secuencia de aminoácidos, en la estructura cromosómica o en los rasgos fenotípicos. El polimorfismo genético es una variación que no causa una enfermedad determinada, pero puede predisponer a la misma, y depende de factores ambientales (Corno Caparrós, 2014); a diferencia de una mutación, que también alude a variación (genética, cromosómica o epigenética) y evidentemente estas variaciones producen enfermedades de genes únicos llamadas enfermedades genéticas o mendelianas (como el albinismo o hemofilia) y tienen un patrón de herencia definido y no dependen de factores ambientales (Quiñones et al., 2017).

Los polimorfismos genéticos pueden afectar a la expresión de las proteínas codificadas, cuando las variaciones nucleotídicas se encuentran en regiones codificantes que resultan en sustituciones de aminoácidos que alteran la actividad enzimática, la unión al sustrato y las rutas de señalización; existen casos en donde las variaciones que se presentan son deleciones (pérdida de 1 o más nucleótidos) en la región codificante, dando lugar a la formación de una proteína inactiva o ausente (Corno Caparrós, 2014).

Se ha descrito, que los polimorfismos genéticos que se presentan en algunos genes codificadores de enzimas generan cambios en la actividad enzimática final, afectando también



los niveles plasmáticos de fármacos y clasificando a las personas como metabolizadores pobres, lentos, normales o rápidos (Quiñones et al., 2017).

Existen varios tipos de polimorfismos genéticos, que se describen a continuación:

### 2.6.1. Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNP)

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son la forma más sencilla de polimorfismo genético, ya que consisten en el cambio de un sólo nucleótido en el contexto de una secuencia genética; los SNP representan a las variantes genéticas que han sido mayoritariamente encontradas en el genoma humano (Ramírez et al., 2013).

Dentro de las características más importantes de los SNP se destacan que, se localizan en todo el genoma humano, se encuentra en promedio cada 250 pares de bases y se han reportado cerca de 11 millones; se encuentran en regiones intragénicas o extragénicas, en donde existen genes codificantes de proteínas y no codificantes; según el número de alelos generalmente son bialélicas; son fácilmente genotipificados mediante métodos automatizados; y su principal uso en la salud radica en la identificación de individuos genéticamente susceptibles para desarrollar enfermedades multifactoriales, gravedad, actividad y respuesta a medicamentos (Ramírez & Jiménez, 2017).

Los SNP que tienen implicaciones funcionales se dividen en tres grupos:

- A) **cSNP** sinónimos (el nucleótido no cambia aminoácido) y no sinónimos (el nucleótido cambia aminoácido) que se encuentran en los exones.
- B) **rSNP** si afectan a la expresión génica.
- C) **srSNP** si afectan a la estructura y función de los ARNm de genes que sintetizan proteínas.

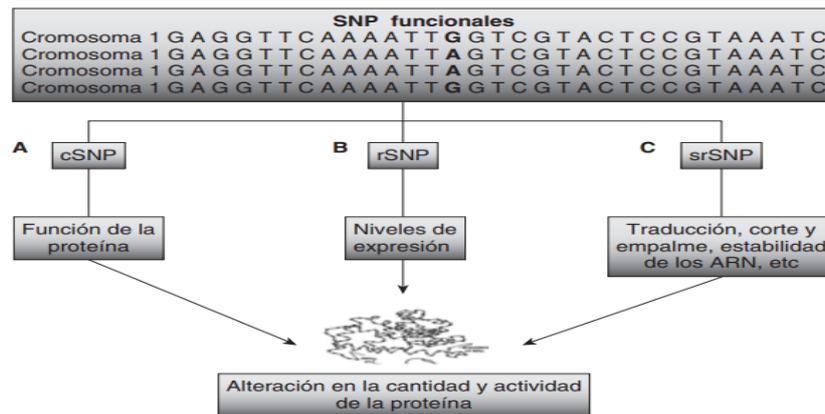


Ilustración 3. Clasificación de los SNP funcionales. Tomado de: (Ramírez & Jiménez, 2017).

### 2.6.2. Repeticiones en tándem (TR)

Son regiones inestables que se encuentran comúnmente dentro de los genomas y tienen consecuencias para la evolución y presencia de la enfermedad. En los seres humanos, se ha demostrado que los TR polimórficos causan trastornos neurodegenerativos y neuromusculares, además de estar asociados con enfermedades complejas como la diabetes y el cáncer (Bolton et al., 2013).

Si están presentes en regiones reguladoras aguas arriba (5'), pueden modificar la estructura de la cromatina y afectar la transcripción; dando lugar a una expresión genética alterada y abundancia de proteínas (Bolton et al., 2013). Los TR más comunes son las repeticiones cortas en tándem (STR) o microsatélites. Los STR localizados en el promotor son considerablemente más polimórficos que los STR de la región codificante, se utilizan a menudo para estudiar la genética de poblaciones, la identificación individual y las pruebas de paternidad por parte de investigadores forenses (Mei et al., 2021).

### 2.6.3. Indel

En múltiples regiones del genoma se producen fenómenos de inserción o deleción (InDel) de uno o varios nucleótidos, de tal forma que el genoma de diversos individuos se diferencia en



este aspecto, sin que sea posible saber si uno es el resultado de una delección o el otro se debe a una inserción (Say, 2017). Los indeles representan la segunda clase de variantes más frecuente en el genoma humano, después de los polimorfismos de un solo nucleótido (Ratan et al., 2015).

En la inserción cambia la secuencia de ADN en un gen al agregar uno o más nucleótidos, mientras que la delección cambia la secuencia de ADN al eliminar al menos un nucleótido del gen; dando como resultado que la proteína producida por el gen no pueda funcionar correctamente (Ratan et al., 2015).

## **2.7.GENES**

### **2.7.1. Miembro 1 de la subfamilia B del casete de unión de ATP (ABCB1)**

El gen ABCB1 es un miembro de la familia de transportadores ABC (transportan varias moléculas a través de membranas extra e intracelulares) y su producto proteico se llama Glicoproteína-P, se encuentra localizado en el cromosoma 7 en la posición 160,781; se ha demostrado que disminuye la acumulación de fármacos en las células resistentes a múltiples fármacos (Guerrero Camacho et al., 2020).

ABCB1 se expresa en células inmunológicas como monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B. Algunas células tumorales sobreexpresan ABCB1 en grandes cantidades, lo que se relaciona con la multirresistencia de dichos tumores a la quimioterapia (Gonzalez-Haba et al., 2010). ABCB1 es un gen altamente polimórfico, en donde las variantes que han sido más estudiadas son rs1128503, rs2032592 y el polimorfismo que ha sido ampliamente asociado a la toxicidad de la quimioterapia en CCR es rs1045642 (Puerta García, 2021).

### **2.7.2. Metilen Tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR)**

El gen MTHFR se encuentra localizado en el cromosoma 1 en la posición 10,543, este gen codifica la enzima “metilen tetrahidrofolato reductasa”, esta enzima cataliza la conversión del



5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de homocisteína en metionina y que tiene un papel importante en la síntesis de ADN (Puerta García, 2021).

El gen MTHFR es polimórfico y los dos SNP mas estudiados para establecer relaciones con el cáncer colorrectal son rs1801133 y rs180113. Estas variantes se han asociado con aumento en el riesgo de diarrea, mucositis y neutropenia, también se ha establecido como factor de riesgo de toxicidad tras la administración de 5-FU (Levine et al., 2010).

### **2.7.3. Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPYD)**

El gen DPYD se localiza en el cromosoma 1, posición 413,987; la dihidropirimidina deshidrogenasa es una de las enzimas más importantes en el metabolismo del 5-FU, es responsable del catabolismo del 80 – 85% del medicamento (Puerta García, 2021). La alteración de la DPYD conduce a una acumulación tóxica de 5-FU, lo cual se manifiesta como citopenia, mucositis, caída del cabello, diarrea, neutropenia, erupción cutánea y toxicidad neurológica. Varios polimorfismos se han asociado a baja o nula actividad de la enzima, esta deficiencia puede resultar de variaciones alélicas dentro del gen DPYD; dentro de este gen, las variantes que más reducen la actividad enzimática son rs3818290, rs55886062 y rs67376798 (Saif et al., 2014).

