



UNIVERSIDAD
DE CHILE

POLICY BRIEF

Junio / 2026

**Testeo Genético de *DPYD* previo
a Fluoropirimidinas en Cánceres
Sólidos:** una política sanitaria para
reducir toxicidad grave en oncología

Testeo Genético de *DPYD* previo a Fluoropirimidinas en Cánceres Sólidos:

una política sanitaria para reducir toxicidad grave en oncología

Luis A. Quiñones^{1,2,3,4}, Leslie C. Cerpa^{1,3,4}, Enrique A. Castellón^{1,4},
Olga Barajas^{1,4,5}, Bruno Nervi^{4,6}, Arnoldo Riquelme^{4,7,8}, Carolina Goic⁴.

- 1) Departamento de Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- 2) Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.
- 3) Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF) & Red Transdisciplinaria de Medicina Genómica (MedGeno).
- 4) Centro para la Prevención y Control del Cáncer (CECAN).
- 5) Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH).
- 6) Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- 7) Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- 8) Instituto de Medicina. Red Salud UC Christus. Santiago, Chile.



1. RESUMEN EJECUTIVO

Las fluoropirimidinas, particularmente 5-fluorouracilo (5-FU) y sus profármacos capecitabina y tegafur, constituyen uno de los pilares del tratamiento de diversos cánceres sólidos, incluyendo cáncer colorrectal, gástrico, de mama y otros tumores sólidos en los que constituyen estándar terapéutico. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes desarrolla toxicidad grave, e incluso 0,5 a 1% puede experimentar toxicidad fatal.

Una causa bien establecida de esta toxicidad es la deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), responsable del metabolismo de aproximadamente 80% del 5-FU administrado. Variantes en su gen, *DPYD*, pueden reducir o eliminar la actividad de esta enzima, provocando acumulación del fármaco y aumentando el riesgo de toxicidad grave. La evidencia científica acumulada durante las últimas décadas ha demostrado que el genotipado previo de *DPYD* permite identificar pacientes en riesgo y ajustar la dosis de 5-FU, reduciendo significativamente la probabilidad de eventos adversos graves.

Diversos organismos regulatorios internacionales han comenzado a recomendar la evaluación de la actividad de DPD antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas. Sin embargo, la implementación sistemática de esta estrategia sigue siendo limitada en América Latina, debido a barreras estructurales, como falta de financiamiento, de codificación para el reembolso, de capacidad diagnóstica y brechas en formación.

Este *Policy Brief* analiza la evidencia científica, regulatoria y económica disponible y propone la implementación progresiva del test genético de *DPYD* previo al uso de fluoropirimidinas en Chile como una estrategia costo-efectiva para mejorar la seguridad de la quimioterapia, prevenir eventos adversos graves y toxicidad fatal. La incorporación de esta tecnología no solo garantiza la seguridad del

paciente, sino que optimiza el uso de camas críticas, generando un ahorro significativo al sistema de salud.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las fluoropirimidinas, 5-FU y sus profármacos orales capecitabina y tegafur, constituyen uno de los pilares del tratamiento de múltiples neoplasias sólidas, incluyendo cáncer colorrectal, gástrico, de mama y de cabeza y cuello. Estos fármacos forman parte de numerosos esquemas de quimioterapia utilizados tanto en enfermedad localizada como metastásica, por lo que millones de pacientes en todo el mundo reciben fluoropirimidinas cada año (Ho *et al.*, 2025).

A pesar de su eficacia terapéutica, estos medicamentos presentan un índice terapéutico estrecho, lo que significa que pequeñas variaciones en la exposición al fármaco pueden producir toxicidades graves. Diversos estudios han mostrado que entre 10% y 30% de los pacientes tratados con fluoropirimidinas desarrollan toxicidad severa (grado 3–4), caracterizada por neutropenia, diarrea intensa, mucositis, síndrome mano-pie y complicaciones infecciosas potencialmente mortales. Además, aproximadamente 0,5% a 1% de los pacientes experimenta toxicidad letal, proporción que puede aumentar en adultos mayores o en pacientes con comorbilidades (Donadio *et al.*, 2022; Chan *et al.*, 2024).

Una causa principal de estas reacciones adversas es la deficiencia de DPD, asociada a variantes en el gen *DPYD* (Chan *et al.*, 2024). La actividad reducida o ausente de esta enzima provoca acumulación del fármaco y formación de metabolitos tóxicos, lo que conduce a toxicidad temprana y potencialmente fatal, a veces desde el primer ciclo de tratamiento. Las manifestaciones clínicas pueden incluir mielosupresión profunda, mucositis extensa, diarrea severa, neurotoxicidad e incluso fallo multiorgánico (Donadio *et al.*, 2022; Quiñones, 2025).



Fuente: "Quimioterapia" por Ministério da Saúde, CC BY-NC-SA 2.0

Variantes germinales en el gen *DPYD*, que codifica DPD, pueden reducir significativamente su actividad metabólica. Se han descrito más de un centenar de variantes en este gen, aunque cuatro de ellas (*DPYD**2A, *DPYD**13, *DPYD* c.2846A>T y *DPYD* HapB3) explican una proporción importante de los casos clínicos de toxicidad grave asociados a fluoropirimidinas. En términos clínicos, estas toxicidades se traducen en hospitalizaciones en hasta un 20% de los pacientes con eventos severos, ingreso a unidades de cuidados intensivos en un subconjunto relevante y una mortalidad atribuible que puede alcanzar 1%. (Donadio et al., 2022). Se estima que entre 3% y 5% de la población general presenta deficiencia parcial de DPD, mientras que la deficiencia completa es rara pero conlleva un riesgo extremadamente alto de toxicidad severa (Farinango et al., 2022).

