

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Farmacia

“IMPACTO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA CON CAPECITABINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER COLORRECTAL”

YASMIN ALEJANDRA CURA CUEVAS

Directoras:

Dra. Cristina Pérez Ramírez

Dra. Almudena Sánchez Martín

Granada, 2024

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR II

FACULTAD DE FARMACIA

UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA

SERVICIO DE FARMACIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

TESIS DOCTORAL

**“IMPACTO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS
CON LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA CON
CAPECITABINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
CÁNCER COLORRECTAL”**

Tesis presentada por Yasmin Alejandra Cura Cuevas para optar al grado de Doctora.

Directoras:

Dra. Cristina Pérez Ramírez

Dra. Almudena Sánchez Martín

Granada, 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Yasmin Alejandra Cura Cuevas
ISBN: 978-84-1195-315-3
URI: <https://hdl.handle.net/10481/92467>

El doctorando / The *doctoral candidate* [**YASMIN ALEJANDRA CURA CUEVAS**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**ALMUDENA SÁNCHEZ MARTÍN y CRISTINA PÉREZ RAMÍREZ**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

GRANADA 05 de Febrero de 2024

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed

A mi familia chilena,

A mi familia española,

**A todos aquellos que han enfrentado la lucha contra el cáncer, así como
a quienes han batallado junto a sus seres queridos.**

No te rindas

*No te rindas, aun estas a tiempo
de alcanzar y comenzar de nuevo,
aceptar tus sombras, enterrar tus
miedos,
liberar el lastre, retomar el vuelo.*

*No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros y destapar el cielo.*

*No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frio queme,
aunque el miedo muera,
aunque el sol se esconda y se calle el
viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños,
porque la vida es tuya y tuyo también el
deseo,
porque lo has querido y porque te
quiero.*

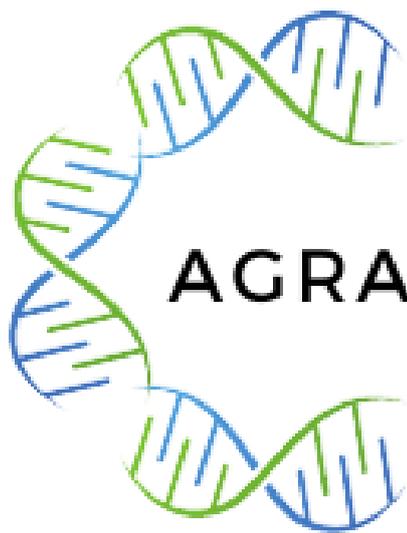
*Porque existe el vino y el amor, es
cierto,
porque no hay heridas que no cure el
tiempo,
abrir las puertas quitar los cerrojos,
abandonar las murallas que te
protegieron.*

*Vivir la vida y aceptar el reto,
recuperar la risa, ensayar el canto,
bajar la guardia y extender las manos,
desplegar las alas e intentar de nuevo,
celebrar la vida y retomar los cielos,*

*No te rindas por favor no cedas,
aunque el frio queme,
aunque el miedo muera,
aunque el sol se ponga y se calle el
viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños,*

*porque cada día es un comienzo,
porque esta es la hora y el mejor
momento,
porque no estás sola,
porque yo te quiero.*

Mario Benedetti



AGRADECIMIENTOS

Que acción más bonita la de poder agradecer a todos quienes me han acompañado, apoyado, enseñado y guiado en este camino. Gracia a Dios por este momento.

En primera lugar quiero agradecer a todos los pacientes que han formado parte de este estudio, gracias a ustedes este trabajo ha sido posible. La lucha contra el cáncer es una afrenta admirable y de incalculable valor. Si podemos aportar con nuestro granito de arena en la búsqueda de una terapia individualizada que permita mejorar la calidad de vida y los resultados terapéuticos, daremos siempre nuestro mejor esfuerzo para lograrlo. Esto no es solo un compromiso académico, sino un compromiso de vida.

Quisiera agradecer a mis directoras y guías durante este proceso, Cristina Pérez Ramírez y Almudena Sánchez Martín, dos grandes mujeres investigadoras a quienes admiro profundamente. Querida Cris, gracias por abrirme las puertas a este mundo tan bonito llamado farmacogenética. Aprecio tu motivación para que continuara mi investigación de máster y la convirtiera en esta tesis doctoral. Gracias por confiar siempre en mí y en mis capacidades, y por impulsarme a alcanzar mis objetivos. Agradezco tu constante preocupación por mí, no solo en términos de mi formación académica sino también por mi propia salud. Nunca olvidaré tus atenciones. Siempre estaré agradecida. Querida Almu, desde el principio, tuvimos cosas en común: te apasiona la farmacia hospitalaria y la investigación, además de haber vivido un tiempo en Chile. Luego, también me transmitiste toda esa pasión por la farmacogenética, que sin duda llevo impregnada el día de hoy. En este último tiempo, además, hemos vivido importantes desafíos, que nos han hecho más fuertes. Gracias por tu fortaleza, tu optimismo y tu valentía. Gracias por querer tanto a mi país y a mis raíces, y por transportarme en recetas y anécdotas a ese lugar tan bonito que es mi primera casa y tu segundo hogar. ¡Tienes que volver!

Deseo expresar mi agradecimiento a mi tutor Fernando Martínez. Fernando, gracias por transmitirnos esa pasión por el trabajo que desarrollas en esa preciosa área de la Farmacia que es la Atención Farmacéutica. Gracias al máster en Atención Farmacéutica, me adentré en el campo de la medicina personalizada y la farmacogenética. También te agradezco por estar siempre disponible para cualquier duda o solicitud que tuve.

Agradecer a Alberto Jiménez, jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN). Gracias, Alberto, por permitir que este trabajo de tesis pueda llevarse a cabo y por tu buena disposición siempre. Gracias por apoyarnos siempre en nuestros proyectos e ideas, impulsándonos a ser mejores profesionales.

Expresar mi agradecimiento a todos los profesionales del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, desde farmacéuticos adjuntos, residentes, técnicos, celadores, administrativos. Agradezco su amabilidad y buena disposición siempre.

Al servicio de Oncología Médica del Hospital Virgen de las Nieves, gracias a su apoyo y trabajo en equipo, hemos podido llevar a cabo este trabajo, siendo un factor clave. Agradezco por dar sentido a la multidisciplinariedad que es tan necesaria en este tipo de proyectos. Gracias por todo el trabajo que realizan día a día por los pacientes con cáncer; soy testigo de tan admirable labor. Quiero expresar mi agradecimiento a Encarnación González Flores, Oncóloga del HUVN. Gracias por todo tu apoyo, amabilidad y disponibilidad. Ha sido un honor y un placer contar con tu presencia en este camino.

Gracias a mis increíbles compañeros del laboratorio de farmacogenética: Noelia, Cristina, Susana, Chema, Andrea, Laura y Luciana. Agradezco todos los momentos vividos. De cada uno de ustedes he aprendido tantas cosas. ¡Son geniales! Qué fortuna haber coincidido con ustedes en el laboratorio. Son un claro ejemplo de compañerismo y la pura definición del trabajo en equipo. Sin ustedes, nada habría sido igual. Su apoyo y su guía han sido piezas clave en este proceso. Siempre contarán conmigo. Sin duda, de aquí me llevo amigos para siempre.

Gracias a mis amigos de la vida, aquellos que forman una parte importantísima de mi vida. A pesar de la distancia, los siento muy cerca y cuando nos volvemos a ver, es como si nos hubiéramos visto ayer. Gracias a San, Marifran, Berni, Catita, Cami y Eduardo por ser quienes son y apoyarme siempre. Gracias por sacarme sonrisas y ser mi paño de lágrimas. No saben la cantidad de veces que alegraron mis tardes y me ayudaron en aquellos días de estrés durante este proceso. En los días difíciles, desde la distancia siempre sentí su cariño y su preocupación. Infinitas gracias a aquellas que pudieron venir a verme a España, alegrándome unos días con su maravillosa presencia. Saben que cuentan conmigo eternamente. Son mi tesoro de amistad.

También quiero agradecer a los amigos que me ha dado Granada. Gracias, Carlos, Alfonso, Arielle, Juanjo, Hermes, Juli y Mariona. ¡Son geniales! Gracias por todos los buenos momentos vividos y su gran corazón.

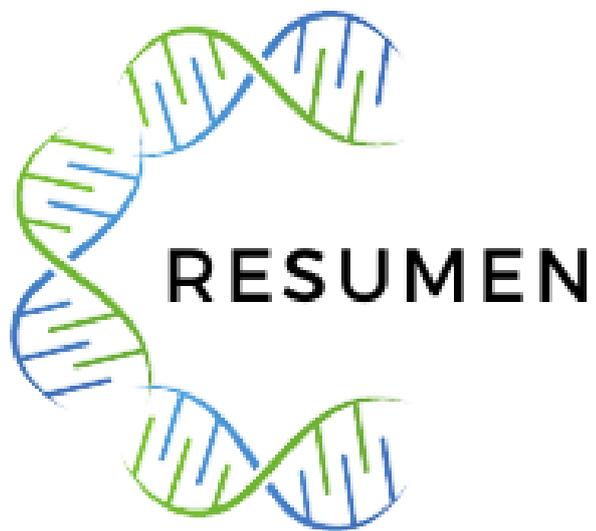
Quiero agradecer a mi compañero de vida y de aventuras, Javier. Gracias por siempre tomarme de la mano y apretarla más fuerte cuando la situación era incierta y desconcertante. Gracias por ser mi pilar, mi refugio y mi protector incondicional. Gracias por estar al pie del cañón y ser un verdadero ejemplo de fortaleza en la adversidad. Gracias por hacerme reír a carcajadas y hacerme sentir que en la vida todo se puede lograr si nos lo proponemos. Gracias por siempre creer en mí y en mis capacidades. Te admiro infinitamente, eres fortaleza, inteligencia,

generosidad, bondad, nobleza y tesón. Eres brillante, eres mi luz. Gracias por hacerme parte de tu linda familia que quiero con el corazón.