### **2.7.4. Timidilato Sintasa (TYMS)**

El gen TYMS se localiza en el cromosoma 18 en la posición 7,944; codifica la enzima Timidilato Sintasa (TS) que es inhibida por agentes quimioterapéuticos como 5-FU. La función principal de la TS es catalizar la conversión de 5-desoxiuridina monofosfato (dUMP) hasta 5-desoxitimidina monofosfato (dTMP), a través de un proceso que requiere de la participación de folato y cuyo producto es un precursor esencial para la síntesis de ADN durante la replicación celular (Castro-Rojas et al., 2017). La importancia de los polimorfismos del gen



TYMS radica en la predicción de la terapia de pacientes con cáncer tratados con 5-FU y como marcador de pronóstico. De esta manera, la variante rs45445694 se ha establecido como marcador predictivo de respuesta clínica y toxicidad severa a las fluoropirimidinas en pacientes con CCR (Mendoza et al., 2015). Mientras que, las variantes rs2853542 y rs151264360 se les ha designado como biomarcadores independientes de fracaso terapéutico (Sulzyc-Bielicka et al., 2013).



## CAPÍTULO 3

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Diseño y tipo de estudio

El presente trabajo de titulación corresponde a un estudio descriptivo, realizado a través de una revisión bibliográfica basada en revistas digitales, que inició con la búsqueda exhaustiva de información sobre estudios que fueron publicados durante los últimos 10 años relacionados con el tema en mención.

#### 3.2. Bases de Datos analizadas

Las bases de datos que se emplearon fueron PubMed, ScienceDirect y Scielo, las mismas que permitieron recopilar información de artículos científicos, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, acerca del uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, reacciones adversas, polimorfismos y toxicidad. Adicionalmente se analizaron los polimorfismos en la base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information), de donde se obtuvo las frecuencias alélicas a nivel global y latinoamericano.

#### 3.3. Terminología de Búsqueda

La búsqueda en las bases de datos se realizó en inglés y español, incluyendo términos clave como: “5-Fluorouracil”, “5-FU”, “Cáncer colorrectal”, "Genetic Polymorphism", empleando los operadores “and”, “or” y “not”. De tal manera, la búsqueda avanzada se efectuó con la siguiente terminología:

*((“5-FU” OR “5-Fluorouracil”) AND (“Cancer of Rectum” OR “Rectal Cancer” OR “Rectal Tumors” OR “Cancer of the Rectum” OR “Neoplasms Rectal” OR “Rectum Cancer”)) AND (“Genetic Polymorphism” OR “Polymorphism (Genetics)” OR “Genetic Polymorphisms” OR “Polymorphisms, Genetic”).*



### 3.4. Criterios de inclusión

Artículos científicos, revistas en español e inglés y artículos visibles a texto completo que estudien y analicen el uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en el cáncer colorrectal y la aparición de reacciones adversas a partir de los polimorfismos genéticos, estos estudios deberán ser realizados en pacientes mayores a 18 años de edad.

### 3.5. Criterios de exclusión

Artículos científicos que no se relacionen al tema, artículos científicos que mencionan otro tipo de tratamiento para el cáncer colorrectal, estudios que incluyan pacientes menores de 18 años.

### 3.6. Selección de artículos

Todos los artículos expuestos por las bases de datos y que cumplan con los parámetros de la búsqueda fueron seleccionados e ingresados en el software “Rayyan QCRI”, aplicación que nos permitió escoger los artículos de interés a través de una revisión inteligente, tomando en cuenta los siguientes parámetros: 1) Título, acorde la investigación, temas relacionados con polimorfismos genéticos y toxicidad tras la administración de 5-fluorouracilo en pacientes con CCR. 2) Resumen. 3) Resultados, en donde se incluyen variantes de polimorfismos y datos de prevalencia. 4) Tipo de estudio. 5) Criterios de inclusión y exclusión. De esta manera se aceptó o rechazo el estudio por medio de la calificación “incluido”, “excluido”, o “quizás”.

### 3.7. Universo y muestra

Con la búsqueda inicial se obtuvieron 50 artículos, al ingresar los datos en el software y analizar el título, resumen y resultados se seleccionaron de la siguiente manera:

- **Incluido:** 11 artículos que mencionan polimorfismos genéticos en pacientes mayores a 18 años con cáncer colorrectal que presentaron reacciones adversas tras la administración de 5-Fluorouracilo.



- **Excluido:** 15 artículos que hacen referencia a otro tipo de cáncer (cáncer gástrico, cáncer de mama), estudios en los que se aplicó otros esquemas de tratamiento y estudios en población pediátrica.
- **Quizás:** 24 artículos que mencionan el tratamiento con 5-FU en combinación con otros fármacos, estudios que incluyen el profármaco de 5-FU (capecitabina). Estos artículos fueron utilizados para la elaboración del marco conceptual.

Los 11 artículos que se seleccionaron corresponden en su mayoría a población Europea, Asiática y Norteamericana, ya que no existen muchos estudios realizados a nivel de Latinoamérica.

### 3.8. Recolección de Datos

Los 11 artículos seleccionados fueron leídos y analizados a texto completo para extraer la información necesaria que será exhibida en las tablas de resultados, destacando los siguientes parámetros: autor, país de origen, gen, variantes de polimorfismos, frecuencia (NCBI) global, frecuencia latinoamericana, reacciones adversas, población de estudio, etc.

## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dentro de los 11 artículos seleccionados en esta revisión bibliográfica se analizó a profundidad 4 genes de gran importancia: ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS; con sus respectivas variantes.

*Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.*

| <b>“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A TOXICIDAD EN EL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL”</b>                                    |                              |                       |                        |  |   |   |
|---|------------------------------|-----------------------|------------------------|--|---|---|
| <b>TÍTULO</b>   | <b>AUTOR</b>                 | <b>PAÍS DE ORIGEN</b> | <b>TIPO DE ESTUDIO</b> | <b>POLIMORFISMOS</b>   | <b>RA</b>   | <b>PREVALENCIA</b>  |
| <b>ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients.</b>   | (Gonzalez-Haba et al., 2010) | España                | Análisis retrospectivo | ABCB1-rs1128503.<br>ABCB1-rs2032592.<br>ABCB1-rs1045642.   | Neutropenia<br>Diarrea<br>Síndrome mano-pie<br>Astenia<br>Neuropatía                    | Astenia: 44,8%<br>Neutropenia: 41,8%<br>Neuropatía: 31,3%<br>Diarrea: 28,4 %<br>Síndrome mano-pie: 3% |
| <b>Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients.</b> | (Afzal et al., 2011)         | Dinamarca             | Diseño experimental    | <u>DPYD</u><br>rs3918290<br>rs1801265<br>rs2297595<br>rs1801159<br><u>MTHFR</u><br>rs1801133<br>rs1801131<br><u>TYMS</u><br>rs45445694 | Toxicidad gastrointestinal:<br><br>Estomatitis<br>Faringitis Náuseas<br>Vómitos Diarrea | NO ESPECIFICA   |



|  |                                |                |                   |                                       |   |   |
|--|--------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------|---|---|
| <b>Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer.</b>                             | (Thomas et al., 2011)          | Estados Unidos | Estudio clínico   | MTHFR-rs1801133.<br>MTHFR-rs1801131.  | Diarrea<br>Mucositis  | Diarrea: 45,7%  |
| <b>DMET™ (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity.</b> | (Rumiato et al., 2013)         | Italia         | Casos y Controles | DPYD rs3918290                        | Diarrea<br>Mucositis  | NO ESPECIFICA   |
| <b>Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients.</b>                  | (Teh et al., 2013)             | Malasia        | Estudio clínico   | DPYD rs1801159<br><br>DPYD rs17376848 | Neutropenia<br>Hematomas<br>Diarrea<br>Anemia<br>ITR<br>Vómito y nausea | Neutropenia: (15-19%)<br>Hematomas (30%)<br>Diarrea (30%)<br>Anemia (11%)<br>ITR (30%)<br>Vómito y nausea (26%) |
| <b>Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.</b>           | (Nelson et al., 2016)          | Estados Unidos | Estudio clínico   | TYMS rs34743033<br>TYMS rs2853542     | NO ESPECIFICA   | NO ESPECIFICA   |
| <b>5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A&gt;G (rs67376798).</b>                       | (González-Perera et al., 2017) | España         | Análisis de Casos | DPYD rs67376798                       | Neutropenia<br>Mucositis<br>Diarrea                                     | NO ESPECIFICA   |