En respuesta a esta evidencia, diversos organismos científicos y regulatorios internacionales han promovido la incorporación de pruebas genéticas para identificar estas variantes antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas. En particular, la *European Medicines Agency* (EMA) recomienda evaluar la deficiencia de DPD antes de iniciar tratamiento con 5-FU, capecitabina o tegafur, mediante genotipado o pruebas funcionales (EMA, 2020). Asimismo, consorcios internacionales como el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) y el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) han publicado guías que permiten ajustar la dosis de fluoropirimidinas según el genotipo del paciente (Amstutz et al., 2018; Lunenburg et al., 2020).

A pesar de la sólida evidencia científica y de las recomendaciones internacionales, la implementación sistemática del test genético *DPYD* sigue siendo limitada en países de ingresos medios, debido a barreras estructurales, incluyendo la ausencia de financiamiento específico, falta de codificación en sistemas de reembolso, limitada disponibilidad de laboratorios con capacidad diagnóstica, tiempos de respuesta incompatibles con la toma de decisiones clínicas, y brechas en formación en farmacogenómica clínica. Esta situación incluye en varios aspectos a Chile y América Latina, donde el tratamiento con fluoropirimidinas a menudo se inicia sin evaluar previamente la actividad de DPD. Esta brecha entre evidencia y práctica clínica constituye un problema relevante de seguridad del paciente y de política sanitaria, ya que expone a los pacientes a un riesgo evitable de toxicidad grave, pudiendo derivar en hospitalizaciones, uso de terapias intensivas e incluso muertes prevenibles, además de generar costos significativos para los sistemas de salud.

La incorporación del test genético de *DPYD* previo a la administración de fluoropirimidinas emerge como una intervención de medicina de precisión capaz de mejorar la seguridad del tratamiento oncológico. Estos aspectos se alinean con la Ley Nacional del Cáncer (N° 21.258) y el Plan Nacional de Cáncer 2022–2027, que promueven la actualización de protocolos basados en evidencia. Aunque la implementación del test implica un costo inicial, la evidencia demuestra que este se compensa ampliamente mediante la reducción de hospitalizaciones, complicaciones graves y uso de recursos críticos,

resultando en una intervención costo-efectiva e incluso costo-ahorradora en determinados escenarios (Henricks et al, 2019; Brooks et al, 2022; Chan et al, 2024; Glewis et al, 2025; CDA-AMC, 2025).

3. ANTECEDENTES Y ANÁLISIS DE POLÍTICA PÚBLICA

Evidencia científica sobre farmacogenética de DPYD y toxicidad por fluoropirimidinas

La toxicidad asociada a fluoropirimidinas constituye un problema relevante de seguridad en oncología clínica. El 5-FU y sus profármacos (capecitabina y tegafur) se metabolizan principalmente por la enzima DPD; cuando su actividad está reducida o ausente, se produce acumulación del fármaco y generación de metabolitos tóxicos, lo que puede derivar en toxicidad grave o fatal. En este contexto, entre un 10–30% de los pacientes desarrolla toxicidad severa, reflejando el estrecho margen terapéutico de estos agentes (Amstutz et al., 2018; Chan et al., 2024). Esta deficiencia se asocia principalmente a variantes en *DPYD*.

Aunque se han descrito más de 100 variaciones (mutaciones o cambios en la secuencia del ADN), un número limitado explica la mayoría de los casos clínicamente relevantes (Donadio et al., 2022) y se asocia a reducciones significativas de la actividad de DPD (hasta 50–68% en heterocigotos), incrementando la exposición sistémica a 5-FU y el riesgo de toxicidad (Amstutz et al., 2018). La identificación de estas variantes permite estratificar a los pacientes y ajustar la dosis, ya que los portadores presentan mayor riesgo de toxicidad grave (hasta 26% vs ~10% en no portadores) (Gómez-Zamora et al., 2025). En consecuencia, el ajuste de dosis guiado por *DPYD* reduce significativamente la toxicidad sin comprometer la eficacia, constituyendo uno de los ejemplos más sólidos de implementación clínica de la farmacogenética en oncología (Amstutz et al., 2018; Ho et al., 2025).

Recomendaciones internacionales y evolución de la regulación

En respuesta a la evidencia disponible, organizaciones internacionales han desarrollado guías clínicas para el uso seguro de fluoropirimidinas según el genotipo *DPYD*. El *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) recomienda ajustar la dosis en función del *DPYD* activity score, clasificando a los pacientes en metabolizadores normales, intermedios y deficientes; en este contexto, se indica evitar fluoropirimidinas en deficiencia completa y reducir la dosis con titulación en deficiencia parcial (Amstutz et al., 2018). De forma concordante, el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) refuerza la necesidad de ajustar la dosificación basada en el genotipo para disminuir el riesgo de toxicidad (Lunenburg et al., 2020).

