

# Variantes genéticas en Citidin Desaminasa asociadas a mayor riesgo de toxicidad por capecitabina

Castro P, Corno A

Laboratorio de Análisis Genéticos ANCOR

## INTRODUCCIÓN

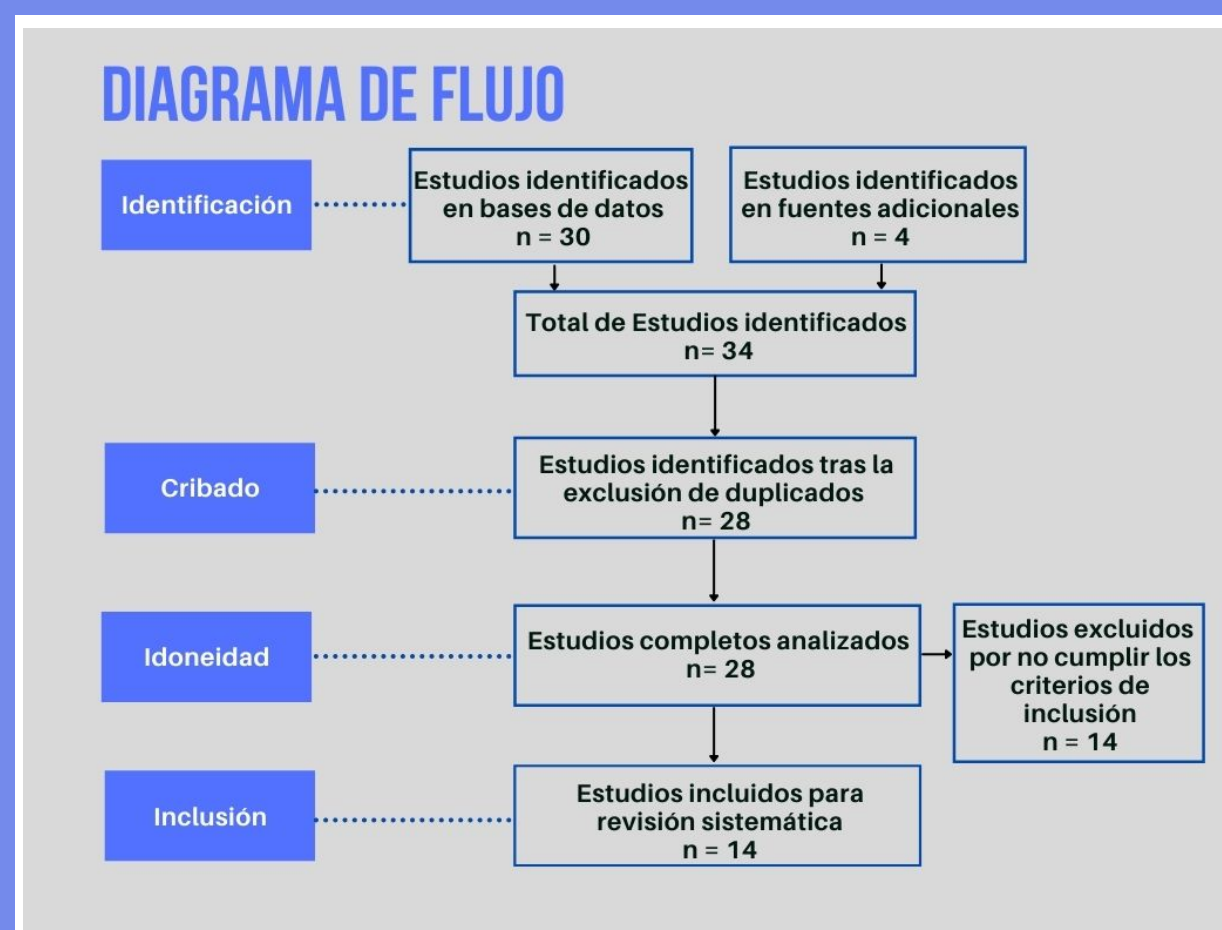
**La capecitabina**, profármaco del 5-Fluorouracilo ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de mama y colon, **produce toxicidad grave en un 25.5% de los pacientes, llegando a producir la muerte en un 1'6% de los mismos.**