|   |                             |          |   |   |   |  |
|---|-----------------------------|----------|---|---|---|--|
| <b>Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer.</b>                       | (Castro-Rojas et al., 2017) | México   | Estudios independientes retrospectivos y prospectivos | rs45445694, rs2853542   | Gastrointestinal<br>Neurológico<br>Hematológico<br>Astenia Síndrome mano-pie                  | Retrospectivo (n=42)<br>GI 16,7%<br>Neurológico 7,1%<br>Hematológico 2,4%<br>Astenia 2,4%<br>Síndrome mano-pie 2,4%<br>Prospectivo (n=63)<br>GI 14,5 %<br>Neurológico 4,8%<br>Hematológico 4,8%<br>Astenia 3,2%<br>Síndrome mano-pie 0%. |
| <b>DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer.</b>                            | (Nahid et al., 2018)        | Alemania | Análisis prospectivo                                  | DPYD rs3918290<br>MTHFR rs1801133                                       | Anemia<br>Neutropenia<br>Diarrea<br>Náuseas<br>Vómito<br>Mucositis                            | Anemia 21,7%<br>neutropenia 28%,<br>diarrea 29,2%, náuseas 13%,<br>vómitos 15,5%, 5,6% de mucositis, y 1,2% toxicidades neurológicas   |
| <b>Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients.</b> | (Negarandeh et al., 2020)   | Irán     | Estudio transversal                                   | DPYD rs3918290  | Diarrea<br>Náusea<br>Vómito<br>Mucositis oral<br>Neuropatía periférica<br>Pérdida del cabello | Diarrea (23,3%)<br>Náusea (41,1%)<br>Vómito (23,3%)<br>Mucositis oral (39,7%)<br>Neuropatía periférica (93,2%)<br>Pérdida del cabello (56,2%)  |
| <b>The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population.</b>             | (Abbasian et al., 2020)     | Irán     | Ensayo clínico  | DPYD rs3918290<br>DPYD rs55886062<br>DPYD rs67376798<br>TYMS rs45445694 | Anemia<br>Mucositis<br>Neurotoxicidad   | Anemia (18%)<br>Mucositis (3%)<br>Neurotoxicidad (60%)   |



Tabla 4. Resultados de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en CCR.

| “REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A TOXICIDAD EN EL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL” |  |           |  |   |       |                                |                                   |  |                                     |
|---|--|-----------|--|---|-------|--------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Artículo  | Gen  | Variante  | Función                                | Fenotipo  | Alelo | Frecuencia (NCBI) Global       | Frecuencia (NCBI) Latinoamérica 2 | Población de estudio   | Referencia                          |
| <p><b>ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients.</b></p>                    | <p>ABCB1<br/>(Cassette B1 de unión al ATP del gen transportador)</p> | rs1128503 | Transportador P-glicoproteína Missense | <p>No se correlaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con CCR en estadio II-B o III-C tratados con 5-FU.</p> | A>G   | *A=0.426598<br>**G=0.573402    | *A=0.4756<br>**G=0.5244           | <p>67 pacientes del Hospital Gregorio Marañón (Madrid, España), mayores de 18 años y diagnosticados con cáncer colorrectal que tomaban 5-FU.</p> | <p>(Gonzalez-Haba et al., 2010)</p> |
|   |  | rs2032592 | Missense                               |   | A>G   | *A = 0,99361<br>**G = 0,00639  | *A = 0,9986<br>**G = 0,0014       |  |                                     |
|   |  | rs1045642 | Missense                               | <p>No se correlaciona con la recaída temprana en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II y III de alto riesgo</p>  | A>G   | *A=0.506833<br>**G=0.493167    | *A=0.4520<br>**G=0.5480           |  |                                     |
|   |  | rs3918290 | Missense                               | Deficiencia de DPYD   | C> T  | *C=0,995705<br>**T=0,004295    | *C=0,9986<br>**T=0,0014           | <p>Dos cohortes de</p>   | <p>(Afzal et al., 2011)</p>         |
|   |  | rs2297595 | Missense                               | Deficiencia de DPYD   | T> C  | *T = 0,908329<br>**C = 0.09167 | *T = 0,9593<br>**C = 0.0407       |  |                                     |



|   |       |            |                      |                       |           |  |   |   |                       |
|---|-------|------------|----------------------|-----------------------|-----------|--|---|---|-----------------------|
| <b>Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients.</b> | DPYD  | rs1801159  | Missense             | Deficiencia de DPYD   | T>C       | *T = 0,800699<br>**C = 0,19930   | *T = 0,6995<br>**C = 0.3005   | 161 y 340 pacientes, cohorte de exploración y validación, respectivamente. Tratados de manera similar con quimioterapia adyuvante basada en 5-FU. |                       |
|   |       | rs1801265  | Missense             | Deficiencia de DPYD   | A> G      | *A = 0,781414<br>**G = 0,21858   | *A = 0,7728<br>**G = 0,2272   |   |                       |
|   | MTHFR | rs1801133  | Missense Variant     | Deficiencia de MTHFR  | G>A       | *G=0.659842<br>**A=0.340158  | *G=0.5473<br>**A=0.4527   |   |                       |
|   |       | rs1801131  | Missense Variant     | Deficiencia de MTHFR  | T>G       | *T=0.695830<br>**G=0.304170  | *T=0.8080<br>**G=0.1920   |   |                       |
|   | TYMS  | rs45445694 | Variante 5 Prime UTR | Deficiencia de TYMS   | Delección | CCGCGCCAC<br>TTGGCCTGC<br>CTCCGTCCC<br>GCCGCGCC<br>ACTTGGCCT<br>GCCTCCGTC<br>CCGCCGCGC<br>CACTT=0.750<br>7 | CCGCGCCACT<br>TGGCCTGCCT<br>CCGTCCC GCC<br>GCGCCACTTG<br>GCCTGCCTCC<br>GTCCC GCCGC<br>GCCACTT=1.0 |   |                       |
| <b>Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer.</b>  | MTHFR | rs1801133  | Missense             | Deficiencia de MTHFR. | G> A      | *G = 0,659842<br>**A = 0,34015   | *G = 0,5473<br>**A = 0,4527   | 131 pacientes mayores de 18 años, tratados con 5-FU.  | (Thomas et al., 2011) |
|   |       | rs1801131  | Missense             | Deficiencia de MTHFR. | T>G       | *T=0.695830<br>**G=0.304170  | *T=0.8080<br>**G=0.1920   |   |                       |



|   |             |                   |  |  |  |  |  |   |                               |
|---|-------------|-------------------|--|--|--|--|--|---|-------------------------------|
| <p><b>DMET™ (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity.</b></p> | <p>DPYD</p> | <p>rs3918290</p>  | <p>DPYD: variante de donante de empalmes</p> | <p><u>TIPO DE VARIACION</u><br/>Variación de un solo nucleótido de SNV</p> | <p>C&gt; T</p>                                     | <p>*C = 0,995705<br/>**T=0.004295</p>                | <p>*C=0.9987<br/>**T=0.0013</p>                    | <p>1.936 variantes genéticas distribuidas en 231 genes implicados en el metabolismo, la excreción, y y transporte del 5-FU.</p> | <p>(Rumiato et al., 2013)</p> |
| <p><b>Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients.</b></p>                  | <p>DPYD</p> | <p>rs1801159</p>  | <p>Missense</p>                              | <p>Variación de un solo nucleótido de SNV</p>                              | <p>T&gt;C</p>                                      | <p>*T = 0,800699<br/>**C = 0,19930</p>               | <p>*T = 0,6995<br/>**C = 0.3005</p>                | <p>26 pacientes de 3 grupos étnicos (malayo, chino e indio) con cáncer colorrectal y tratados con quimioterapia con 5-FU.</p>   | <p>(Teh et al., 2013)</p>     |
|   |             | <p>rs17376848</p> | <p>Missense</p>                              | <p>Variación de un solo nucleótido de SNV</p>                              | <p>A&gt; G</p>                                     | <p>*A = 0,958038<br/>**G = 0.04196</p>               | <p>*A=0.9223<br/>**G=0.0777</p>                    |   |                               |
| <p><b>Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.</b></p>           | <p>TYMS</p> | <p>rs2853542</p>  | <p>TYMS: Variante 5 Prime UTR</p>            | <p>Variación de un solo nucleótido de SNV</p>                              | <p>G&gt; A<br/>/<br/>G&gt; C<br/>/<br/>G&gt; T</p> | <p>*G = 1,0000<br/>**C = 0,0000<br/>**T = 0,0000</p> | <p>*G = 1.000<br/>**C = 0.000,<br/>**T = 0.000</p> | <p>50 pacientes con cáncer colorrectal que recibieron terapia neoadyuvante con 5-FU.</p>  | <p>(Nelson et al., 2016)</p>  |