Un hito clave en la incorporación de esta estrategia en políticas sanitarias fue la recomendación de la EMA en 2020, que establece la evaluación de deficiencia de DPD antes de iniciar fluorouracilo, capecitabina o tegafur, basada en evidencia de farmacovigilancia que vincula variantes *DPYD* con toxicidad grave (EMA, 2020). En línea con ello, la FDA ha actualizado el etiquetado de estos fármacos, destacando este riesgo y recomendando considerar o realizar pruebas genéticas previas (FDA, 2025). Como resultado, varios países europeos han integrado el test *DPYD* como estándar de cuidado; por ejemplo, el NHS del Reino Unido realiza rutinariamente decenas de miles de pruebas anuales en pacientes candidatos a fluoropirimidinas (Chan et al., 2024).

En América del Norte, la adopción ha sido más gradual. Durante muchos años, las guías oncológicas no recomendaron el testeo genético universal. Sin embargo, esta situación ha comenzado a cambiar recientemente. En 2023, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) actualizó sus guías para cáncer colorrectal y otros tumores gastrointestinales, recomendando considerar el genotipado *DPYD* antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas (Nelson & Hertz, 2025). Este cambio

refleja un creciente consenso internacional sobre la importancia de la farmacogenética para mejorar la seguridad de la quimioterapia.

Prevalencia de variantes *DPYD* en diferentes poblaciones

La frecuencia de variantes *DPYD* varía entre poblaciones debido a diferencias en la estructura genética de distintas regiones del mundo. En poblaciones europeas se estima que aproximadamente 5–7 % de los individuos presentan deficiencia parcial de DPD, mientras que la deficiencia completa ocurre en 0,1–0,2 % de la población (Donadio *et al.*, 2022). En poblaciones africanas se han descrito variantes adicionales que no están incluidas en los paneles genéticos utilizados en Europa, como c.557A>G, asociada también a reducción de la actividad enzimática (Chan *et al.*, 2024). Este hallazgo resalta la necesidad de adaptar los paneles de testeo a la diversidad genética de cada región.

En América Latina, la información sobre la prevalencia de variantes *DPYD* aún es limitada, aunque estudios recientes han comenzado a aportar evidencia relevante. Investigaciones en poblaciones latinoamericanas sugieren que la frecuencia de algunas variantes puede diferir de la observada en Europa, reflejando la compleja mezcla genética de la región (Farinango *et al.*, 2022).

En Chile, estudios recientes han evaluado variantes farmacogenéticas en cohortes de pacientes oncológicos tratados con fluoropirimidinas. Investigaciones en pacientes con cáncer gástrico y colorrectal han identificado variantes asociadas a toxicidad y respuesta al tratamiento, lo que demuestra la factibilidad de implementar estrategias de farmacogenética en el contexto clínico nacional (Córdova-Delgado *et al.*, 2021; Cayún *et al.*, 2024; Cerpa *et al.*, 2025). Asimismo, estudios de caracterización genética en poblaciones chilenas sugieren

que algunas variantes *DPYD* clínicamente relevantes presentan frecuencias relativamente bajas en comparación con poblaciones europeas, lo que refuerza la necesidad de continuar investigando la diversidad genética local y adaptar los paneles de testeo al contexto latinoamericano (Owen *et al.*, 2024).

Si bien la evidencia local sobre distribución de variantes continúa en desarrollo, la internacional es robusta y suficiente para sustentar la implementación clínica del panel de 4 variantes propuesto. En este contexto, iniciativas como la Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF) no condicionan la implementación, sino que permiten optimizarla progresivamente mediante adaptación a la realidad genética regional, incorporando nuevas variantes que mejoren aún más el valor predictivo de la prueba.

En este contexto, diversas iniciativas regionales han planteado la necesidad de desarrollar guías farmacogenómicas adaptadas a la diversidad genética latinoamericana para reducir inequidades en la implementación de la medicina de precisión. Recientemente, RELIVAF propuso un marco para el desarrollo de estas guías regionales, identificando la interacción *DPYD*–fluoropirimidinas como una de las prioridades para su implementación clínica (Quiñones *et al.*, 2026).

Evaluación económica y costo-efectividad

El testeo genético de *DPYD* ha demostrado ser una intervención costo-efectiva desde la perspectiva de los sistemas de salud. Su costo (≈40–400 USD) es bajo en comparación con el manejo de toxicidades graves por fluoropirimidinas, que puede implicar hospitalizaciones prolongadas, cuidados intensivos y terapias de alto costo (CDA-AMC, 2025). Los modelos económicos muestran que el genotipado previo reduce costos al prevenir eventos adversos, con una razón incremental cercana a 20.506 USD por

QALY (*Quality-Adjusted Life Year*: un año de vida ajustado por calidad) en cáncer colorrectal, muy por debajo de los umbrales habituales (Brooks *et al.*, 2022; Koleva-Kolarova *et al.*, 2023; Chan *et al.*, 2024). Estudios prospectivos confirman reducción de hospitalizaciones y, en algunos escenarios, incluso un efecto costo-ahorrador (Glewis *et al.*, 2025; Henricks *et al.*, 2019). Una intervención se considera costo-efectiva cuando el costo adicional por cada QALY ganado se sitúa por debajo del umbral de disposición a pagar definido por un sistema de salud.