Gracias a toda mi familia, a quienes adoro con toda mi alma. Gracias infinitas a mis padres, Nury y Juan Carlos quienes siempre me han apoyado en todos los aspectos de mi vida. Gracias por creer siempre en mí. Gracias por enseñarme el cariño verdadero e incondicional y enseñarme el importantísimo valor del esfuerzo. Los admiro profundamente, son ejemplos para seguir. Gracias a ustedes soy quien soy ahora. Agradezco a la vida los maravillosos padres que me dio. Gracias a mi hermano, Yussef, por ser como eres, único y especial. Gracias por ser la calma en la tempestad. Por siempre estar ahí cuando es vital. Te admiro muchísimo, eres el mejor. Nunca cambies. Gracias a mi adorada abuelita Nana. Gracias por ser mi mayor fan, tu sabes que yo soy tu mayor fan también. Eres increíble. Tu nieta la “eterna estudiante” que te adora, te agradece en estas líneas todo lo que has hecho por ella. Eres sin duda parte fundamental de mi vida y de mi historia.

Agradezco a mi familia española, a quienes el amor me dio la oportunidad de conocer, admirar y adorar. Gracias por recibirme con los brazos abiertos y hacerme sentir en casa desde el primer momento, por apoyarme y cuidarme siempre. Los quiero muchísimo son todos parte de mi corazón. Gracias infinitas a María, mi madre española y Javier, mi padre español por tratarme como a una hija más. Son admirables, para mi es un verdadero lujo que formen parte de mi vida. Gracias a María por tu cariño, por las risas y complicidades, eres genial. Gracias Adrián por tu corazón, eres divino.

Que agradecida estoy de tener a tantas personas maravillosas que agradecer.



TÍTULO

Impacto de polimorfismos genéticos asociados con la efectividad y seguridad de la terapia con capecitabina en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad compleja con una etiología multifactorial. El desarrollo tumoral está influenciado por la interacción de diversos factores, incluyendo susceptibilidad genética, ambiental y estilo de vida. A nivel mundial, el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia en ambos sexos, siendo la neoplasia más frecuente en España. El 80% de los diagnósticos de CCR resulta de colonoscopias indicadas por síntomas, el 11% se detecta en cribados rutinarios, y cerca del 7% se diagnostica incidentalmente en ingresos de urgencias. El enfoque para el tratamiento del CCR es integral e individualizado, basándose en las características del paciente y del tumor. Las estrategias terapéuticas abarcan enfoques locales, como la resección quirúrgica o endoscópica, y sistémicos, que incluyen quimioterapia (QT), terapia dirigida e inmunoterapia. Dentro de las opciones de QT, la capecitabina, un profármaco oral del 5-fluorouracilo (5-FU), es estándar en regímenes adyuvantes para el tratamiento del CCR. Sin embargo, existe una variabilidad significativa en la respuesta al tratamiento con capecitabina entre los pacientes. Actualmente, no hay biomarcadores validados que predigan la efectividad del tratamiento con capecitabina. Aunque se conocen cuatro variantes del gen dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*) asociadas con la aparición de toxicidad, estas solo explican una fracción minoritaria de los eventos adversos severos. La investigación futura debe centrarse en validar biomarcadores genéticos adicionales para prever tanto la efectividad como la seguridad en la terapia con capecitabina, considerando polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes involucrados tanto en la farmacocinética (PK) como en la farmacodinamia (PD).

HIPÓTESIS

“Ciertos SNPs en genes involucrados en la PK y PD de capecitabina pueden ser considerados potenciales biomarcadores de toxicidad o efectividad del tratamiento antineoplásico adyuvante en pacientes con CCR”.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el impacto de SNPs en genes pertenecientes a la PK y PD de capecitabina sobre la efectividad y seguridad de la terapia adyuvante basada en capecitabina, en pacientes con CCR.

Objetivos específicos

- Determinar la presencia de SNPs en los genes *ABCB1*, *ABCC4*, *ABCG2*, *CDA*, *CES1*, *CES2*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ENOSF1*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMP*, *TYMS*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3* en pacientes con CCR en tratamiento adyuvante con regímenes terapéuticos basados en capecitabina.
- Medir la efectividad del tratamiento basado en capecitabina según la supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- Medir la seguridad del tratamiento basado en capecitabina según toxicidad general, toxicidad limitante de dosis (anemia, diarrea, dolor abdominal, síndrome de manos y pies (SMP), hiperbilirrubinemia, leucopenia linfocitopenia, mucositis, náuseas, neutropenia, y trombocitopenia) y modificación del tratamiento por eventos de toxicidad (retraso, reducción de dosis y suspensión).
- Estudiar la asociación de las variables independientes sociodemográficas (edad, sexo, historia familiar de cáncer y de CCR, y hábitos enólico y tabáquico), y clínicas (localización tumoral, tamaño tumor, histopatología, estadio, grado histológico, PS-ECOG, tipo de tratamiento adyuvante, línea de tratamiento) con la efectividad y seguridad del tratamiento basado en capecitabina.
- Estudiar la asociación de las variables genéticas (SNPs y haplotipos) con la efectividad y seguridad del tratamiento basado en capecitabina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de cohortes ambispectivo que incluyó a 161 pacientes con CCR en tratamiento adyuvante con regímenes terapéuticos basados en capecitabina en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Las variables sociodemográficas y clínicas fueron registradas a partir de las historias clínicas de los pacientes. Se analizaron los siguientes SNPs mediante PCR a tiempo real y sondas TaqMan™: rs1045642 (*ABCB1*), rs1128503 (*ABCB1*), rs2032582 (*ABCB1*), rs3742106 (*ABCC4*), rs2231142

(*ABCG2*), rs532545 (*CDA*), rs602950 (*CDA*), rs2072671 (*CDA*), rs1048977 (*CDA*), rs2244613 (*CES1*), rs71647871 (*CES1*), rs7187684 (*CES1P1*), rs11861118 (*CES1P1*), rs11075646 (*CES2*), rs17376848 (*DPYD*), rs1801160 (*DPYD*), rs1801159 (*DPYD*), rs1801158 (*DPYD*), rs2297595 (*DPYD*), rs1801265 (*DPYD*), rs12022243 (*DPYD*), rs2612091 (*ENOSF1*), rs11615 (*ERCC1*), rs3212986 (*ERCC1*), rs1799787 (*ERCC2*), rs13181 (*ERCC2*), rs1799793 (*ERCC2*), rs1801131 (*MTHFR*), rs1801133 (*MTHFR*), rs4149178 (*SLC22A7*), rs2270860 (*SLC22A7*), rs2853741 (*TYMS*), rs2790 (*TYMS/ENOSF1*), rs699517 (*TYMS/ENOSF1*), rs11479 (*TYMP*), rs1801019 (*UMPS*), rs2279199 (*UMPS*), rs4678145 (*UMPS*), rs2070474 (*UPB1*), rs25487 (*XRCC1*), rs861539 (*XRCC3*). El estatus genético de las variantes de relevancia clínica del gen *DPYD* (rs3918290, rs55886062, rs67376798 y rs56038477/rs75017182) fue obtenido desde la historia clínica de los pacientes.

Se examinó la asociación de estos SNPs junto con las variables sociodemográficas y clínicas en relación con la efectividad y la seguridad de la terapia antineoplásica. Este análisis se llevó a cabo en el software R 4.2.2. Asimismo, se exploró el impacto de los haplotipos en los SNPs con desequilibrio de ligamiento (LD) utilizando los programas Thesias 3.1.1 y SNPstats.

RESULTADOS

La SLE se asoció con la historia familiar de cáncer ($p = 0.015$; HR = 0.40; IC95% = 0.19 - 0.84), bajo grado tumoral al diagnóstico ($p = 0.008$; HR = 0.31; IC95% = 0.13 - 0.73), el alelo *DPYD* rs12022243-A ($p = 0.037$; HR = 0.38; IC95% = 0.15 - 0.94; GG vs. A), el genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA ($p = 0.009$; HR = 0.30; IC95% = 0.12 - 0.74; G vs. AA) y, el haplotipo *TYMS/ENOF1-CAA* (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p = 0.012$; HR = 0.37; IC95% = 0.17 - 0.80; CAG vs. CAA).

La toxicidad general severa se asoció con el alelo *CES1* rs71647871-A ($p = 0.047$; OR = 9.32; IC95% 1.41- 185.27; GG vs. A), el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG ($p = 0.009$; OR = 3.30; IC95% 1.36 - 8.43; A vs. GG), el genotipo *ERCC1* rs3212986-GG ($p = 0.002$; OR = 2.95; IC95% 1.47 - 6.16; T vs. GG), el alelo *UMPS* rs4678145-C ($p = 0.017$; OR = 2.65; IC95% 1.20 - 6.04; GG vs. C) y, el haplotipo *UMPS-TCG* (rs2279199-rs4678145-rs1801019) ($p = 0.024$; OR = 2.56; IC95% = 1.14 - 5.77; TGG vs. TCG). Por el contrario, el haplotipo *ERCC1-TC* (rs3212986-rs11615) se relacionó con un menor riesgo de toxicidad general ($p = 0.032$; OR = 0.52; IC95% = 0.29 - 0.94; GT vs. TC).

En cuanto a las toxicidades limitantes de dosis, la diarrea severa se asoció con el tratamiento con capecitabina en monoterapia ($p = 0.019$; OR = 4.40; IC95% 1.24 - 15.77) y alelo *DPYD* rs2297595-G ($p = 0.004$; OR = 6.08; IC95% 1.71 - 21.93; AA vs. G). El dolor abdominal severo se relacionó con el alelo *DPYD* rs12022243-A ($p = 0.039$; OR = 7.91; IC95% = 1.23 - 153.64; GG vs. A). El haplotipo *ABCB1-TTT* (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.045$; OR = 5.76; IC95% = 1.06 - 31.34; CGC vs. TTT) se asoció con un riesgo incrementado de hiperbilirrubinemia severa.

El alelo *CES1* rs71647871-A ($p = 0.027$; OR = 9.88; IC95% = 1.07 - 75.66; GG vs. A), el alelo *UMPS* rs4678145-C ($p = 0.017$; OR = 8.05; IC95% = 1.57 - 60.02; GG vs. C) y el haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) ($p = 0.009$; OR = 16.00; IC95% = 2.00 - 127.88; TGG vs. TCG) se asociaron con el SMP severo. El genotipo *ABCB1* rs2032582-TG ($p = 0.044$; OR = 0.09; IC95% = 0.00 - 0.79; TT vs. TG) y los haplotipos *ABCB1*-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.039$; OR = 4.45; IC95% = 1.09 - 18.19; CGC vs. TGC) y *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) ($p = 0.013$; OR = 6.17; IC95% = 1.49 - 25.62; AC vs. CC) se asociaron de forma significativa con la linfocitopenia severa. El genotipo *MTHFR* rs1801131-CC ($p = 0.038$; OR = 10.88; IC95% = 1.31 - 74.38; A vs. CC) y el haplotipo *ABCB1*-TTC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.030$; OR = 28.70; IC95% = 1.42 - 579.28; CGC vs. TTC) presentaron un mayor riesgo de neutropenia severa.