|  |             |                   |                             |   |   |  |  |  |                                       |
|--|-------------|-------------------|-----------------------------|---|---|--|--|--|---------------------------------------|
| <p><b>5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A&gt;G (rs67376798)</b></p>                       | <p>DPYD</p> | <p>rs67376798</p> | <p>Missense</p>             | <p>Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, metabolismo / farmacocinética.</p> | <p>T&gt;A</p>                                   | <p>*T = 0,994834<br/>**A = 0,00516</p>   | <p>*T = 0,997<br/>**A = 0,003</p>  | <p>Paciente femenina de 72 años con diagnóstico de cáncer de colon y tratamiento que incluye 5-FU.</p>   | <p>(González-Perera et al., 2017)</p> |
| <p><b>Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer.</b></p> | <p>TYMS</p> | <p>rs45445694</p> | <p>Variante 5 Prime UTR</p> |   | <p>Inserción y eliminación de In del</p>        | <p>CCGCGCCAC<br/>TTGGCCTGC<br/>CTCCGTCCC<br/>GCCGCGCC<br/>ACTTGGCCT<br/>GCCTCCGTC<br/>CCGCCGCGC<br/>CACTT =<br/>0,7507</p> | <p>CCGCGCCACT<br/>TGGCCTGCCT<br/>CCGTCCC GCC<br/>GCGCCACTTG<br/>GCCTGCCTCC<br/>GTCCC GCCGC<br/>GCCACTT =<br/>1.000</p> | <p>99 pacientes con CCR avanzado (estadios III-IV) que recibieron 5-FU en la Unidad de Altas Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).</p> | <p>(Castro-Rojas et al., 2017a)</p>   |
|  |             | <p>rs2853542</p>  | <p>Variante 5 Prime UTR</p> |   | <p>G&gt;A<br/>/<br/>G&gt;C<br/>/<br/>G&gt;T</p> | <p>*G=1.0000<br/>**C=0.0000,<br/>**T=0.0000</p>  | <p>*G=1.000<br/>**C=0.000,<br/>**T=0.000</p>   |  |                                       |



|  |       |           |                                 |  |      |                                 |                             |  |                                  |
|--|-------|-----------|---------------------------------|--|------|---------------------------------|-----------------------------|--|----------------------------------|
| <p><b>DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer.</b></p>                            | DPYD  | rs3918290 | Variante de donante de empalmes | Deficiencia de dihidropirimidin a deshidrogenasa. Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo. | C> T | *C = 0,995705<br>**T = 0,004295 | *C = 0,9987<br>**T = 0,0013 | <p>161 pacientes con cáncer Colorrectal tratados con 5-FU, del Instituto Nacional de Investigación y Hospital del Cáncer (NICRH), Dhaka, Bangladesh.</p> | <p>(Nahid et al., 2018)</p>      |
|  | MTHFR | rs1801133 | Missense                        | Deficiencia de MTHFR.  | G> A | *G = 0,659842<br>**A = 0,34015  | *G = 0,5473<br>**A = 0,4527 |  |                                  |
| <p><b>Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients.</b></p> | DPYD  | rs3918290 | Variante de donante de empalmes | Deficiencia de DPYD Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo.                               | C> T | *C = 0,995705<br>**T = 0,004295 | *C = 0,9987<br>**T = 0,0013 | <p>88 pacientes con cáncer colorrectal que recibieron al azar 5-FU, en el Hospital Imam Khomeini, Sari, Mazandaran.</p>                                  | <p>(Negarandeh et al., 2020)</p> |
| <p><b>The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-</b></p>  | DPYD  | rs3918290 | variante de donante de empalmes | Deficiencia de DPD. Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo.                               | C> T | *C = 0,995705<br>**T = 0,004295 | *C = 0,9987<br>**T = 0,0013 | <p>83 pacientes con cáncer recibieron quimioterapia basada en 5-FU en el hospital Hazrat-e Rasool</p>  | <p>(Abbasian et al., 2020)</p>   |
|  |       |           |                                 | Respuesta al   | A> C | *A = 0,999371                   | *A = 1.000                  |  |                                  |



|  |      |            |                         |   |   |   |  |  |
|--|------|------------|-------------------------|---|---|---|--|--|
| <b>Based Cancer<br/>Chemotherapy in an<br/>Iranian Population.</b> |      | rs55886062 | Missense                | fluorouracilo –<br>Toxicidad.<br>Deficiencia de<br>DPD.                                     |   | **C = 0,00062   | **C = 0.000  | y la clínica<br>Masoud,<br>Teherán, Irán<br>entre febrero de<br>2014 y junio de<br>2016. |
|  |      | rs67376798 | Missense                | Respuesta al<br>fluorouracilo -<br>Toxicidad /<br>RAM,<br>metabolismo /<br>farmacocinética. | T > A   | *T = 0,994834<br>**A = 0,00516  | *T = 0,997<br>**A = 0,003  |  |
|  | TYMS | rs45445694 | Variante 5<br>Prime UTR | Deficiencia de<br>TYMS  | Inser<br>ción<br>y<br>elimi<br>nación<br>de In<br>del | CCGCGCCAC<br>TTGGCCTGC<br>CTCCGTCCC<br>GCCGCGCC<br>ACTTGGCCT<br>GCCTCCGTC<br>CCGCCGCGC<br>CACTT =<br>0,7507 | CCGCGCCACT<br>TGGCCTGCCT<br>CCGTCCCGCC<br>GCGCCACTTG<br>GCCTGCCTCC<br>GTCCCGCCGC<br>GCCACTT =<br>1.000 |  |

\* Alelo de referencia: porcentaje del alelo normal en los pacientes.

\*\* Alelo alternativo: porcentaje del alelo mutado en los pacientes.

Frecuencia global: total de población analizada (1000 genes) según la base de datos NCBI.

Frecuencia Latinoamericana 2: subgrupo que analiza una población específica, individuos con ascendencia mayoritariamente europea y americana.

En la tabla 1 se presentan los principales genes con sus respectivas variantes que fueron extraídas de los 11 artículos seleccionados de la revisión bibliográfica, la tabla incluye las siguientes variables: título, autor, país de origen del estudio, tipo de estudio, polimorfismos y reacciones adversas con sus prevalencias. Se estableció que la reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia del gen ABCB1 es astenia que presentó el 44,8% de los individuos incluidos en el estudio; del gen DPYD se obtuvo neuropatía periférica (93%) y diarrea (30%). Con respecto al gen MTHFR se comprobó que fue diarrea (45,7%) y el gen TYMS se relacionó con neurotoxicidad (60%).

Es así como, en la tabla 2 se analizan a profundidad las variables de los genes que fueron analizados en la tabla 1, detallando sus frecuencias a nivel global y latinoamericano 2. La frecuencia indica alelos alternativos y de referencia informadas por varios estudios y poblaciones. La frecuencia Global se refiere a toda la población del estudio según la base de datos NCBI, mientras que la frecuencia latinoamericana 2 es un subgrupo, indicando una población específica. Se tomó en cuenta el subgrupo Latinoamérica 2 que engloba a individuos con ascendencia mayoritariamente europea y americana.