Así entonces, el test genético de *DPYD* tiene un costo significativamente bajo en comparación con el manejo de toxicidades graves. Estudios han demostrado que su uso previo al tratamiento reduce hospitalizaciones y eventos adversos, resultando en una intervención costo-efectiva. En términos sim-

ples, el costo del test se compensa con los ahorros derivados de complicaciones evitadas (**Tabla 1**).

Además, la prevención de toxicidades graves evita terapias de rescate costosas, como la uridina triacetato, y reduce el riesgo de litigios asociados a eventos prevenibles (Donadio *et al.*, 2022; Baker *et al.*, 2023). En Chile, una hospitalización por toxicidad severa puede costar entre 5.000 y 15.000 USD, mientras que el costo del test representa una fracción mínima de ese gasto (5-10%), según estimaciones basadas en aranceles FONASA 2025, lo que se alinea con los principios de *value-based healthcare*, entendido como la optimización de los resultados en salud por unidad de costo, favoreciendo por tanto, intervenciones que mejoran la calidad de la atención a un costo razonable.

La **Tabla 1** presenta una estimación de los costos hospitalarios asociados, la frecuencia de variantes *DPYD* en población global y chilena, así como la incidencia de toxicidad severa y los costos promedio de hospitalización en el sistema público.

Tabla 1. Impacto clínico y económico de las variantes *DPYD* y de la toxicidad por fluoropirimidinas

Concepto	Estimación CLP (Aprox.)	Observaciones
Costo Test <i>DPYD</i> (RT-PCR 4 variantes)	120-180 USD	Valor estimado según arancel de biología molecular FONASA (código: 304012)/Privado.
Costo Hospitalización Toxicidad G3-4	5.000-15.000 USD	Basado en el costo promedio de manejo de Neutropenia Febril y complicaciones (Datos GRD/FONASA).
Frecuencia Global de Variantes	6% - 9%	Según Ho <i>et al.</i> , 2025, implica que por cada 100 personas, 6-9 tendrán riesgo alto de toxicidad (Chile).
Frecuencia Local de Variantes (Chile)	1-6%	Estimaciones según estudios locales (Owen <i>et al.</i> , 2024, Cerpa <i>et al.</i> , 2025).
Frecuencia Global en pacientes tratados con fluoropirimidina	10-30%	Según Chan <i>et al.</i> , 2024.

Análisis de Impacto Presupuestario

- Supuestos: incidencia de toxicidad 20%, reducción esperada 30–50%.
- Escenario A (*Sin testeo*): De cada 1.000 pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas, 100 a 300 desarrollarán toxicidad severa (5 a 10 morirán). Costo para el sistema: aproximadamente 1 a 3 millones de USD (considerando un promedio conservador de 10.000 USD por evento).
- Escenario B (*Con testeo*): Testear a 1.000 pacientes cuesta 120.000 USD. Se evita una proporción significativa (estimada 30–50%).

Resultado: Ahorro neto estimado, considerando 100% de eficacia de la prueba: 0,88 a 2,88 millones de USD por cada 1.000 pacientes; considerando 50% de eficacia de la prueba (muy factible): 0,44 a 1,44 millones de USD por cada 1.000 pacientes, además de la liberación de camas críticas y reducción de mortalidad evitable

Implicancias éticas y legales

La creciente evidencia científica y la disponibilidad de herramientas diagnósticas han abierto un debate sobre las implicancias éticas y legales de no realizar el test *DPYD* antes de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas. En los últimos años, la omisión de este test ha sido considerada un elemento relevante en casos judiciales asociados a toxicidad grave, reflejando un cambio progresivo hacia la incorporación de la farmacogenética como parte de la práctica clínica segura (Baker *et al.*, 2023). Desde una perspectiva ética, la disponibilidad de una prueba capaz de prevenir eventos adversos graves plantea su evaluación como estándar de cuidado, e incluso su omisión podría interpretarse como una falla en

la protección del paciente cuando existe evidencia suficiente que respalde su uso (Quiñones, 2025). En este escenario, la evidencia científica, económica y regulatoria disponible es consistente, robusta y suficiente para sustentar la implementación del test *DPYD* en la práctica clínica, en concordancia con recomendaciones de agencias regulatorias y guías internacionales. Si bien la generación de evidencia local sigue siendo relevante para optimizar su aplicación en poblaciones latinoamericanas, esta no constituye un requisito previo para su implementación. Por el contrario, la evidencia actual respalda su adopción como una estrategia efectiva, costo-efectiva y factible para mejorar la seguridad del tratamiento con fluoropirimidinas, representando una oportunidad concreta para avanzar hacia una oncología más segura, equitativa y basada en evidencia en Chile y América Latina.