En relación con las modificaciones del tratamiento por toxicidad, el retraso del tratamiento se asoció con el alelo *DPYD* rs1801265-C ($p = 0.042$; OR = 2.83; IC95% 1.02 - 4.02; TT vs. C), el alelo *MTHFR* rs1801133-C ($p = 0.025$; OR = 2.02; IC95% 1.19 - 8.14; TT vs. C), y una menor edad al diagnóstico de CCR ($p = 0.015$; OR = 0.96; IC95% 0.93 - 0.99). El genotipo *DPYD* rs1801159-GG ($p = 0.035$; OR = 11.87; IC95% 1.54 - 247.73; A vs. GG), el alelo *DPYD* rs2297595-G ($p = 0.008$; OR = 3.26; IC95% 1.35 - 8.10; AA vs. G) y el haplotipo *ABCB1*-CGT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.005$; OR = 5.07; IC95% = 1.64 - 15.66; CGC vs. CGT) se asociaron de forma significativa con la reducción de dosis inicial de capecitabina. La suspensión del tratamiento se asoció con el tratamiento de capecitabina en monoterapia ($p < 0.001$; OR = 4.16; IC95% 1.87 - 9.93), el genotipo *CDA* rs1048977-CC ($p = 0.017$; OR = 2.63; IC95% 1.20 - 6.04; T vs. CC), el alelo *DPYD* rs2297595-G ($p < 0.001$; OR = 6.96; IC95% 2.65 - 19.59; AA vs. G) y los haplotipos *TYMS/ENOF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p = 0.041$; OR = 0.49; IC95% = 0.24 - 0.96; CAC vs. TGT) y *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) ($p = 0.043$; OR = 0.48; IC95% = 0.24 - 0.97; GT vs. TC).

CONCLUSIONES

En cuanto al impacto de biomarcadores sobre la efectividad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina:

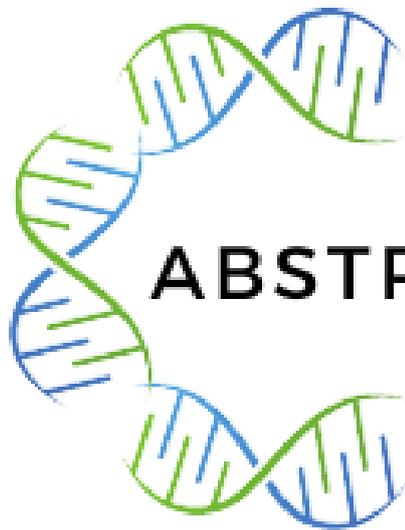
- I. El alelo *DPYD* rs12022243-A y el genotipo *ENOF1* rs2612091-AA, así como una historia familiar de cáncer positiva, un grado histológico tumoral bajo, y el haplotipo *TYMS/ENOF1*-CAA (rs699517-rs2790-rs2612091) se asociaron con mejores perfiles de SLE en pacientes con CCR.
- II. No se encontró asociación entre los SNPs estudiados en los genes *ABCB1*, *ABCC4*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOF1*, *TYMP*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3*, y la SLE en los pacientes de nuestro estudio. Tampoco se halló relación con

los haplotipos estudiados en los genes *ABCB1*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *UMPS*.

En cuanto al impacto de biomarcadores sobre la seguridad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina:

- III. Los pacientes con CCR portadores del alelo *CES1* rs71647871-A, del alelo *UMPS* rs4678145-C, de los genotipos *ENOSF1* rs2612091-GG y *ERCC1* rs3212986-GG y del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) presentaron un mayor riesgo de presentar toxicidad general severa durante el tratamiento con capecitabina. En contraste, los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) presentaron un menor riesgo de toxicidad general severa.
- IV. Los pacientes con el alelo *DPYD* rs2297595-G y con terapia adyuvante de capecitabina en monoterapia presentaron una mayor probabilidad de diarrea severa.
- V. El alelo *DPYD* rs12022243-A se correlacionó con una mayor ocurrencia de dolor abdominal severo durante la terapia basada en capecitabina.
- VI. El haplotipo *ABCB1*-TTT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) se asoció con un riesgo incrementado de ocurrencia de hiperbilirrubinemia severa durante el tratamiento con capecitabina.
- VII. Los pacientes portadores de los alelos *CES1* rs71647871-A, *UMPS* rs4678145-C y del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) tuvieron un riesgo incrementado de SMP severo durante el tratamiento con capecitabina.
- VIII. El genotipo *ABCB1* rs2032582-TG se presentó como un factor protector frente a la aparición de linfocitopenia severa a la terapia basada en capecitabina. En cambio, los haplotipos *ABCB1*-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) y *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) presentaron un mayor riesgo de linfocitopenia severa.
- IX. El haplotipo *ERCC1*-GC (rs3212986-rs11615) se asoció con un mayor riesgo de leucopenia severa durante el tratamiento con capecitabina.
- X. Los pacientes portadores del genotipo *MTHFR* rs1801131-CC y del haplotipo *ABCB1*-TTC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) mostraron un mayor riesgo de neutropenia severa durante el tratamiento basado en capecitabina.
- XI. Los alelos *DPYD* rs1801265-C y *MTHFR* rs1801133-C, así como menor edad al diagnóstico se asociaron con una mayor probabilidad de retraso del tratamiento de capecitabina por eventos de toxicidad.

- XII. El genotipo *DPYD* rs1801159-GG y el alelo *DPYD* rs2297595-G, así como el haplotipo *ABCB1*-CGT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) se relacionaron con un mayor riesgo de reducción de dosis de capecitabina por eventos de toxicidad.
- XIII. Los pacientes portadores del genotipo *CDA* rs1048977-CC, del alelo *DPYD* rs2297595-G y aquellos en tratamiento con capecitabina en monoterapia, exhibieron una mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a eventos de toxicidad. Por el contrario, los haplotipos *TYMS/ENOSF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) y *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) se relacionaron con un menor riesgo de suspender la terapia de capecitabina por eventos de toxicidad.
- XIV. No se encontró asociación entre los SNPs estudiados en los genes *ABCC4*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC2*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOSF1*, *TYMP*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3*, y la seguridad de la terapia en los pacientes de nuestro estudio. Tampoco se halló asociación entre los haplotipos estudiados en los genes *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *MTHFR*, *SLC22A7* y la seguridad de la terapia basada en capecitabina.



ABSTRACT

TITLE

Impact of genetic polymorphisms associated with the effectiveness and safety of capecitabine therapy in patients diagnosed with colorectal cancer.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is a complex disease with a multifactorial etiology. Tumor development is influenced by the interaction of various factors, including genetic susceptibility, environment, and lifestyle. Worldwide, CRC ranks third in incidence in both sexes, being the most common neoplasia in Spain. Eighty percent of CRC diagnoses result from colonoscopies indicated by symptoms, 11% are detected in routine screenings, and around 7% are diagnosed incidentally in emergency admissions. The approach to CRC treatment is comprehensive and individualized, based on patient and tumor characteristics. Therapeutic strategies encompass local approaches such as surgical or endoscopic resection and systemic approaches, including chemotherapy (ChT), targeted therapy, and immunotherapy. Among ChT options, capecitabine, an oral prodrug of 5-fluorouracil (5-FU), is standard in adjuvant regimens for CRC treatment. However, there is significant variability in the response to capecitabine treatment among patients. Currently, there are no validated biomarkers predicting the effectiveness of capecitabine treatment. Although four variants of the dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) gene associated with toxicity are known, they only explain a minority fraction of severe adverse events. Future research should focus on validating additional genetic biomarkers to foresee both effectiveness and safety in capecitabine therapy, considering single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in both capecitabine's pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD).

HYPOTHESIS

"Specific SNPs in genes involved in the PK and PD of capecitabine may be considered potential biomarkers for toxicity or effectiveness in adjuvant antineoplastic treatment in patients with CRC."

OBJECTIVES

Main Objective

To assess the impact of SNPs in genes related to the PK and PD of capecitabine on the effectiveness and safety of capecitabine-based adjuvant therapy in patients with CRC.

Specific Objectives

- To determine the presence of SNPs in genes *ABCB1*, *ABCC4*, *ABCG2*, *CDA*, *CES1*, *CES2*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ENOSF1*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMP*, *TYMS*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1* and *XRCC3* in patients with CRC undergoing adjuvant capecitabine-based therapy.
- To measure the effectiveness of capecitabine-based therapy in terms of disease-free survival (DFS).
- To assess the safety of capecitabine-based therapy in terms of overall toxicity, dose-limiting toxicity (anemia, diarrhea, abdominal pain, hand-foot syndrome (HFS), hyperbilirubinemia, leukopenia, lymphocytopenia, mucositis, nausea, neutropenia, and thrombocytopenia), and treatment modification due to toxicity (dose delay, dose reduction, and treatment suspension).
- To examine the association of independent sociodemographic variables (age, sex, family history of cancer and CCR, alcohol and tobacco habits) and clinical variables (tumor location, tumor size, histopathology, stage, histological grade, PS-ECOG, type of adjuvant treatment, treatment line) with capecitabine-based therapy effectiveness and safety.
- To examine the association between genetic variables (SNPs and haplotypes) and the effectiveness or safety of capecitabine-based therapy.

MATERIAL AND METHODS

An ambispective cohort study was conducted, involving 161 patients with CCR undergoing capecitabine-based adjuvant therapy at the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada.

Sociodemographic and clinical variables were recorded from patients' medical records. The following SNPs were analyzed using real-time PCR and TaqMan™ probes: rs1045642 (*ABCB1*), rs1128503 (*ABCB1*), rs2032582 (*ABCB1*), rs3742106 (*ABCC4*), rs2231142 (*ABCG2*), rs532545 (*CDA*), rs602950 (*CDA*), rs2072671 (*CDA*), rs1048977 (*CDA*), rs2244613 (*CES1*), rs71647871 (*CES1*), rs7187684 (*CES1P1*), rs11861118 (*CES1P1*), rs11075646 (*CES2*), rs17376848 (*DPYD*), rs1801160 (*DPYD*), rs1801159 (*DPYD*), rs1801158 (*DPYD*), rs2297595 (*DPYD*), rs1801265 (*DPYD*), rs12022243 (*DPYD*), rs2612091 (*ENOSF1*), rs11615 (*ERCC1*), rs3212986 (*ERCC1*), rs1799787 (*ERCC2*), rs13181 (*ERCC2*), rs1799793 (*ERCC2*), rs1801131 (*MTHFR*), rs1801133 (*MTHFR*), rs4149178 (*SLC22A7*), rs2270860 (*SLC22A7*), rs2853741 (*TYMS*), rs2790 (*TYMS/ENOSF1*), rs699517 (*TYMS/ENOSF1*), rs11479 (*TYMP*), rs1801019 (*UMPS*), rs2279199 (*UMPS*), rs4678145 (*UMPS*), rs2070474 (*UPB1*), rs25487 (*XRCC1*), rs861539 (*XRCC3*). The genetic status of clinically

relevant variants of the *DPYD* gene (rs3918290, rs55886062, rs67376798, and rs56038477/rs75017182) was obtained from the patients' medical records.