(Brambila-Tapia, 2013) indican que el gen ABCB1 es fundamental en la biodisponibilidad y limitación de la toxicidad en la célula de un amplio rango de fármacos y xenobióticos, incluido el 5-FU.

Según los autores (Gonzalez-Haba et al., 2010) en el estudio denominado “**ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients**” demostraron la existencia de tres variantes: rs1045642, rs1128503 y rs2032592 en el gen ABCB1. Se produce un cambio de A por G, relacionados con las siguientes reacciones adversas: neutropenia, diarrea y síndrome mano-pie. Según estos



criterios, se determinó que el 41,8% de los pacientes presentaban neutropenia de moderada a grave al tomar 5-FU; además, el 28,4% presentó diarrea de moderada a grave.

La variante rs1045642 del gen ABCB1 fue asociada estadísticamente con diarrea en pacientes con un régimen basado en 5-FU ( $p = 0,037$ ), existiendo de esta manera un riesgo.

Según la base de datos que ha sido analizada en NCBI se ha establecido que, para la variante rs1045642 la frecuencia global del alelo mayor o de referencia adenina se presenta en un 50,6833%, así como, el alelo menor o alternativo guanina se presenta en un 49,3167 % de la población universal. De la misma manera, los estudios realizados en individuos latinoamericanos con ascendencia mayoritariamente europea y americana se han informado en el subgrupo Latinoamérica 2, en donde la frecuencia de esta variante corresponde al 45,20% y 54,80% para adenina y guanina respectivamente (Gonzalez-Haba et al., 2010).

Al analizar una población alemana, (Sainz et al., 2011) confirmaron que los varones portadores del alelo A (adenina) son menos propensos a desarrollar CCR. Se estima que esta variante puede influir en la salida de estrógenos mediada por ABCB1 de las células epiteliales del colon y, por lo tanto, conduce a un menor riesgo de desarrollar CCR (OR = 0,85, IC del 95%: 0,74-0,97). Sin embargo, en el estudio realizado por (Mrozikiewicz-Rakowska et al., 2019) en una población de Polonia se estableció que el SNP rs1045642 del alelo G (guanina) es más frecuente en varones y de esta manera se convierte en un grupo vulnerable a desarrollar CCR. Esto sugiere que el polimorfismo puede estar involucrado en la patogénesis del CCR de una manera específica de sexo, por lo que se necesitan realizar más estudios de población para explorar esta asociación.

Respecto a la variante rs1128503, la frecuencia NCBI global para el alelo mayor adenina se presenta en un 42,6598% y para el alelo menor guanina en un 57,3402%; asociándose a una mayor incidencia en guanina en comparación con la variable mencionada anteriormente; la



frecuencia a nivel latinoamericano 2, se presenta de manera similar que la variante anterior, en la cual, la incidencia predomina en guanina con 52,44% y adenina 47,56%. (Gonzalez-Haba et al., 2010) indicaron que esta variante no se relaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con CCR. De la misma manera, (de Castro et al., 2020) realizaron un estudio en una población brasileña (n=121) y encontraron que este polimorfismo se correlaciona con un menor riesgo de desarrollar CCR ( $P = 0,0001$ ;  $OR = 0,16$ ;  $IC$  del 95% = 0,06-0,41).

Por último, el polimorfismo rs2032592 analizado en el estudio por (Gonzalez-Haba et al., 2010), demostró que no se relaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II-B o III-C tratados con 5-FU. Sin embargo, las variaciones genéticas en el gen ABCB1 están relacionadas con la incidencia de neutropenia, diarrea y síndrome mano-pie en pacientes con cáncer colorrectal tratados con fluoropirimidinas.

De manera general, (Martinelli et al., 2014) y (Gonzalez-Haba et al., 2010), observaron que los polimorfismos rs1045642, rs1128503 y rs2032592 del gen ABCB1, no tenían ningún impacto sobre el riesgo de CCR. Los autores coinciden que, los resultados deben validarse en una población más grande para que este hallazgo sea representativo.

El segundo gen analizado es la **Dihidropirimidina Deshidrogenasa “DPYD”** (Abbasian et al., 2020) indica que, la DPYD es responsable de la conversión de 5-FU en 5-fluorodihidrouracilo (5-FUH<sub>2</sub>) y juega un papel clave en el catabolismo del 5-FU. Se han identificado y descrito en la literatura más de 160 variantes de alelos diferentes del gen DPYD; según la base de datos gnomAD, se ha definido 2190 variantes conocidas para el gen DPYD (Toffoli et al., 2015). Los polimorfismos funcionales de un solo nucleótido (SNP) en el gen DPYD alteran la actividad de la DPD, lo que puede conducir al desarrollo de toxicidades graves relacionadas con el 5-FU (Abbasian et al., 2020).



Dentro de esta revisión se estableció 7 variantes; las más relevantes corresponden a: rs3918290, rs55886062 y rs67376798 asociadas a una disminución de la actividad de la DPYD y un alto riesgo de toxicidad grave por 5-FU. El desarrollo de toxicidad grave conduce a la reducción de la dosis, interrupción del tratamiento e incluso la muerte en pacientes con cáncer colorrectal. (Lunenburg et al., 2020) menciona que la disminución o ausencia de la actividad metabólica de la DPYD induce a un aumento de las concentraciones intracelulares de metabolitos activos del 5-FU, como monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), lo que aumenta el riesgo de toxicidad como diarrea, síndrome mano-pie, mucositis y mielosupresión.

En el estudio realizado por (Nahid et al., 2018), en donde se incluyeron 161 pacientes de origen asiático, se demostró que el polimorfismo con mayor relevancia rs3918290 está asociado significativamente con anemia ( $P = 0,042$ ), neutropenia ( $P = 0,018$ ), trombocitopenia ( $P = 0,050$ ), náuseas ( $P = 0,012$ ) y diarrea ( $P = 0,026$ ). Por otro lado, (Lee et al., 2014) informaron una incidencia de rs3918290 en 2886 pacientes caucásicos tratados con regímenes que contienen 5-FU. En el 33,1% de los pacientes, los efectos secundarios graves se debieron al 5-FU y el 88% de los pacientes con el polimorfismo rs3918290 experimentaron efectos secundarios graves en comparación con los pacientes sin este polimorfismo (57,1% frente a 18,1%). Los síntomas comunes notificados fueron diarrea (12%), neutropenia (11,7%), náuseas y vómitos (5%), fatiga (4,9%) y mucositis (4,2%). En comparación con los hallazgos de (Negarandeh et al., 2020) que indicaron que este polimorfismo se encontró con mayor incidencia en 88 pacientes iraníes que fueron incluidos en el estudio, en donde, todos mostraron diarrea (24,7%), náuseas (30,8%), vómitos (19,4%), mucositis oral (34,4%) y caída del cabello (46,7%).

Para la segunda variante de mayor relevancia rs67376798, (González-Perera et al., 2017) indicaron que esta variante se ha relacionado con una disminución del 30% al 70% de la actividad de DPYD. De la misma manera, observaron que los pacientes presentaron



neutropenia, mucositis y diarrea. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de los polimorfismos detectados predice todas las toxicidades graves observadas en pacientes tratados con 5-FU, y su impacto en la actividad enzimática aún no se ha determinado.

El tercer gen analizado es el **Metileno Tetrahidrofolato Reductasa “MTHFR”**, (Levin & Varga, 2016) ha descrito como un catalizador en la vía del metabolismo del folato, de igual manera, (Niu et al., 2015) mencionan que este gen cataliza irreversiblemente la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, que es un cosustrato en la transmetilación de homocisteína a metionina. El folato juega un papel clave en la formación de la S-adenosilmetionina, que es el principal donante de metilo durante el proceso de metilación del ADN, así como en la formación de purina y timidina para la síntesis de ADN. Los niveles bajos de 5,10-metilentetrahidrofolato dan como resultado un aumento de las cantidades de uracilo incorporadas en el ADN para reemplazar a la timina, aumentando así la proporción de mutaciones puntuales y dando como resultado la rotura del ADN.