4. RECOMENDACIONES PARA LA POLÍTICA PÚBLICA

En síntesis, la evidencia científica demuestra de manera consistente que el genotipado de *DPYD* previo al tratamiento con fluoropirimidinas reduce significativamente la toxicidad grave y mejora la seguridad del tratamiento oncológico. Este beneficio ha sido corroborado en estudios prospectivos, donde el ajuste de dosis guiado por genotipo disminuye de forma relevante la incidencia de eventos adversos graves y potencialmente fatales. En concordancia con estos hallazgos, diversos organismos internacionales han recomendado su incorporación en la práctica clínica. Sobre esta base, se presentan a continuación recomendaciones orientadas a su implementación en Chile y América Latina:

1. Incorporar el test genético de DPYD como estándar de cuidado previo al uso de fluoropirimidinas

Las autoridades sanitarias deberían incorporar el genotipado de *DPYD* como estándar de atención previo al uso de fluoropirimidinas. La evidencia demuestra que el ajuste de dosis guiado por genotipo reduce significativamente la toxicidad severa sin comprometer la eficacia. En línea con ello, la EMA recomienda evaluar la deficiencia de DPD antes de iniciar tratamiento. Varios países europeos ya han integrado esta práctica en sus sistemas de salud. Su adopción permitiría alinear a Chile con estándares internacionales de seguridad en quimioterapia.

Se propone específicamente:

- I) **Codificación FONASA:** Crear e incorporar el código de prestación para la detección de variantes *DPYD* en el arancel de Laboratorio de Genética/Biología Molecular.
- II) **Actualización GES:** Incluir el test *DPYD* como prestación obligatoria en las canastas de cáncer gástrico y colorrectal.
- III) **Red de nodos:** Implementar una red de al menos tres centros regionales (Norte, Centro y Sur) con tecnología PCR-RT, asegurando tiempos de respuesta <7 días.

2. Implementar una estrategia de introducción gradual mediante programas piloto

La implementación del test *DPYD* puede iniciarse mediante programas piloto en centros oncológicos de alta complejidad (hospitales universitarios, institutos de cáncer o centros de referencia), permitiendo validar el flujo clínico-laboratorial, optimizar tiempos de respuesta y evaluar su impacto en la reducción de toxicidades, incluyendo la definición de población objetivo, variantes a analizar e integración de resultados en la toma de decisiones (Ho *et al.*, 2025). La experiencia internacional respalda un modelo gradual, que facilita la adaptación del siste-

ma y la generación de evidencia local para su escalamiento (Chan *et al.*, 2024). En una segunda etapa, el test podría extenderse progresivamente a hospitales regionales y centros oncológicos públicos.

3. Definir un panel mínimo de variantes DPYD con relevancia clínica

Para garantizar la viabilidad del programa, se recomienda iniciar con un panel genético mínimo que incluya las variantes *DPYD* con mayor evidencia clínica, particularmente:

- *DPYD**2A (c.1905+1G>A) (rs3918290)
- *DPYD**13 (c.1679T>G) (rs55886062)
- *DPYD* c.2846A>T (p.D949V) rs67376798
- *DPYD* HapB3 (c.1129-5923C>G) (rs75017182)

Estas variantes explican una proporción significativa de la toxicidad grave por fluoropirimidinas y corresponden a aquellas incluidas en las guías internacionales de farmacogenética, lo que permite sustentar un panel mínimo basado en evidencia robusta y validada. No obstante, a mediano plazo, el panel podrá ser optimizado mediante la incorporación de variantes relevantes para poblaciones latinoamericanas (p. ej., rs2297595, rs1801265), en función de la evidencia emergente y de la diversidad genética regional (Farinango *et al.*, 2022; Cerpa *et al.*, 2025).

La implementación clínica del test *DPYD* puede integrarse en el flujo asistencial mediante un algoritmo simple que incluya la solicitud del test, el análisis de un panel mínimo (eventualmente ampliado según contexto local) y la toma de decisiones terapéuticas basada en el fenotipo metabólico del paciente. Este proceso se ilustra en la **Figura 1**.