The association of these SNPs, along with sociodemographic and clinical variables, was examined in relation to the effectiveness and safety of antineoplastic therapy. This analysis was conducted using R software version 4.2.2. Additionally, the impact of haplotypes on SNPs with linkage disequilibrium (LD) was explored using Thesias 3.1.1 and SNPstats programs.

RESULTS

DFS was associated with family history of cancer ($p = 0.015$; HR = 0.40; 95% CI = 0.19 - 0.84), low tumor grade at diagnosis ($p = 0.008$; HR = 0.31; 95% CI = 0.13 - 0.73), *DPYD* rs12022243-A allele ($p = 0.037$; HR = 0.38; 95%CI = 0.15 - 0.94; GG vs. A), *ENOSF1* rs2612091-AA genotype ($p = 0.009$; HR = 0.30; 95% CI = 0.12 - 0.74; G vs. AA), and *TYMS/ENOF1*-CAA haplotype (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p = 0.012$; HR = 0.37; 95% CI = 0.17 - 0.80; CAG vs. CAA).

Severe overall toxicity was associated with *CES1* rs71647871-A allele ($p = 0.047$; OR = 9.32; 95% CI 1.41- 185.27; GG vs. A), *ENOSF1* rs2612091-GG genotype ($p = 0.009$; OR = 3.30; 95% CI 1.36 - 8.43; A vs. GG), *ERCC1* rs3212986-GG genotype ($p = 0.002$; OR = 2.95; 95% CI 1.47 - 6.16; T vs. GG), *UMPS* rs4678145-C allele ($p = 0.017$; OR = 2.65; 95% CI 1.20 - 6.04; GG vs. C), and *UMPS*-TCG haplotype (rs2279199-rs4678145-rs1801019) ($p = 0.024$; OR = 2.56; 95% CI = 1.14 - 5.77; TGG vs. TCG). Conversely, *ERCC1*-TC haplotype (rs3212986-rs11615) was associated with a lower risk of severe overall toxicity ($p = 0.032$; OR = 0.52; 95% CI = 0.29 - 0.94; GT vs. TC).

Regarding dose-limiting toxicities, severe diarrhea was associated with capecitabine monotherapy ($p = 0.019$; OR = 4.40; 95% CI 1.24 - 15.77) and *DPYD* rs2297595-G allele ($p = 0.004$; OR = 6.08; 95% CI 1.71 - 21.93; AA vs. G). Severe abdominal pain was related to *DPYD* rs12022243-A allele ($p = 0.039$; OR = 7.91; 95% CI = 1.23 - 153.64; GG vs. A). *ABCB1*-TTT haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.045$; OR = 5.76; 95% CI = 1.06 - 31.34; CGC vs. TTT) was associated with an increased risk of severe hyperbilirubinemia. *CES1* rs71647871-A allele ($p = 0.027$; OR = 9.88; 95% CI = 1.07 - 75.66; GG vs. A), *UMPS* rs4678145-C allele ($p = 0.017$; OR = 8.05; 95% CI = 1.57 - 60.02; GG vs. C), and *UMPS*-TCG haplotype (rs2279199-rs4678145-rs1801019) ($p = 0.009$; OR = 16.00; 95% CI = 2.00 - 127.88; TGG vs. TCG) were associated with severe HFS. *ABCB1* rs2032582-TG genotype ($p = 0.044$; OR = 0.09; 95% CI = 0.00 - 0.79; TT vs. TG) and haplotypes *ABCB1*-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.039$; OR = 4.45; 95% CI = 1.09 - 18.19; CGC vs. TGC) and *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) ($p = 0.013$; OR = 6.17; 95% CI = 1.49 - 25.62; AC vs. CC) were significantly associated with severe lymphocytopenia. *MTHFR*

rs1801131-CC genotype ($p = 0.038$; OR = 10.88; 95% CI = 1.31 - 74.38; A vs. CC) and *ABCB1*-TTC haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.030$; OR = 28.70; 95% CI = 1.42 - 579.28; CGC vs. TTC) presented a higher risk of severe neutropenia.

Regarding treatment modifications due to toxicity, treatment delay was associated with *DPYD* rs1801265-C allele ($p = 0.042$; OR = 2.83; 95% CI 1.02 - 4.02; TT vs. C), *MTHFR* rs1801133-C allele ($p = 0.025$; OR = 2.02; 95% CI 1.19 - 8.14; TT vs. C), and younger age at CRC diagnosis ($p = 0.015$; OR = 0.96; 95% CI 0.93 - 0.99). *DPYD* rs1801159-GG genotype ($p = 0.035$; OR = 11.87; 95% CI 1.54 - 247.73; A vs. GG), *DPYD* rs2297595-G allele ($p = 0.008$; OR = 3.26; 95% CI 1.35 - 8.10; AA vs. G), and *ABCB1*-CGT haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.005$; OR = 5.07; 95% CI = 1.64 - 15.66; CGC vs. CGT) were significantly associated with the initial dose reduction of capecitabine. Treatment suspension was associated with capecitabine monotherapy ($p < 0.001$; OR = 4.16; 95% CI 1.87 - 9.93), *CDA* rs1048977-CC genotype ($p = 0.017$; OR = 2.63; 95% CI 1.20 - 6.04; T vs. CC), *DPYD* rs2297595-G allele ($p < 0.001$; OR = 6.96; 95% CI 2.65 - 19.59; AA vs. G), and haplotypes *TYMS/ENOF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p = 0.041$; OR = 0.49; 95% CI = 0.24 - 0.96; CAC vs. TGT) and *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) ($p = 0.043$; OR = 0.48; 95% CI = 0.24 - 0.97; GT vs. TC).

CONCLUSIONS

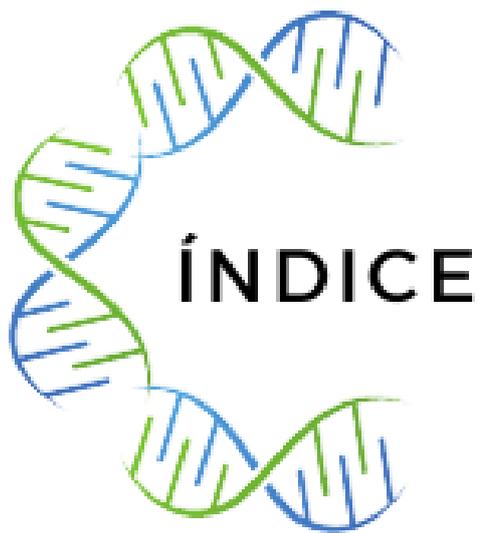
Regarding the impact of biomarkers on the effectiveness of capecitabine-based adjuvant treatment:

- I. The *DPYD* rs12022243-A allele and *ENOSF1* rs2612091-AA genotype, along with a positive family history of cancer, low histological tumor grade, and *TYMS/ENOSF1*-CAA haplotype (rs699517-rs2790-rs2612091), were associated with better SLE profiles in patients with CCR.
- II. No association was found between the studied SNPs in the genes *ABCB1*, *ABCC4*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOSF1*, *TYMP*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1*, and *XRCC3*, and SLE in patients in our study. There was also no correlation with the studied haplotypes in the genes *ABCB1*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *UMPS*.

Regarding the impact of biomarkers on the safety of capecitabine-based adjuvant treatment:

- III. Patients with CCR carrying the *CES1* rs71647871-A allele, *UMPS* rs4678145-C allele, *ENOSF1* rs2612091-GG and *ERCC1* rs3212986-GG genotypes, and *UMPS*-TCG haplotype (rs2279199-rs4678145-rs1801019) had a higher risk of severe general toxicity during capecitabine treatment. In contrast, patients carrying the *ERCC1*-TC haplotype (rs3212986-rs11615) had a lower risk of severe general toxicity.
- IV. Patients with the *DPYD* rs2297595-G allele and receiving adjuvant capecitabine monotherapy had a higher probability of severe diarrhea.
- V. The *DPYD* rs12022243-A allele was correlated with a higher occurrence of severe abdominal pain during capecitabine-based therapy.
- VI. The *ABCB1*-TTT haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503) was associated with an increased risk of severe hyperbilirubinemia during capecitabine treatment.
- VII. Patients carrying the *CES1* rs71647871-A allele, *UMPS* rs4678145-C allele, and *UMPS*-TCG haplotype (rs2279199-rs4678145-rs1801019) had an increased risk of severe SMP during capecitabine treatment.
- VIII. The *ABCB1* rs2032582-TG genotype emerged as a protective factor against the occurrence of severe lymphocytopenia in capecitabine-based therapy. In contrast, the *ABCB1*-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) and *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) haplotypes presented a higher risk of severe lymphocytopenia.
- IX. The *ERCC1*-GC haplotype (rs3212986-rs11615) was associated with an increased risk of severe leukopenia during capecitabine treatment.
- X. Patients with the *MTHFR* rs1801131-CC genotype and *ABCB1*-TTC haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503) showed a higher risk of severe neutropenia during capecitabine-based treatment.
- XI. The *DPYD* rs1801265-C and *MTHFR* rs1801133-C alleles, along with a younger age at diagnosis, were associated with a higher probability of capecitabine treatment delay due to toxicity events.