De esta manera, (Zhao et al., 2013) coincide en que, la deficiencia de folato aumenta el riesgo de tumorigénesis a través de uno de los siguientes mecanismos: al conducir a una metilación aberrante del ADN, que a su vez puede conducir a una expresión alterada de genes supresores de tumores críticos y protooncogenes; o provocando desequilibrios en los grupos de precursores de nucleótidos, lo que conduce a roturas y mutaciones de la cadena de ADN y alteración de la integridad y reparación del ADN.

Es así como, (Levin & Varga, 2016) indican que hace 20 años se descubrió la existencia de dos variantes polimórficas, rs1801131 y rs1801133, se demostró que conducían a una deficiencia leve de la enzima MTHFR que a su vez estaba relacionada con una hiperhomocisteinemia leve a moderada.



(Petrone et al., 2021) hacen referencia que, la variante rs1801133 se asocia con un riesgo reducido de desarrollar carcinoma en presencia de altas dosis de ácido fólico y vitaminas B6, B12 y B2 en sujetos con baja ingesta de alcohol. Sin embargo, el riesgo aumenta cuando los pacientes tienen nutrición deficiente de vitaminas.

En el estudio realizado por (Thomas et al., 2011), que incluía 96 pacientes tratados con 5-FU, manifiesta que, la variante rs1801131 se asoció significativamente con diarrea y mucositis de grado 3 ( $P = 0,005$ ). Aunque no es significativo, se observó que la variante rs1801133 protegió contra la diarrea y mucositis grado en 3 en los pacientes con CCR.

El último gen analizado es **Timidilato Sintasa “TYMS”**, este gen es el codificador de proteínas; y un limitante importante que cataliza la síntesis de nucleótidos de pirimidina; los estudios han demostrado que su nivel de expresión puede estar relacionado con la eficacia de la quimioterapia con fluorouracilos (Jiang et al., 2019). Según, (Castro-Rojas et al., 2017) TYMS es el objetivo farmacológico de las fluoropirimidinas y el principal responsable del efecto citotóxico.

(Castro-Rojas et al., 2017) realizaron un estudio en una población latinoamericana, en el cual, señalan que las variantes del gen TYMS tienen valores predictivos de respuesta y toxicidad en pacientes con CCR tratados con quimioterapia basada en fluoropirimidinas. En la revisión bibliográfica se analizaron 2 variantes rs45445694 y rs2853542; la primera variante, predice toxicidad grave y respuesta objetiva en pacientes con CCR avanzado; así mismo, los autores mencionan que la segunda variante es un predictor independiente del fracaso de la respuesta a la quimioterapia.

Mientras que, en el estudio realizado por (Abbasian et al., 2020), el cual se realizó en 83 pacientes iraníes que recibieron quimioterapia basada en 5-FU en el hospital Hazrat-e Rasool



y la clínica Masoud, Teherán, entre febrero de 2014 y junio de 2016, indican que, la variante rs45445694 es responsable de neurotoxicidad en el 60% de los pacientes.

(Ntavatzikos et al., 2019), realizaron un estudio, con ciento treinta pacientes con CCR en estadio temprano de un Hospital General Attikon en Grecia, donde determinaron que los polimorfismos de TYMS surgieron como factores pronósticos de los resultados de supervivencia en los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante. (Amirfallah et al., 2018) realizaron un estudio retrospectivo en el cual, ochenta y cinco pacientes con cáncer colorrectal que fueron tratados con regímenes de quimioterapia a base de fluoropirimidinas entre 2011 y 2013 en el Hospital Universitario Dokuz Eylul en Turquía, en este estudio los autores no pudieron demostrar asociaciones estadísticamente significativas entre polimorfismos del gen TYMS y toxicidades impulsadas por fluoropirimidinas.

## CONCLUSIONES

En la presente revisión bibliográfica, se logró recopilar 11 artículos científicos, de los cuales se extrajo información sobre 4 genes que codifican enzimas involucradas en la farmacodinamia y farmacocinética del 5-Fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal: **ABCB1** (rs1128503, rs2032592, rs1045642), **DPYD** (rs3918290, rs22997595, rs1801159, rs1801265, rs17376848, rs67376798, rs55886062), **MTHFR** (rs1801133, rs1801131) y **TYMS** (rs45445694, rs2853542), con sus respectivas variantes.

Las tres variantes del gen ABCB1 están relacionadas con la presencia de neutropenia, diarrea, síndrome mano-pie, astenia y neuropatía, sin embargo, se ha demostrado que la variante rs1128503 se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Las variantes rs3918290, rs55886062, rs67376798, rs1801159 y rs17376848 del gen DPYD se asociaron con una disminución de la actividad de la enzima DPYD y un alto riesgo de toxicidad grave tras la administración de 5-fluorouracilo. Las manifestaciones clínicas que se observaron



fueron diarrea, mucositis, estomatitis, neutropenia y fatiga. Mientras que, las variables rs22997595 y rs1801265 no presentaron efectos significativos.

Dentro del gen MTHFR se analizaron dos variantes, la rs1801131 se asoció con diarrea y mucositis, principalmente. Mientras que, la variante rs1801133 tuvo un efecto protector contra la diarrea y mucositis.

Finalmente, en el análisis del gen TYMS se estableció que, las variantes rs45445694 y rs2853542 tienen valores predictivos de respuesta y toxicidad en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-FU, estas variantes están asociadas significativamente con neurotoxicidad de grado 3; de la misma manera, se demostró que la variante rs45445694 está asociada significativamente con anemia grado 3.

El criterio de valoración principal del estudio fue la frecuencia con la que se presentan las variantes a nivel global y latinoamericana 2. De esta manera se estableció la frecuencia de los alelos alternativos de la siguiente manera:

Tabla 5. Alelos alternativos más frecuentes. Realizado por las autoras.

| GEN   | VARIANTE   | FRECUENCIA GLOBAL  | VARIANTE   | FRECUENCIA LATINOAMERICANA 2   |
|-------|------------|--|------------|--|
| ABCB1 | rs1128503  | Guanina = 57,34%   | rs1045642  | Guanina = 54,80%   |
| DPYD  | rs1801265  | Guanina = 21,85%   | rs1801159  | Citocina = 30,05%  |
| MTHFR | rs1801133  | Adenina = 34,01%   | rs1801133  | Adenina = 45,27%   |
| TYMS  | rs45445694 | CCGCGCCACTTGGCC<br>TGCCTCCGTCCCGC<br>CGCGCCACTTGGCC<br>TGCCTCCGTCCCGC<br>CGCGCCACTT= 5,07% | rs45445694 | CCGCGCCACTTGG<br>CCTGCCTCCGTC<br>CCGCCGCGCCACTTGGCCTGC<br>CTCCGTCCCGCCGCGCCACTT<br>= 100%) |



## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios experimentales de polimorfismos genéticos asociados con toxicidad en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-fluorouracilo, especialmente en individuos con ascendencia Latinoamericana, estos resultados podrían guiar a un mejor esquema de tratamiento que podría ser significativo para la población Ecuatoriana.
- Realizar estudios clínicos para determinar si algunas variantes tienen un rol protector en el desarrollo de cáncer colorrectal.
- Se deben continuar con este tipo de estudios con el fin de actualizar constantemente el conocimiento de incidencia y prevalencia.
- Realizar investigaciones a nivel nacional centradas en la prevalencia del cáncer colorrectal, lo cual permitiría disponer de estudios genéticos que permitan identificar mutaciones específicas para garantizar tratamientos personalizados.
- Fomentar la prevención del cáncer colorrectal y la detección temprana, realizando pruebas diagnósticas o de laboratorio, sobre todo en pacientes hombres y mujeres mayores de 50 años de edad, o pacientes con antecedentes familiares con este tipo de neoplasia.



## BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- Abbasian, M. H., Ansarinejad, N., Abbasi, B., Irvani, M., Ramim, T., Hamed, F., & Ardekani, A. M. (2020). The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 12(3), 157-164.
- Afzal, S., Gusella, M., Vainer, B., Vogel, U. B., Andersen, J. T., Broedbaek, K., Petersen, M., Jimenez-Solem, E., Bertolaso, L., Barile, C., Padriani, R., Pasini, F., Jensen, S. A., & Poulsen, H. E. (2011). Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 17(11), 3822-3829. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0304>
- Aldecoa, F. (2019). Cáncer colorrectal metastásico: Supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. *Acta Médica Peruana*, 36(3), 195-201. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1728-59172019000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172019000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Amirfallah, A., Calibasi Kocal, G., Unal, O. U., Ellidokuz, H., Oztop, I., & Basbinar, Y. (2018). DPYD, TYMS and MTHFR Genes Polymorphism Frequencies in a Series of Turkish Colorectal Cancer Patients. *Journal of Personalized Medicine*, 8(4), 45. <https://doi.org/10.3390/jpm8040045>
- André, A., & Alvarez, M. F. (2015). Localización y clínica asociada al cáncer de colon. Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 2009 – 2013. *Horiz Med*, 7.
- Blondy, S., David, V., Verdier, M., Mathonnet, M., Perraud, A., & Christou, N. (2020). 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to



promising processes. *Cancer Science*, 111(9), 3142-3154.

<https://doi.org/10.1111/cas.14532>

Bolton, K. A., Ross, J. P., Grice, D. M., Bowden, N. A., Holliday, E. G., Avery-Kiejda, K. A., & Scott, R. J. (2013). STaRRRT: A table of short tandem repeats in regulatory regions of the human genome. *BMC Genomics*, 14, 795. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-795>

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225001. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61649-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61649-9/fulltext)

Brambila-Tapia, A. J. L. (2013). *MDR1 (ABCB1) polymorphisms: Functional effects and clinical implications*. 10.

Castro-Rojas, C. A., Esparza-Mota, A. R., Hernandez-Cabrera, F., Romero-Diaz, V. J., Gonzalez-Guerrero, J. F., Maldonado-Garza, H., Garcia-Gonzalez, I. S., Buenaventura-Cisneros, S., Sanchez-Lopez, J. Y., Ortiz-Lopez, R., Camacho-Morales, A., Barboza-Quintana, O., & Rojas-Martinez, A. (2017). Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 32(4), 209-218. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2017-0028>

Ceilley, R. I. (2012). Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. *Journal of Dermatological Treatment*, 23(2), 83-89. <https://doi.org/10.3109/09546634.2010.507704>

Corno Caparrós, A. (2014). *Epidemiología molecular de los genes GSTM1, GSTT1, CYP1A1 y MTHFR en una población de pacientes con cáncer colorrectal*. <http://dspace.umh.es/handle/11000/1672>



- Cuadra, E. M. D. (2016). *Toxicidad aguda por 5- fluorouracilo durante el período de Abril a Diciembre del año 2016 en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez*. 47.
- de Castro, A. N. C. L., Fernandes, M. R., de Carvalho, D. C., de Souza, T. P., Rodrigues, J. C. G., Andrade, R. B., Modesto, A. A. C., Santos, S., Assumpção, P. P., & dos Santos, N. P. C. (2020). Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing and transporter genes, and the risk of gastric and colorectal cancer in an admixed population from the Brazilian Amazon. *American Journal of Translational Research*, 12(10), 6626-6636. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653561/>
- Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 394(10207), 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- Ezzeldin H, Diasio R. Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, un síndrome farmacogenético asociado con una toxicidad potencialmente mortal después de la administración de 5-fluorouracilo. *Cáncer colorrectal de Clin*. 2014; 4 (3): 181 - 9.
- Fernandes, M. R. (2016). *UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR*. 100.
- Gonzalez-Haba, E., García, M. I., Cortejoso, L., López-Lillo, C., Barrueco, N., García-Alfonso, P., Alvarez, S., Jiménez, J. L., Martín, M. L., Muñoz-Fernández, M. A., Sanjurjo, M., & López-Fernández, L. A. (2010). ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*, 11(12), 1715-1723. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.159>
- González-Perera, I., Gutiérrez-Nicolás, F., Nazco-Casariago, G. J., Ramos-Díaz, R., Hernández-San Gil, R., Pérez-Pérez, J. A., González García, J., & González De La Fuente, G. A. (2017). 5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated



- with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798). *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 23(5), 396-398. <https://doi.org/10.1177/1078155216647202>
- Guerrero Camacho, J. L., Corona Vázquez, T., Flores Rivera, J. J., Ochoa Morales, A., Martínez Ruano, L., Torres Ramírez de Arellano, I., Dávila Ortiz de Montellano, D. J., & Jara Prado, A. (2020). Variantes del gen ABCB1 como factores de riesgo y factores moduladores de la edad de inicio en pacientes mexicanos con enfermedad desmielinizante. *Neurología*, S0213485320302164. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.013>
- IDoctus International (2021). *Posología Fluorouracilo*. <https://int.idoctus.com/consulta/medicamento/idpa/1230/posologia>
- Jan H. Beumer & Edward Chu. (2016). Therapeutic Drug Monitoring of 5-Fluorouracil. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 78(3), 447-464. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3054-2>
- Jiang, H., Li, B., Wang, F., Ma, C., & Hao, T. (2019). Expression of ERCC1 and TYMS in colorectal cancer patients and the predictive value of chemotherapy efficacy. *Oncology Letters*, 18(2), 1157-1162. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10395>
- La Vecchia, S., & Sebastián, C. (2020). Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 98, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.018>
- L. Figuero, R. Vidal Tocino, E. Fonseca, B. Cigarral, D. Casado, B. Barrios, J. Claros, E. Escalera, A. Olivares, E. Terán, A. López, J.J. Cruz. 2021. *Cáncer colorrectal*, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 13, Issue 24, , Pages 1335-1344, ISSN 0304-5412, <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.01.003>.



- Lansiaux A. (2011). Les antimétabolites [Antimetabolites]. *Bull Cancer*. 2011 Nov;98(11):1263-74. French. doi: 10.1684/bdc.2011.1476. PMID: 22049385.
- Lee, A. M., Shi, Q., Pavey, E., Alberts, S. R., Sargent, D. J., Sinicrope, F. A., Berenberg, J. L., Goldberg, R. M., & Diasio, R. B. (2014). DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *Journal of the National Cancer Institute*, 106(12), dju298. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju298>
- Levin, B. L., & Varga, E. (2016). MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *Journal of Genetic Counseling*, 25(5), 901-911. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9956-7>
- Levine, A. J., Figueiredo, J. C., Lee, W., Poynter, J. N., Conti, D., Duggan, D. J., Campbell, P. T., Newcomb, P., Martinez, M. E., Hopper, J. L., Le Marchand, L., Baron, J. A., Limburg, P. J., Ulrich, C. M., & Haile, R. W. (2010). Genetic Variability in the MTHFR gene and colorectal cancer risk using the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(1), 89-100. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0727>
- López, M., Criado, M., Herrera, B., & López, M. (2018). Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*.
- López Sobella, M., Criado Illana, M. T., Esteban Herrera, B., & López Arranz, M. C. (2018). Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. *Farmacia Hospitalaria*, 32(1), 54-56. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72810-1](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72810-1)
- Lunenburg, C. A. T. C., van der Wouden, C. H., Nijenhuis, M., Crommentuijn-van Rhenen, M. H., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A.,