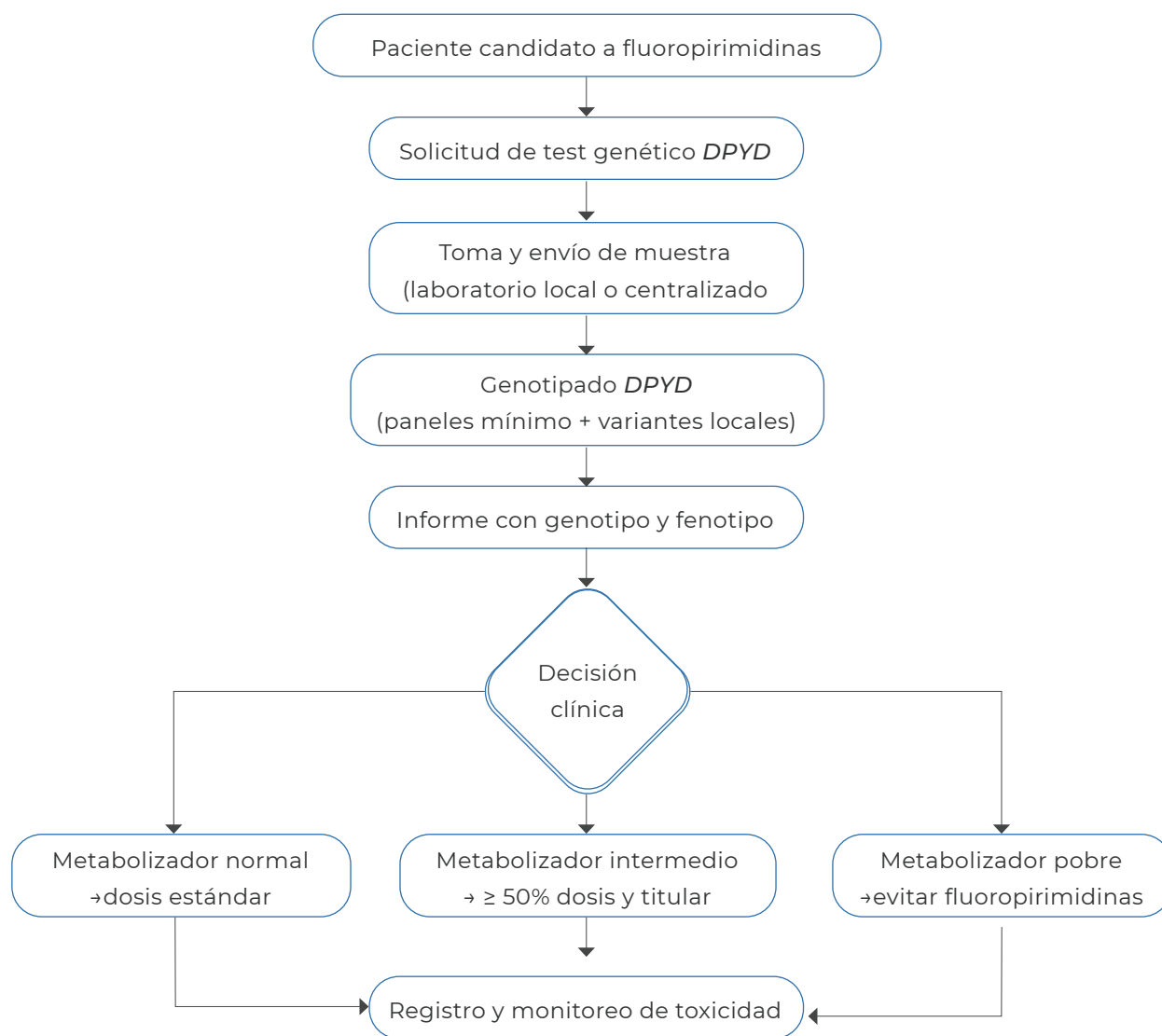


Figura 1. Flujograma propuesto para la implementación del test genético *DPYD* previo al uso de fluoropirimidinas. (Elaboración propia)

4. Garantizar financiamiento y acceso equitativo al test

Uno de los principales desafíos para la implementación del test *DPYD* es su financiamiento en el sistema público. Sin embargo, la evidencia demuestra que es una intervención costo-efectiva, e incluso

costo-ahorradora, al reducir hospitalizaciones y complicaciones asociadas a toxicidad por fluoropirimidinas (Chan *et al.*, 2024). Su costo es bajo en comparación con el manejo de toxicidades graves, que puede implicar hospitalizaciones prolongadas, cuidados intensivos y terapias de rescate (Donadio *et al.*, 2022).

En este contexto, se recomienda incorporar el test *DPYD* dentro de las prestaciones oncológicas financiadas por el sistema público, por ejemplo a través de programas nacionales de cáncer o garantías explícitas en salud.

5. Integrar el test en guías clínicas nacionales y protocolos hospitalarios

Para una implementación efectiva, el test *DPYD* debe incorporarse en guías clínicas nacionales y protocolos de quimioterapia. Estas deben incluir recomendaciones estandarizadas según el genotipo del paciente: dosis estándar en metabolizadores normales, reducción inicial de aproximadamente 50% con ajuste según tolerancia en metabolizadores intermedios, y evitar fluoropirimidinas en metabolizadores deficientes, considerando alternativas terapéuticas.

La estandarización de estas conductas reducirá la variabilidad clínica y mejorará la seguridad del tratamiento (Amstutz *et al.*, 2018).

6. Desarrollar programas de capacitación en farmacogenética clínica

La implementación del test *DPYD* requiere fortalecer de manera sistemática las competencias del personal de salud en farmacogenómica clínica. Oncólogos, farmacéuticos clínicos, genetistas y profesionales de laboratorio deben estar capacitados para interpretar resultados y aplicarlos en la toma de decisiones terapéuticas. Para ello, es clave desarrollar estrategias estructuradas de formación, incluyendo educación continua, talleres clínicos e incorporación de contenidos de farmacogenómica en programas de especialización. La capacitación no solo facilita la adopción del test, sino que constituye un pilar esencial para su uso seguro, estandarizado y sostenible en la práctica clínica.

7. Fortalecer la investigación y la vigilancia farmacogenómica en la región

Es fundamental impulsar investigación local en farmacogenómica para caracterizar la prevalencia de variantes *DPYD* en poblaciones latinoamericanas y evaluar su impacto clínico en distintos contextos étnicos. El desarrollo de redes regionales, como RELIVAF, permitirá generar evidencia adaptada a la diversidad genética de la región y optimizar las estrategias de testeo. Asimismo, se recomienda implementar sistemas de farmacovigilancia genómica para monitorear eventos adversos e identificar variantes adicionales relevantes.