- XII. The *DPYD* rs1801159-GG genotype and *DPYD* rs2297595-G allele, as well as the *ABCB1*-CGT haplotype (rs1045642-rs2032582-rs1128503), were related to an increased risk of capecitabine dose reduction due to toxicity events.
- XIII. Patients with the *CDA* rs1048977-CC genotype, *DPYD* rs2297595-G allele, and those undergoing capecitabine monotherapy had a higher probability of discontinuing treatment due to toxicity events. Conversely, *TYMS/ENOSF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) and *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) haplotypes were associated with a lower risk of capecitabine therapy discontinuation due to toxicity events.
- XIV. No association was found between the studied SNPs in the genes *ABCC4*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC2*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOSF1*, *TYMP*, *UPB1*, *XRCC1*, and *XRCC3*, and therapy safety in the patients in our study. There was also no association between the studied haplotypes in the genes *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *MTHFR*, *SLC22A7*, and the safety of capecitabine-based therapy.



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	60
1.1	Cáncer colorrectal	60
1.1.1	Etiología	60
1.1.1.1	Factores de riesgo	61
1.1.2	Epidemiología	62
1.1.3	Fisiopatología	63
1.1.4	Histopatología	65
1.1.4.1	Grado Histológico	65
1.1.4.2	Clasificación TNM	65
1.1.4.3	Clasificación Molecular	68
1.1.5	Prevención	69
1.1.4	Cribado	69
1.1.5	Diagnóstico	70
1.1.5.1	Signos y síntomas	70
1.1.5.2	Proceso diagnóstico	71
1.1.5.3	Diagnóstico diferencial	72
1.1.6	Tratamiento	73
1.1.6.1	Tratamiento local	73
1.1.6.2	Tratamiento sistémico	75
1.2	Capecitabina	78
1.2.1	Propiedades farmacodinámicas	79
1.2.1.1	Mecanismo de acción	79
1.2.1.2	Principales resultados de eficacia en ensayos clínicos en CCR	80
1.2.1.3	Seguridad de la terapia de capecitabina	82
1.2.2	Propiedades farmacocinéticas	83
1.2.2.1	Absorción	83
1.2.2.2	Distribución	83
1.2.2.3	Bioactivación	84
1.2.2.4	Metabolismo	84
1.2.2.5	Transporte	85
1.2.2.6	Eliminación	86
1.2.3	Factores predictivos de la terapia adyuvante basada en capecitabina para el tratamiento de CCR	86
1.2.5	Farmacogenética de capecitabina	90
1.2.5.1	Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	91

1.2.5.1.1	<i>TYMS-ENOSF1</i>	91
1.2.5.1.2	<i>MTHFR</i>	95
1.2.5.1.3	<i>ERCC</i>	96
1.2.5.1.4	<i>XRCC</i>	105
1.2.5.2	Genes involucrados en la farmacocinética de capecitabina	106
1.2.5.2.1	Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina	108
1.2.5.2.1.1	<i>CES</i>	108
1.2.5.2.1.2	<i>CDA</i>	109
1.2.5.2.1.3	<i>TYMP</i>	112
1.2.5.2.2	Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina (5-FU)	117
1.2.5.2.2.1	<i>DPYD</i>	117
1.2.5.2.2.2	<i>TYMP</i>	123
1.2.5.2.2.3	<i>UMPS</i>	123
1.2.5.2.2.4	<i>UPB1</i>	124
1.2.5.2.3	Genes involucrados en el transporte de capecitabina/5-FU	127
1.2.5.2.3.1	<i>ABCB1</i>	127
1.2.5.2.3.2	<i>ABCC4</i>	128
1.2.5.2.3.3	<i>ABCG2</i>	130
1.2.5.2.3.4	<i>SLC22A7</i>	130
2	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	137
3	OBJETIVOS	143
3.1	Objetivo principal	143
3.2	Objetivos específicos	143
4	MATERIAL Y MÉTODOS	146
4.1	Diseño del estudio	146
4.2	Comité de ética	146
4.3	Población de estudio	146
4.4	Ámbito geográfico y temporal	146
4.5	Criterios de inclusión	146
4.6	Criterios de exclusión	146
4.7	Variables	147
4.7.1	Variables dependientes	147
4.7.1.1	Medidas de efectividad	147
4.7.1.2	Medidas de seguridad	147
4.7.2	Variables independientes	148
4.7.2.1	Variables sociodemográficas	148

4.7.2.2 Variables clínicas.....	149
4.7.2.3 Variables genéticas	150
4.7.2.3.1 Obtención de muestras de ADN.....	150
4.7.2.3.2 Detección de polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real.....	151
4.7.3 Análisis estadístico	153
5.1 Características de los pacientes	157
5.2 Efectividad de la terapia adyuvante basada en capecitabina.....	159
5.3 Seguridad de la terapia adyuvante basada en capecitabina	160
5.3.1 Toxicidad observada durante la terapia adyuvante basada en capecitabina	160
5.3.2 Modificación del tratamiento por toxicidad durante la terapia adyuvante basada en capecitabina.....	160
5.4 Influencia de las características sociodemográficas y clínicas en los resultados de la terapia basada en capecitabina	162
5.4.1 Supervivencia libre de enfermedad.....	162
5.4.3 Toxicidad	165
5.4.3.1 Toxicidad general	165
5.4.3.2 Toxicidad específica	165
5.4.3.2.1 Astenia	165
5.4.3.2.2 Diarrea	165
5.4.3.2.3 Dolor abdominal.....	165
5.4.3.2.4 Hiperbilirrubinemia.....	166
5.4.3.2.5 Náuseas.....	166
5.4.3.2.6 Síndrome de manos y pies	166
5.4.3.2.7 Linfocitopenia	166
5.4.3.2.8 Leucopenia.....	166
5.4.3.2.9 Neutropenia.....	166
5.4.3.2.10 Trombocitopenia	167
5.4.4 Modificación del tratamiento	179
5.4.4.1 Retraso del tratamiento	179
5.4.4.2 Reducción de dosis	179
5.4.4.3 Suspensión del tratamiento	179
5.5 Distribución de genotipos	183
5.5.1 Equilibrio de Hardy-Weinberg.....	183
5.5.2 Desequilibrio de ligamiento	184
5.5.3 Frecuencia de alelo menor	187
5.5.4 Portadores de variantes de <i>DPYD</i> clínicamente validadas	188

5.5.6 Estimación de la frecuencia de haplotipos	188
5.6 Influencia de polimorfismos genéticos en los resultados de la terapia basada en capecitabina.....	191
5.6.1 Supervivencia libre de enfermedad.....	191
5.6.2 Toxicidad.....	199
5.6.2.1 Toxicidad general	199
5.6.3.2 Toxicidad específica	207
5.6.3.2.1 Astenia	207
5.6.3.2.2 Diarrea	207
5.6.3.2.3 Dolor abdominal.....	208
5.6.3.2.4 Hiperbilirrubinemia	208
5.6.3.2.5 Náuseas.....	209
5.6.3.2.6 Síndrome de manos y pies	209
5.6.3.2.7 Linfocitopenia	210
5.6.3.2.8 Leucopenia.....	211
5.6.3.2.9 Neutropenia.....	211
5.6.3.2.10 Trombocitopenia	212
5.6.4 Modificación del tratamiento	273
5.6.4.1 Retraso del tratamiento	273
5.6.4.2 Reducción de dosis	274
5.6.4.3 Suspensión del tratamiento	275
5 DISCUSIÓN	298
6 CONCLUSIONES.....	314
7 REFERENCIAS	319
8 ANEXOS.....	341
9.1 ANEXO I. Aprobación del proyecto	341
9.2 ANEXO II. Consentimiento de donación de muestras al biobanco.....	345

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Evidencia del impacto de SNPs en <i>TYMS/ENOSF1</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	94
Tabla 2. Evidencia del impacto de SNPs en <i>MTHFR</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	97
Tabla 3. Evidencia del impacto de SNPs en <i>ERCC1</i> y <i>ERCC2</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	102
Tabla 4. Evidencia del impacto de SNPs en <i>XRCC1</i> y <i>XRCC3</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	107
Tabla 5. Evidencia del impacto de SNPs en <i>CES1</i> , <i>CES1P1</i> y <i>CES2</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	110
Tabla 6. Evidencia del impacto de SNPs en <i>CDA</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	113
Tabla 7. Evidencia del impacto de SNPs en <i>TYMP</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	116
Tabla 8. Evidencia del impacto de SNPs en <i>DPYD</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	120
Tabla 9. Evidencia del impacto de SNPs en <i>UMPS</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	125
Tabla 10. Evidencia del impacto de SNPs en <i>UPB1</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	126
Tabla 11. Evidencia del impacto de SNPs en <i>ABCB1</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	129
Tabla 12. Evidencia del impacto de SNPs en <i>ABCC4</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	132
Tabla 13. Evidencia del impacto de SNPs en <i>ABCG2</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs.....	132
Tabla 14. Evidencia del impacto de SNPs en <i>SLC22A7</i> sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina.....	133
Tabla 15. Características de los SNPs analizados y metodología de genotipado empleada	152
Tabla 16. Características sociodemográficas y clínicas de los 161 pacientes incluidos.....	158
Tabla 17. Toxicidad observada en los pacientes del estudio	161
Tabla 18. Variables de modificación del tratamiento por toxicidad.....	161
Tabla 19. Asociación de las características sociodemográficas y clínicas con la SLE.....	163

Tabla 20. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la toxicidad general.....	168
Tabla 21. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con astenia	169
Tabla 22. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con diarrea	170
Tabla 23. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con dolor abdominal	171
Tabla 24. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con hiperbilirrubinemia.....	172
Tabla 25. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con náuseas.....	173
Tabla 26. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con SMP.....	174
Tabla 27. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con linfocitopenia.....	175
Tabla 28. Asociación de las variables sociodemográficas y clínicas con la leucopenia	176
Tabla 29. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con neutropenia	177
Tabla 30. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con trombocitopenia.....	178
Tabla 31. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con el retraso del tratamiento	180
Tabla 32. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la reducción de dosis	181
Tabla 33. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la suspensión del tratamiento	182
Tabla 34. Equilibrio de Hardy-Weinberg de los SNPs incluidos en el estudio	183
Tabla 35. Desequilibrio de ligamiento de los SNPs estudiados	184
Tabla 36. MAF de los SNPs incluidos en el estudio.....	187
Tabla 37. Pacientes portadores de variantes DPYD de relevancia clínica	188
Tabla 38. Estimación de la frecuencia de haplotipos en los genes <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i>	189
Tabla 39. Estimación de la frecuencia de haplotipos en el gen <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i>	190
Tabla 40. Análisis bivariante de asociación de los SNPs estudiados con la SLE.....	192
Tabla 41. Análisis multivariante de asociación de la SLE con las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs.....	197
Tabla 42. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la SLE.....	197
Tabla 43. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la SLE.....	198