Una de las causas de la variabilidad interindividual de los efectos tóxicos de este fármaco son las variantes genéticas en las enzimas implicadas en su metabolismo. Diversas variantes en Citidin Desaminasa (CDA), enzima imprescindible en la activación del fármaco, se han asociado con un aumento en la toxicidad de capecitabina, aunque todavía no se ha determinado cuales son las más relevantes como biomarcadores.

## OBJETIVO

**Determinar las variantes genéticas de mayor relevancia clínica en CDA** a tener en cuenta para el ajuste de dosis previo al inicio del tratamiento con capecitabina en función del genotipo del paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## Revisión sistemática centrada en las variantes genéticas en CDA asociadas a mayor riesgo de toxicidad a capecitabina

siguiendo las directrices de la Declaración Prisma. Los criterios de inclusión de los estudios se han basado en tres premisas: el estudio de pacientes tratados con capecitabina, la determinación de variantes genéticas en CDA y el análisis de la toxicidad al tratamiento.

Los términos evaluados en cada estudio han sido los siguientes: tipo de diseño, aleatorización, nivel de evidencia, control de sesgos, tamaño muestral, etnia de los participantes, tipo de tumor y estadio, fármacos utilizados, intervención, variantes genéticas analizadas, frecuencia alélica, resultado clínico y test estadístico (OR/RR, intervalo de confianza y p-valor).

## RESULTADOS

De un total de 28 artículos obtenidos en la búsqueda inicial, **se han seleccionado finalmente 14 artículos, analizando datos de un total de 1965 pacientes.** Los resultados obtenidos en cuanto a la asociación de las variantes genéticas con la toxicidad al tratamiento con capecitabina se exponen en la siguiente tabla.

## DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos sugieren que **estas 5 variantes en CDA son las de mayor interés clínico** por su asociación con toxicidad al tratamiento con capecitabina y por su frecuencia alélica en población caucásica. El aumento de la actividad enzimática parece tener relación con el aumento del riesgo de toxicidad, aunque la asociación del genotipo con el fenotipo metabólico no está definida claramente.

## CONCLUSIONES

A pesar de la asociación entre estas variantes y el riesgo de toxicidad a capecitabina, **no existe todavía una guía clínica de dosificación en función de las variantes genéticas en CDA, como la ya disponible para DPYD (CPIC-DPWG), que permita implementar el genotipado antes de iniciar el tratamiento con capecitabina.** Por ello son necesarios estudios de asociación genotipo-fenotipo que establezcan el valor pronóstico real de este biomarcador.

SNP (código rs)	Cambio de nucleótidos	Alelo de riesgo	Riesgo de toxicidad asociado	Estadística
rs532545	-451 C>A,T	T	Síndrome mano pie	OR=2.02, P=0.039
			Diarrea grado 2-4	OR=2.3, P=0.0082
		A	Toxicidad hematológica	OR = 0.205, P=0.039
			Toxicidad hepática	OR=0.200, P=0.035
rs602950	-92 A>G	G	Deshidratación	P=0.042
			Diarrea	OR=2.3, P=0.0055
		Síndrome mano-pie	OR=1.75, P=0.094	
rs3215400	-33/-31 Ins/delC	del	Síndrome mano pie	OR=0.51, P=0.028
rs2072671	79 A>C	A	Toxicidad global	OR=1.89, P=0.008
			Neutropenia	P=0.006
		Trombocitopenia	P=0.03	
		C	Toxicidad global	OR=0.500, P=0.018
Síndrome mano pie	OR=0.275, P=0.018			
rs1048977	435 C>T	T	Hepatotoxicidad	OR=8.621, P=0.044