La incorporación del test *DPYD* no es solo una innovación académica, sino una medida esencial de seguridad clínica y sostenibilidad sanitaria. Invertir en detección genómica previa al tratamiento permite evitar complicaciones graves, reducir costos asociados a cuidados intensivos y, fundamentalmente, prevenir muertes evitables, avanzando hacia una oncología más segura, equitativa y basada en evidencia en Chile y América Latina.

5. MATERIAL DE CONSULTA Y REFERENCIAS

- Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schellens, J. H. M., Swen, J. J., Klein, T. E., McLeod, H. L., Caudle, K. E., Diasio, R. B., & Schwab, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(2), 210–216. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>
- Arancel FONASA. (2025). *Normas generales y valores 2025. Diario Oficial*.
- Baker, S. D., Bates, S. E., Brooks, G. A., Dahut, W. L., Diasio, R. B., El-Deiry, W. S., Evans, W. E., Figg, W. D., Hertz, D. L., Hicks, J. K., Kasi, P. M., Knepper, T. C., McLeod, H. L., O'Donnell, P. H., Relling, M. V., Rudek, M. A., Sissung, T. M., Smith, D. M., Sparreboom, A., Swain, S. M., & Walko, C. M. (2023). DPYD testing: Time to put patient safety first. *Journal of Clinical Oncology*, 41(15), 2701–2705. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02364>
- Brooks, G. A., Tapp, S., Daly, A. T., Busam, J. A., & Tosteson, A. N. A. (2022). Cost-effectiveness of DPYD genotyping prior to fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 21(3), e189–e195. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.05.001>
- Cayún, J. P., Cerpa, L. C., Colombo, A., Cáceres, D. D., Leal, J. L., Reyes, F., Gutiérrez-Cáceres, C., Calfunao, S., Varela, N. M., & Quiñones, L. A. (2024). Genetic polymorphisms and tumoral mutational profiles over survival in advanced colorectal cancer patients: An exploratory study. *Current Oncology*, 31(1), 274–295. <https://doi.org/10.3390/curroncol31010018>
- CDA-AMC, Canada's Drug Agency. (2025). *Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing for patients treated with fluorouracil and capecitabine*. <https://www.cda-amc.ca/dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency-testing-patients-treated-5-fluorouracil-and-capecitabine>
- Cerpa, L. C., Sandoval, C., Escalante, P., Cayún, J. P., Lavanderos, M. A., Alarcón-Concha, C., Kaempfe, G., Moreno-Tapia, D., Quiroz, C. S., Gutierrez-Cáceres, C., Barajas, O., Müller, B., Colombo, A., Donoso, G., Nuñez, A., Varela, N. M., & Quiñones, L. A. (2025). Genetic variants and clinical determinants affecting the response to 5-fluorouracil-based treatment in Chilean patients with advanced colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 15, 1589724. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1589724>
- Chan, T. H., Zhang, J. E., & Pirmohamed, M. (2024). DPYD genetic polymorphisms in non-European patients with severe fluoropyrimidine-related toxicity: A systematic review. *British Journal of Cancer*, 131(3), 498–514. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02754-z>
- Córdova-Delgado, M., Bravo, M. L., Cumsille, E., Hill, C. N., Muñoz-Medel, M., Pinto, M. P., Retamal, I. N., Lavanderos, M. A., Miquel, J. F., Rodríguez-Fernández, M., Liao, Y., Li, Z., Corvalán, A. H., Armisen, R., Garrido, M., Quiñones, L. A., & Owen, G. I. (2021). A case-control study of a combination of single nucleotide polymorphisms and clinical parameters to predict clinically relevant toxicity associated with fluoropyrimidine and platinum-based chemotherapy in gastric cancer. *BMC Cancer*, 21, 1030. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08745-0>
- Donadio, M. D. S., Carraro, D. M., Torrezan, G. T., & de Mello, C. A. L. (2022). Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) polymorphisms knocking on the door. *ecancermedicalscience*, 16, 1344. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1344>
- European Medicines Agency (EMA). (2020). *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine*. <https://www.ema.europa.eu>
- Farinango, C., Gallardo-Cóndor, J., Freire-Paspuel, B., Flores-Espinoza, R., Jaramillo-Koupermann, G., López-Cortés, A., Burgos, G., Tejera, E., & Cabrera-Andrade, A. (2022). Genetic variations of the DPYD gene and its relationship with ancestry proportions in different Ecuadorian trihybrid populations. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 950. <https://doi.org/10.3390/jpm12060950>
- Food and Drug Administration (FDA). (2025). *Safety labeling update for capecitabine and fluorouracil on risks associated with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency*. U.S. Food and Drug Administration. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1589724>
- Glewis, S., Fagery, M., Lingaratnam, S., Harris, S., Georgiou, C., Underhill, C., Warren, M., Campbell, R., Martin, J.