Tabla 44. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la toxicidad general	201
Tabla 45. Análisis multivariante de asociación entre la toxicidad general y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs.....	204
Tabla 46. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la toxicidad general severa.....	205
Tabla 47. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> la toxicidad general severa	206
Tabla 48. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con astenia.....	213
Tabla 49. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de astenia severa	217
Tabla 50. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de astenia severa	218
Tabla 51. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con diarrea	219
Tabla 52. Análisis multivariante de asociación entre la aparición de diarrea severa y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs	222
Tabla 53. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de diarrea severa	223
Tabla 54. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de diarrea severa.....	224
Tabla 55. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con dolor abdominal.....	225
Tabla 56. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de dolor abdominal severo.....	229
Tabla 57. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de dolor abdominal severo.....	230
Tabla 58. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con hiperbilirrubinemia	231
Tabla 59. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de hiperbilirrubinemia severa	235
Tabla 60. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA</i> , <i>UMPS</i> , <i>ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de hiperbilirrubinemia severa	236
Tabla 61. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con náuseas	237
Tabla 62. Análisis multivariante de asociación entre la aparición de náuseas severas y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs	240
Tabla 63. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR</i> , <i>DPYD</i> , <i>SLC22A7</i> , <i>CES1P1</i> , <i>ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de náuseas severas	241

Tabla 64. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de náuseas severas	242
Tabla 65. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con SMP	243
Tabla 66. Análisis multivariante de asociación entre SMP y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs	246
Tabla 67. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de SMP severo	247
Tabla 68. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de SMP severo	248
Tabla 69. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con linfocitopenia	249
Tabla 70. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de linfocitopenia severa	253
Tabla 71. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de astenia severa.....	254
Tabla 72. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con leucopenia.....	255
Tabla 73. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de leucopenia severa	259
Tabla 74. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de leucopenia severa.....	260
Tabla 75. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con neutropenia.....	261
Tabla 76. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de neutropenia severa.....	265
Tabla 77. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de neutropenia severa.....	266
Tabla 78. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con trombocitopenia	267
Tabla 79. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la aparición de trombocitopenia severa	271
Tabla 80. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la aparición de trombocitopenia severa	272
Tabla 81. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con retraso del tratamiento.....	277
Tabla 82. Análisis multivariante de asociación entre el retraso del tratamiento y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs	280
Tabla 83. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en el retraso del tratamiento	281

Tabla 84. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en el retraso del tratamiento	282
Tabla 85. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la reducción de dosis.....	283
Tabla 86. Análisis multivariante de asociación entre la reducción de dosis y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs.....	286
Tabla 87. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la reducción de dosis	287
Tabla 88. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la reducción de dosis.....	288
Tabla 89. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la suspensión del tratamiento ...	289
Tabla 90. Análisis multivariante de asociación entre la suspensión del tratamiento y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs.....	292
Tabla 91. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>MTHFR, DPYD, SLC22A7, CES1P1, ERCC2</i> y <i>ERCC1</i> en la suspensión del tratamiento.....	293
Tabla 92. Estimación de los efectos de los haplotipos en <i>CDA, UMPS, ABCB1</i> y <i>TYMS/ENOSF1</i> en la suspensión del tratamiento.....	294

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del colon y recto	60
Figura 2. Factores de riesgo de CCR.....	61
Figura 3. Incidencia cáncer en el de Incidencia de cáncer estimada en España para el 2023 ...	62
Figura 4. Inestabilidad cromosómica en CCR.....	64
Figura 5. Clasificación TNM.....	66
Figura 6. Estadificación del CCR según clasificación TNM	67
Figura 7. Estrategias de Tratamiento de CCR.....	78
Figura 8. Estructuras moleculares de capecitabina y 5-FU	78
Figura 9. Mecanismo de acción capecitabina/5-FU.....	79
Figura 10. Metaanálisis del efecto de la QT basada en capecitabina versus QT basada en 5-FU en la SG de pacientes con cáncer gastrointestinal.....	82
Figura 11. Bioactivación de capecitabina en 5-FU	84
Figura 12. Metabolismo de 5-FU a FBAL.....	85
Figura 13. Variantes de <i>DPYD</i> de relevancia clínica y recomendaciones de reducción de dosis	89
Figura 14. Ventajas y desventajas de los distintos métodos de determinación de la actividad de DPD.....	90
Figura 15. Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	91
Figura 16. Genes involucrados en la farmacocinética de capecitabina	106
Figura 17. Estimación de la SLE en la población de estudio.	159
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según grado histológico	164
Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según historia familiar de cáncer.....	164
Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según localización de tumor primario	164
Figura 21. Desequilibrio de ligamiento para los genes <i>MTHFR</i> , <i>CDA</i> y <i>DPYD</i> ubicados en el cromosoma 1.....	184
Figura 22. Desequilibrio de ligamiento para el gen <i>UMPS</i> ubicado en el cromosoma 3.....	185
Figura 23. Desequilibrio de ligamiento para el gen <i>SLCA227</i> ubicado en el cromosoma 6.....	185
Figura 24. Desequilibrio de ligamiento para el gen <i>ABCB1</i> ubicado en el cromosoma 7.....	185

Figura 25. Desequilibrio de ligamiento para los genes <i>CES1P1</i> , <i>CES1/2</i> ubicados en el cromosoma 16.....	186
Figura 26. Desequilibrio de ligamiento para los genes <i>TYMS</i> y <i>ENOSF1</i> ubicados en el cromosoma 18.....	186
Figura 27. Desequilibrio de ligamiento para los genes <i>XRCC1</i> , <i>ERCC1/2</i> ubicados en el cromosoma 19.....	186
Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según el SNP <i>DPYD</i> rs1202243 (para CC vs CT)..	195
Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según el SNP <i>DPYD</i> rs1202243 (para CC vs T)..	196
Figura 30. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según SNP <i>ENOSF1</i> rs2612091 (para GG vs. AA).	196
Figura 31. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según SNP <i>ENOSF1</i> rs2612091 (para G vs. AA)..	196

ABREVIATURAS

[U], concentración de uracilo

5,10-MTHF, 5,10 metileno tetrahidrofolato

5-FU, 5-fluorouracilo

5'-DFCR, 5' deoxi-5-fluorocitidina

5'dFUR, 5' deoxi-5-fluorouridina

ABCB1, Transportador de Subfamilia B, miembro 1 de la *ATP Binding Cassette* (gen)

ABCC3, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-3*

ABCC4, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-4* (proteína)

ABCC4, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-4* (gen)

ABCC5, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-5*

ABCG2, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-G-Member-2* (proteína)

ABCG2, Transportador *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-G-Member-2* (gen)

ADC, adenocarcinoma

AUC, área bajo la curva

Atase, Amidofosforribosiltransferasa

BCRP, Proteína de resistencia al cáncer de mama

BUP1, Beta-ureidopropionasa 1 (enzima)

CAPIRI, capecitabina + irinotecán

CAPOX, capecitabina + oxaliplatino

CCR, cáncer colorectal

CDA, Citidina deaminasa (enzima)

CDA, Citidina deaminasa (gen)

CES, Carboxilesterasa (enzima)

CES, Carboxilesterasa (gen)

C_{max} , concentración máxima

CMS, *Consensus molecular subtype*

CPIC, *Clinical pharmacogenetics implementation consortium*

DHF, Dihidrofolato

DHFU, Dihidro-5-fluorouracilo

dMMR, MMR deficiente

DPD, Dihidropirimidina deshidrogenasa (enzima)
DPYD, Dihidropirimidina deshidrogenasa (gen)
DPYS, Dihidropirimidinas
ECA, ensayo clínico aleatorizado
EMA, Agencia Europea del Medicamento
ENOSF1, *Enolase Superfamily Member 1* (gen)
eQTL, Locus de características cuantitativas de expresión génica
ERCC1, Excision Repair Cross-Complementing 1 (gen)
ERCC2, Excision Repair Cross-Complementing 2 (gen)
ESMO, Sociedad Europea de Oncología Médica
FBAL, Fluoro-beta-alanina
FDR, false discovery rate
FdUMP, Fluorodeoxiuridino monofosfato
FdUTP, fluorodeoxiuridino trifosfato
FOLFIRI: 5-FU + irinotecán + leucovorina
FOLFOX: 5-FU + oxaliplatino + leucovorina
FP(s), fluoropirimidina(s)
FUPA, ácido 5-fluoro-ureido propiónico
FUDP, fluorouridina difosfato
FUTP, fluorouridino trifosfato
HR, Hazard ratio
i.v., Intravenoso
LD, Desequilibrio de ligamiento
MMR, *Mismatch Repair* (gen)
MRP4, Proteína de resistencia a múltiples fármacos 4
MSI, Inestabilidad de microsatélites, también llamado MSI-H
MTHFR, Metilentetrahidrofolato Reductasa (gen)
MTHFR, Metilentetrahidrofolato Reductasa (enzima)
NR, no reportada(o)
OR, Odds ratio
PD, farmacodinamia

P-gp, Glicoproteína P

PGx, farmacogenética

PK, farmacocinética

PS. ECOG, escala de estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group*

QT, Quimioterapia

RNR, Ribonucleótido reductasa

RT, radioterapia

SG, supervivencia global

SLC22A7, Transportador Solute-Carrier-Family-22-Member-7

SLC29A1, Transportador Solute-Carrier-Family-29-Member-1

SLE, supervivencia libre de enfermedad

SLP, supervivencia libre de progresión

SNP, polimorfismo de un solo nucleótido, proviene del inglés *single nucleotide polymorphism*

$t_{1/2}$, Tiempo de vida media

TC, tomografía computarizada

T_{max} , tiempo máximo

TK, Timidina quinasa

TNM, tumor, ganglio linfático (en inglés node), metástasis

TP, Timidilato fosforilasa (enzima)

TS, Timidilato sintasa (enzima)

TYMP, Timidilato fosforilasa (gen)

TYMS, Timidilato sintasa (gen)

UCK, uridina citidina quinasa

UMPS, uridina monofosfato sintasa (enzima)

UMPS, uridina monofosfato sintasa (gen)

UPB1, Beta-ureidopropionasa 1 (gen)

UPP, Uridina fosforilasa

XRCC1, X-Ray Repair Cross-Complementing 1 (gen)

XRCC3, X-Ray Repair Cross-Complementing 3 (gen)



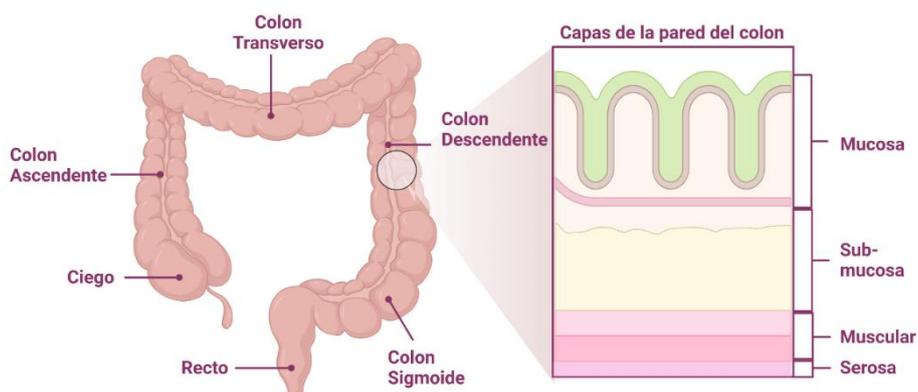
INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad en la que las células del colon o el recto proliferan de forma descontrolada, invaden tejidos cercanos o se diseminan a otras partes del cuerpo (1).