- van Schaik, R. H. N., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., Swen, J. J., & Guchelaar, H.-J. (2020). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics*, 28(4), 508-517. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0540-0>
- Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., & Rodríguez Yoldi, M. J. (2017). Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 197. <https://doi.org/10.3390/ijms18010197>
- Martinelli, M., Scapoli, L., Cura, F., Rodia, M. T., Ugolini, G., Montroni, I., & Solmi, R. (2014). Colorectal cancer susceptibility: Apparent gender-related modulation by ABCB1 gene polymorphisms. *Journal of Biomedical Science*, 21, 89. <https://doi.org/10.1186/s12929-014-0089-8>
- Mei, S., Liu, Y., Zhao, C., Xu, H., Li, S., & Zhu, B. (2021). The Polymorphism Analyses of Short Tandem Repeats as a Basis for Understanding the Genetic Characteristics of the Guanzhong Han Population. *BioMed Research International*, 2021, 8887244. <https://doi.org/10.1155/2021/8887244>
- Mendoza, C. A. V., Flores-Angulo, C. J. G., Pineda, Y. K. M., & Martínez, J. A. (2015). Polimorfismo 1494del6 del gen de la timidilato sintasa en población de la región central de Venezuela. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 8.
- Moreno, P., & Jácome, A. (2019). *Lateralidad y sobrevida en cáncer de colon estadios clínico II, III y IV diagnosticado en el hospital Solca Núcleo Quito desde el 2008 al 2010 y su seguimiento a 8 años*. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19468>
- Mrozikiewicz-Rakowska, B., Malinowski, M., Nehring, P., Bartkowiak-Wieczorek, J., Bogacz, A., Żurawińska-Grzelka, E., Krasnodębski, P., Muszyński, J., Grzela, T., Przybyłkowski, A., & Czupryniak, L. (2019). The MDR1/ABCB1 gene rs 1045642



- polymorphism in colorectal cancer. *Archives of Medical Science : AMS*, 16(1), 112-117. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.70329>
- Murillo, M. (2017). *Expresión tisular de proteínas reparadoras del sistema microsatelital y su distribución de acuerdo a factores pronósticos en cáncer colorrectal en SOLCA-Cuenca 2004-2014*. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/27911>
- Nahid, N. A., Apu, M. N. H., Islam, M. R., Shabnaz, S., Chowdhury, S. M., Ahmed, M. U., Nahar, Z., Islam, M. S., Islam, M. S., & Hasnat, A. (2018). DPYD\*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 81(1), 119-129. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3478-3>
- Negarandeh, R., Salehifar, E., Saghafi, F., Jalali, H., Janbabaei, G., Abdhaghghi, M. J., & Nosrati, A. (2020). Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*, 20(1), 560. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06904-3>
- Nelson, B., Carter, J. V., Eichenberger, M. R., Netz, U., & Galandiuk, S. (2016). Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Surgery*, 160(5), 1326-1332. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.017>
- Niu, Y.-M., Deng, M.-H., Chen, W., Zeng, X.-T., & Luo, J. (2015). MTHFR C677T Gene Polymorphism and Head and Neck Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 23 Publications. *Disease Markers*, 2015, 681313. <https://doi.org/10.1155/2015/681313>
- Ntavatzikos, A., Spathis, A., Patapis, P., Machairas, N., Vourli, G., Peros, G., Papadopoulos, I., Panayiotides, I., & Koumariou, A. (2019). TYMS/KRAS/BRAF molecular profiling predicts survival following adjuvant chemotherapy in colorectal cancer.



*World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(7), 551-566.

<https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i7.551>

Pastor, D. A. A. (2015). Optimización posológica de 5-Fluorouracilo en pacientes con cáncer gastrointestinal. *UNIVERSIDAD DE NAVARRA*, 250.

Petrone, I., Bernardo, P. S., dos Santos, E. C., & Abdelhay, E. (2021). MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. *Genes*, 12(4), 587. <https://doi.org/10.3390/genes12040587>

Puerta García, E. (2021). *Farmacogenética del tratamiento quimioterápico en cáncer colorrectal*. Universidad de Granada. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/68162>

Quiñones, L., Roco, Á., Cayún, J. P., Escalante, P., Miranda, C., Varela, N., Meneses, F., Gallegos, B., Zaruma-Torres, F., & Lares-Asseff, I. (2017). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica. *Revista médica de Chile*, 145(4), 483-500. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000400009>

Ramírez, J., & Jiménez, M. (2017). Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gaceta Médica de México.*, 13.

Ramírez, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Zárate, C., & Frago, J. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México.*, 9.

Ratan, A., Olson, T. L., Loughran, T. P., & Miller, W. (2015). Identification of indels in next-generation sequencing data. *BMC Bioinformatics*, 16(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0483-6>



- Rumiato, E., Boldrin, E., Amadori, A., & Saggiaro, D. (2013). DMET™ (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 72(2), 483-488. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2210-1>
- Saif, M. W., Lee, A. M., Offer, S. M., McConnell, K., Relias, V., & Diasio, R. B. (2014). A DPYD variant (Y186C) specific to individuals of African descent in a patient with life-threatening 5-FU toxicity: Potential for an individualized medicine approach. *Mayo Clinic proceedings*, 89(1), 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.008>
- Sainz, J., Rudolph, A., Hein, R., Hoffmeister, M., Buch, S., Schönfels, W. von, Hampe, J., Schafmayer, C., Völzke, H., Frank, B., Brenner, H., Försti, A., Hemminki, K., & Chang-Claude, J. (2011). Association of genetic polymorphisms in ESR2, HSD17B1, ABCB1, and SHBG genes with colorectal cancer risk. *Endocrine-Related Cancer*, 18(2), 265-276. <https://doi.org/10.1530/ERC-10-0264>
- Shiga, T., & Hiraide, M. (2020). Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(4), 27. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0719-1>
- Soto, I., & Guerra, J. (2018). *TENDENCIAS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL*. Universidad Complutense de Madrid. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/IN%C3%89S%20SOTO%20BASELG A.pdf>
- Sulzyc-Bielicka, V., Bielicki, D., Binczak-Kuleta, A., Kaczmarczyk, M., Pioch, W., Machoy-Mokrzynska, A., Ciechanowicz, A., Gołębiewska, M., & Drozdziak, M. (2013). Thymidylate Synthase Gene Polymorphism and Survival of Colorectal Cancer Patients Receiving Adjuvant 5-Fluorouracil. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 17(11), 799-806. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0171>



- Teh, L. K., Hamzah, S., Hashim, H., Bannur, Z., Zakaria, Z. A., Hasbullani, Z., Shia, J. K. S., Fijeraid, H., Md Nor, A., Zailani, M., Ramasamy, P., Ngow, H., Sood, S., & Salleh, M. Z. (2013). Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35(5), 624-630. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318290acd2>
- Thomas, F., Motsinger-Reif, A. A., Hoskins, J. M., Dvorak, A., Roy, S., Alyasiri, A., Myerson, R. J., Fleshman, J. W., Tan, B. R., & McLeod, H. L. (2011). Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer. *British Journal of Cancer*, 105(11), 1654-1662. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.442>
- Toffoli, G., Giodini, L., Buonadonna, A., Berretta, M., De Paoli, A., Scalone, S., Miolo, G., Mini, E., Nobili, S., Lonardi, S., Pella, N., Lo Re, G., Montico, M., Roncato, R., Dreussi, E., Gagno, S., & Cecchin, E. (2015). Clinical validity of a DPYD-based pharmacogenetic test to predict severe toxicity to fluoropyrimidines. *International Journal of Cancer*, 137(12), 2971-2980. <https://doi.org/10.1002/ijc.29654>
- Urzua, C., & Ruiz, E. (2013). MUTACIONES DEL GEN DYPD COMO PREDICTOR DE TOXICIDAD SEVERA EN PACIENTES CON CANCER DE ESOFAGO, TRATADOS CON 5 FLUORORACILO. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
- Vanegas, D. P., Ramírez López, L. X., Limas Solano, L. M., Pedraza Bernal, A. M., & Monroy Díaz, A. L. (2020). Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. *Revista Médica de Risaralda*, 26(1). <https://doi.org/10.22517/25395203.23111>
- Vidaurre, T., Abugattas, J., Gómez, H., & Santos, C. (2013). Guía de Práctica clínica de Cáncer Colorrectal. *Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas*. Ministerio de Salud del Perú. [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_tecnicas/2013/08072014\\_](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_)



GU%C3%8DAS\_DE\_PR%C3%81CTICA\_CL%C3%8DNICA\_DE\_C%C3%81NCE  
R\_DE\_COLON.pdf

Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V. (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology & Therapeutics*, 206, 107447. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107447>

Zhao, M., Li, X., Xing, C., & Zhou, B. (2013). Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms with colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Biomedical Reports*, 1(5), 781-791. <https://doi.org/10.3892/br.2013.134>