- H., Tie, J., IJzerman, M., Alexander, M., & Michael, M. (2025). Cost-effectiveness of pre-emptive DPYD genotyping compared to standard of care among patients receiving fluoropyrimidine-based anti-cancer treatment in Australia. *Clinical Drug Investigation*, 45(12), 945–956. <https://doi.org/10.1007/s40261-025-01489-w>
- Gómez-Zamora, M., López-Cepero, M., Do Pazo Oubiña, F., Obrador de Hevia, A., Oliver Noguera, A., Trujillo Ruiz, A., Castro Manzanares, M., & Guillot Morales, M. (2025). Frecuencia e impacto clínico de las variantes del gen DPYD. ILAPHAR | *Revista de la OFIL*, 35(4), artículo 319. <https://www.ilaphar.org/frecuencia-e-impacto-clinico-de-las-variantes-del-gen-de-la-dpyd/>
- Henricks, L. M., Lunenburg, C. A. T. C., de Man, F. M., Meulendijks, D., Frederix, G. W. J., Kienhuis, E., Creemers, G. J., Baars, A., Dezentjé, V. O., Imholz, A. L. T., Jeurissen, F. J. F., Portielje, J. E. A., Jansen, R. L. H., Hamberg, P., Ten Tije, A. J., Droogendijk, H. J., Koopman, M., Nieboer, P., van de Poel, M. H. W., Mandigers, C. M. P. W., Rosing, H., Beijnen, J. H., van Werkhoven, E., van Kuilenburg, A. B. P., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J., Swen, J. J., Gelderblom, H., Cats, A., Guchelaar, H. J., & Schellens, J. H. M. (2019). A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *European Journal of Cancer*, 107, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.010>
- Ho, T. T., Smith, D. M., Aquilante, C. L., Cicali, E. J., El Rouby, N., Hertz, D. L., Imanirad, I., Patel, J. N., Scott, S. A., Swain, S. M., Tuteja, S., & Hicks, J. K. (2025). A guide for implementing DPYD genotyping for systemic fluoropyrimidines into clinical practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(5), 1194–1208. <https://doi.org/10.1002/cpt.3567>
- Koleva-Kolarova, R., Vellekoop, H., Huygens, S., Versteegh, M., Mölken, M. R., Szilberhorn, L., Zelei, T., Nagy, B., Wordsworth, S., & Tsiachristas, A. (2023). Cost-effectiveness of extended DPYD testing before fluoropyrimidine chemotherapy in metastatic breast cancer in the UK. *Personalized Medicine*, 20(4), 339–355. <https://doi.org/10.2217/pme-2022-0099>
- 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 guideline for the gene–drug interaction between DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics*, 28, 508–517. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0540-0>
- Nelson, R. S., & Hertz, D. L. (2025). DPYD testing gains ground: NCCN guideline update reflects decades of work toward safer chemotherapy. *Pharmacy Practice in Focus: Oncology*, 7(4). <https://www.pharmacytimes.com/view/dpyd-testing-gains-ground-nccn-guideline-update-reflects-decades-of-work-toward-safer-chemotherapy>
- Owen, G. I., Córdova-Delgado, M., Bustos, B. I., Cerpa, L. C., González, P., Morales-Pison, S., García-Bloj, B., Garrido, M., Miquel, J. F., & Quiñones, L. A. (2024). Assessing the occurrence and influence of cancer chemotherapy-related pharmacogenetic alleles in the Chilean population. *Pharmaceutics*, 16(4), 561. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040561>
- Quiñones, L. A. (2025). Genotipificación del gen DPYD: Una obligación ética y legal para la protección del paciente oncológico [Genotyping of the DPYD gene: An ethical and legal obligation for the protection of the oncology patient]. *Revista Médica de Chile*, 153(10), 745–747. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872025001000745>
- Quiñones, L. A., Martínez, M. F., Vargas, R., Cerpa, L. C., López-Cortés, A., González-Martínez, F., Fonseca, D., Duconge, J., Varela, N. M., Lares-Asseff, I., Redal, M. A., Esperón, P., Ríos-Santos, F., Rendón, A. L., Serrano, R., Ortega, E., Sullón-Dextre, L., Sanchez, E., Arias, M. L., Remírez, D., & Morales, A. (2026). Addressing genetic diversity and health inequities: RELIVAF's proposal for Latin American pharmacogenomic guidelines. *Frontiers in Pharmacology*, 17, 1721828. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1721828>
- Resolución Exenta N° 1084. (2025). *Modificación precios base GRD*. FONASA.

POLICY BRIEF

Junio / 2026

Comité Editorial

Diego Morata, Cecilia Baginsky,
Mireya Dávila, Lorena Rodríguez-Osías,
Mariela Ravanal, Pablo Riveros,
Andrea Peroni

Edición

Pía Torres

Diseño

Alicia San Martín

Diagramación

Francisco Salgado

Como citar este documento:

Quiñones, L. A., Cerpa, L. C., Castellón, E. A., Barajas, O., Nervi, B., Riquelme, A., & Goic, C. (2026). *Testeo genético de DPYD previo a fluoropirimidinas en cánceres sólidos: una política sanitaria para reducir toxicidad grave en oncología* [Policy brief]. Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, Universidad de Chile.

Los contenidos y opiniones expresados en este documento son de exclusiva responsabilidad de sus autores/as y no necesariamente reflejan la postura institucional de la Universidad de Chile o de las entidades vinculadas.

Fuente: "2021_10_11 al 15 R1 Validación Método cuantificación ADN IML HD presencial" por Secretaría General del SICA, CC BY-NC-SA 2.0