El colon comprende la última porción del tubo digestivo, tiene una longitud de aproximadamente 1,5 metros y su función principal es extraer el agua de las heces, haciéndolas compactas y evitando la pérdida de líquidos. Está anatómicamente conformado por las estructuras: ciego, colon ascendente (derecho), colon transverso, colon descendente (izquierdo), colon sigmoide y recto. El recto es la estructura que une el colon con el ano donde las heces son retenidas antes de salir del organismo evitando la incontinencia fecal (**Figura 1**) (2). El tejido del colon y el recto se compone de varias capas: mucosa (más interna), submucosa, muscular y serosa (más externa) (**Figura 1**) (1).



*Figura 1. Anatomía del colon y recto
Creado con BioRender.com*

1.1.1 Etiología

El CCR es una enfermedad heterogénea con una etiología de tipo multifactorial. El desarrollo tumoral se ve influenciado por la interacción de múltiples factores dentro de los que destacan factores de susceptibilidad genética, de tipo ambiental y de estilo de vida (3). Aproximadamente un 70% de los CCR son de tipo esporádico, un 20% se consideran de tipo familiar (ausencia de síndrome hereditario identificable) y el 10% restante presenta un marcado patrón hereditario. Mientras que los CCR de tipo esporádico son diagnosticados principalmente después de los 50 años, los de tipo hereditario suelen diagnosticarse en pacientes menores de 50 años. La mayoría

de los CCR de tipo hereditario son atribuidos al síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar, que representan un 5% del total de CCR (4,5).

1.1.1.2 Factores de riesgo

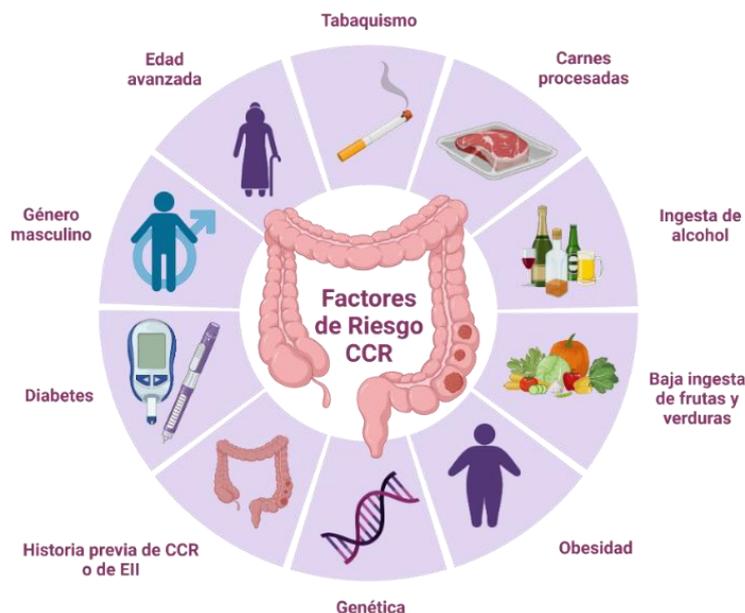


Figura 2. Factores de riesgo de CCR.
Creado con BioRender.com

Dentro de los factores de riesgo a padecer CCR destacan (4–6) (**Figura 2**):

- Edad avanzada.
- Sexo masculino.
- Factores genéticos: historia familiar de CCR, poliposis adenomatosa familiar o historia de pólipos con displasia vellosa o tubulovellosa y síndrome de Lynch.
- Patologías: enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, acromegalia no controlada, y trasplante renal con inmunosupresión de larga duración. Pacientes con antecedentes de cáncer pediátrico que recibieron radiación abdominal superior a 30 Gy y pacientes sometidos a radioterapia (RT) para el tratamiento del cáncer de próstata, también presentan mayor riesgo de padecer CCR.
- Factores ambientales, dietéticos y de estilo de vida: consumo de carnes rojas o procesadas, tabaco, alcohol, sedentarismo, obesidad, uso de terapias de privación de andrógenos y procesos quirúrgicos como la colecistectomía.

- Nivel socioeconómico: un nivel socioeconómico bajo se ha asociado con mayor riesgo de CCR, principalmente por presentar mayor comportamiento de riesgo y menor acceso a la atención médica.

1.1.2 Epidemiología

El CCR es la tercera neoplasia de mayor incidencia en ambos sexos. Según las estadísticas mundiales más recientes, en el año 2020 se estimaron un total de 1.931.590 (10,70%) nuevos diagnósticos anuales, por detrás del cáncer de mama (12,50%) y pulmón (12,20%) (7). En el año 2023, en España, se proyectó un aproximado de 43.000 (15%) nuevos casos de CCR, situándolo como la neoplasia de mayor incidencia en el país, seguido del cáncer de mama (12,00%), pulmón (11,00%) y próstata (10,00%) (**Figura 3**) (8). La incidencia de CCR varía en el mundo y las tasas son más elevadas en los países desarrollados (60%) (9). Se ha observado mayor incidencia de CCR en el sexo masculino (>20%) que en el femenino y en pacientes con etnia afroamericana (>25%) que en caucásica (4,5). La tasa de incidencia ha ido disminuyendo 3% cada año desde 2004 aunque ha aumentado en un 2% por año entre los pacientes menores de 50 años (caracterizado principalmente por cáncer de colon izquierdo y de recto). La disminución de la incidencia en general es reflejo del aumento del cribado poblacional (>50 años) y la eliminación de lesiones precancerosas (4,5).

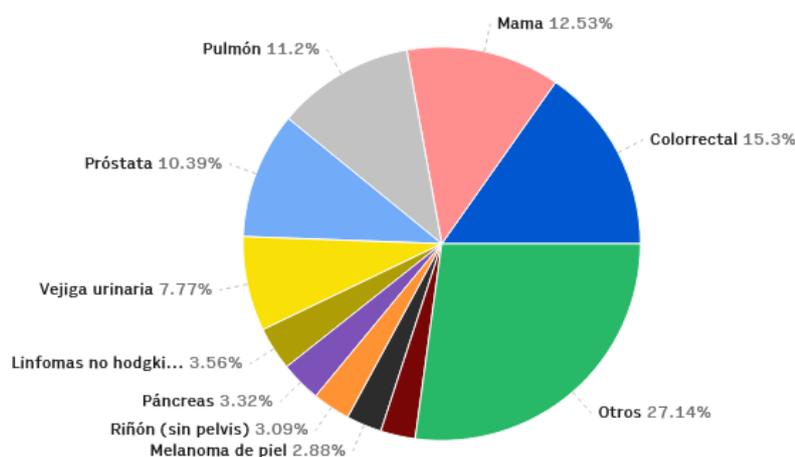


Figura 3. Incidencia cáncer en el de Incidencia de cáncer estimada en España para el 2023 (ambos sexos). Data extraída de referencia (8). Gráfico creado con rows.com

En España el CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer con un total de aproximadamente 15,038 muertes, un 13,23% del total de muertes por cáncer (8). En las últimas décadas se ha observado una disminución de cerca de un 51% de la mortalidad por CCR, situación atribuida a la detección temprana y a la mejora en las terapias (4,5).

En cuanto a la prevalencia, el CCR destaca como uno de los cánceres más prevalentes. En España, la prevalencia de CCR estimada a 5 años del diagnóstico es de este número es aproximadamente de 84,764 (8). Se estima que un 65% de todos los pacientes tratados por CCR se mantendrán vivos a los 5 años del diagnóstico (4,5). La elevada prevalencia de CCR se debe a la mayor implantación de cribado de este cáncer en los últimos años y al avance en los tratamientos, específicamente en materia de técnicas quirúrgicas y terapia adyuvante (10).

1.1.3 Fisiopatología

La transformación del epitelio normal del colon a una lesión precancerosa (llamada adenoma) que pueda resultar finalmente en una cancerosa, es consecuencia de la acumulación de una serie de mutaciones genéticas de tipo somático o germinal. Estas mutaciones en genes supresores de tumores y protooncogenes aportan a la célula de un carácter inmortal que permite que se desarrollen más mutaciones que promueven la proliferación, invasión y metástasis celular (11). El CCR proviene frecuentemente de pólipos adenomatosos que adquieren displasia en un periodo de aproximadamente 10-15 años antes de desarrollar una neoplasia invasiva (**Figura 4**). También se ha expuesto que pólipos de tipo serrado y hamartomatosos pueden desencadenar en CCR (12,13).

Las principales vías moleculares relacionadas con el desarrollo de CCR son: inestabilidad cromosómica, reparación del daño al ADN y la hipermetilación (4,5).

La inestabilidad cromosómica se caracteriza por la ocurrencia de una serie de mutaciones que alteran el equilibrio oncogenes/genes supresores de tumores. Esta vía se inicia producto de la inactivación mutacional del gen supresor de tumor *APC*. Este gen es responsable de la poliposis adenomatosa familiar y se considera agente causante de aproximadamente el 85% de los CCR de tipo esporádico (4,5) (**Figura 4**).

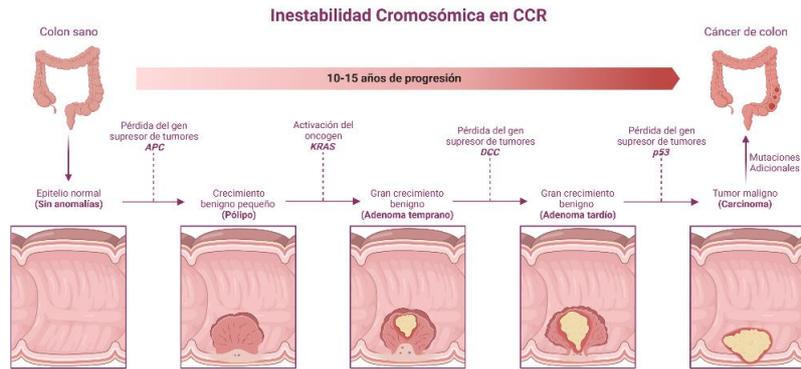


Figura 4. Inestabilidad cromosómica en CCR
Creado con BioRender.com

El segundo mecanismo se caracteriza por la inactivación de los genes de reparación de errores de emparejamiento o *Mismatch Repair (MMR)*. Estos genes supresores de tumores están involucrados en la reparación del daño al ADN. Las células con deficiencia de estos genes (dMMR) acumulan errores en el genoma que conllevan a elevados niveles de inestabilidad de microsatélites (MSI), también llamado MSI-H. Esta característica es un sello distintivo del síndrome de Lynch. En esta familia de genes se encuentran los *MSH2*, *MLH1* y *PMS2* entre otros (4,5).

En tercer lugar, alteraciones epigenéticas como la hipermetilación aberrante del DNA puede activar o silenciar ciertos genes relacionados con el control del ciclo celular, apoptosis y la reparación del ADN (como por ejemplo los genes *BRAF* y *MLH1*, respectivamente) (4,5).

Mutaciones somáticas en oncogenes esporádicos como *RAS*, *SRC* y *MYC* se han relacionado con el desarrollo de CCR. Las mutaciones en *RAS* y sus variantes *HRAS*, *KRAS* y *NRAS* se encuentran presentes en el 50% de los CCR de tipo esporádico (4,5,14). Por otra parte, los genes supresores de tumores requieren la delección o inactivación de dos alelos (lo que se conoce como el modelo “two-hit”) y se describen en pérdida de *APC* (80% de esporádico), *TP53* (50-70% de esporádico), y *DCC/SMAD2-4* (73% de esporádico) (4,5,15). Mutaciones somáticas específicas en los genes *MMR* (*MSH2*, *MLH1*, *PMS1* y *PMS2*, *MSH6*, y *MLH3*) se encuentran en un 15% de todos los CCR de tipo esporádico causando un síndrome *Lynch-like* (4,5,16).

Las alteraciones en el gen *MUTYH* presentan un patrón de herencia recesivo por lo que requieren de un segundo “hit” bialélico o una conjunción con alguna mutación del gen *APC* para manifestarse (4,5).

Los genes *COX* y *PPAR* han sido relacionados con la génesis tumoral en CCR y se encuentran bajo investigación en la búsqueda de agentes quimioprotectores (4,5,17).

1.1.4 Histopatología

El principal tipo histológico de CCR es adenocarcinoma (ADC) (90%). Los demás tipos histológicos se presentan con una menor frecuencia e incluyen principalmente: adenoescamoso, fusiforme, escamoso y no diferenciado. Los ADC pueden diferenciarse también en comedón cribiforme, medular, micropapilar, serrado, mucinoso y de células de anillo de sello (4,5).

1.1.4.1 Grado Histológico

Según su graduación histológica (grado de formación de estructuras glandulares), los ADC se categorizan en bien diferenciado o grado 1 (más del 95%), moderadamente diferenciado o grado 2 (más del 50%) y pobremente diferenciado o grado 3 (menos del 49%). La clasificación anterior ha sido reagrupada formando dos nuevas categorías con valor pronóstico: bajo grado (bien diferenciado y moderadamente diferenciado) y alto grado (pobremente diferenciado) (4,5,18).

1.1.4.2 Clasificación TNM

El Sistema tumor, ganglio linfático (en inglés node), metástasis (TNM) de la *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) 2017* es el sistema de determinación del estadio del cáncer más utilizado (4,5,19). La determinación del estadio es una herramienta que ayuda a la definición del tratamiento y a predecir el pronóstico para cada paciente (19). El sistema se detalla a continuación (**Figura 5**):

La letra T describe la profundidad con la cual el tumor primario se ha extendido dentro del revestimiento del intestino o recto.

La letra N describe la diseminación de células tumorales en los ganglios linfáticos cercanos al colon o recto (regionales).

La letra M describe la diseminación a distancia de células tumorales a otras estructuras u órganos del cuerpo (metástasis).

	Categoría	Significado
T	Tx	Imposibilidad de evaluar el tumor primario
	T0	No existe evidencia de CCR
	Tis	Carcinoma in situ. Las células neoplásicas se encuentran solo en las capas superiores que recubren el revestimiento interno del colon o recto
	T1	Tumor extendido a la submucosa
	T2	Tumor extendido a la lámina muscular propia
	T3	Tumor extendido a través de la lámina muscular propia hasta la subserosa o ha crecido en los tejidos presentes alrededor del colon o recto
	T4a T4b	Tumor extendido en la superficie del peritoneo visceral Tumor extendido en otros órganos o estructuras
N	NX	Imposibilidad de evaluar los ganglios linfáticos regionales
	N0	No existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales
	N1a	Presencia de células tumorales en 1 ganglio linfático regional
	N1b	Presencia de células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales
	N1c	Presencia de ganglios formados por células tumorales en las estructuras cercanas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos
	N2a N2b	Presencia de células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales Presencia de células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales
M	M0	No existe diseminación a distancia
	M1a	Metástasis en 1 parte del cuerpo
	M1b	Metástasis en >1 parte del cuerpo
	M1c	Metástasis en la superficie peritoneal

*Figura 5. Clasificación TNM
Creado con BioRender.com*

Las categorías resultantes de cada letra se combinan para determinar el estadio del cáncer de cada paciente. El estadio es definido a partir de los antecedentes del paciente y de los hallazgos del examen físico en conjunto con los datos obtenidos del análisis de imágenes y patología (19). Actualmente existen 5 estadios (0-IV), estos se describen a continuación (**Figura 6**):

Estadio 0 (cáncer in situ). Las células neoplásicas se encuentran solo en la mucosa o revestimiento interno del colon o el recto.

Estadio I. El cáncer se ha extendido, ha atravesado la mucosa invadiendo la capa muscular del colon o el recto. No existe diseminación en ganglios linfáticos regionales o a distancia.

Estadio IIA. El cáncer se ha extendido y atravesado la pared del colon o del recto. No existe diseminación en ganglios linfáticos regionales o a distancia.

Estadio IIB. El cáncer se ha extendido a través de las capas musculares hasta llegar al peritoneo visceral. No existe diseminación en ganglios linfáticos regionales o a distancia.

Estadio IIC. El cáncer se ha extendido a través de la pared del colon o del recto invadiendo estructuras cercanas. No existe diseminación en ganglios linfáticos regionales o a distancia.

Estadio IIIA. El cáncer se ha extendido a través del revestimiento interno o en las capas musculares del colon o recto. Diseminación de células tumorales en 1 a 3 ganglios linfáticos, o

presencia de ganglio formado por células tumorales en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. No existe metástasis.

Estadio IIIB. El cáncer se ha extendido a través de la pared intestinal o en los órganos circundantes. Diseminación de células tumorales en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales, o presencia de ganglio formado por células tumorales en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. No existe metástasis.

Estadio IIIC. Independientemente de la profundidad de la extensión del cáncer, existe diseminación de células tumorales en 4 o más ganglios linfáticos. No existe metástasis.

Estadio IVA. Independientemente de la profundidad de la extensión del cáncer y de la presencia de diseminación en ganglios regionales, existe metástasis en 1 sola parte del cuerpo (Por ejemplo: hígado o pulmón).

Estadio IVB. Independientemente de la profundidad de la extensión del cáncer y de la presencia de diseminación en ganglios regionales, existe metástasis en más de 1 parte del cuerpo.

Estadio IVC. Independientemente de la profundidad de la extensión del cáncer y de la presencia de diseminación en ganglios regionales, el cáncer se diseminó al peritoneo. También puede existir metástasis en otros lugares u órganos.

T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1/T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIIB
T4b	N0	M0	IIIC
T1-T2	N1/Nc	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1a	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1b	IVB
Cualquier T	Cualquier N	M1c	IVC

Figura 6. Estadificación del CCR según clasificación TNM
Creado con BioRender.com

El estadio puede ser definido en diversos puntos en el tratamiento del paciente. Estos puntos temporales cuentan con su propia clasificación: cTNM determinación clínica, pTNM determinación patológica, ycTNM o ypTNM posterior a terapia neoadyuvante, rTNM recurrencia y aTNM autopsia (19).

1.1.4.3 Clasificación Molecular

La clasificación molecular del CCR describe la presencia o ausencia de patrones de subtipos básicos basados en la expresión génica. Esta clasificación también caracteriza rasgos biológicos clave de los subtipos principales, e integra y confronta todas las demás fuentes de datos disponibles (en relación con mutaciones, variaciones en el número de copias, metilación, microARN, proteómica) (20). Los subtipos moleculares (*Consensus molecular subtypes* o CMSs) son 4 y se describen a continuación:

CMS1 (MSI-inmune, 14%). Tumores que presentan una carga hipermutada, dMMR, MSI-H y fuerte activación inmune.

CMS2 (Canónico, 37%). Tumores que presentan diferenciación epitelial, alta inestabilidad cromosómica y marcada activación de la señalización WNT y MYC.

CMS3 (Metabólico, 13%). Tumores que presentan diferenciación epitelial y una desregulación metabólica evidente en línea con la presencia de mutaciones activadores de KRAS.

CMS4 (Mesenquimal, 23%). Tumores que se caracterizan por presentar hipermetilación CpG, activación prominente del factor de crecimiento transformante- β y angiogénesis. Además, presentan un perfil de expresión génica compatible con la infiltración estromal, sobreexpresión de proteínas de la matriz extracelular y una mayor mezcla con células no cancerosas.

El 13% restante se conforma de tumores que presentan características mixtas que posiblemente representan un fenotipo de transición o una heterogeneidad intratumoral.

La clasificación CMS presenta valor pronóstico, siendo este bueno para CMS1, intermedio para CMS2/3 y pobre para CMS4 (20).

Esta clasificación ha tenido poco impacto en la práctica clínica, por lo que no se utilizan actualmente en la toma de decisiones clínicas (21).

1.1.5 Prevención

La prevención primaria del CCR consiste en el análisis de las intervenciones sobre los factores de riesgo modificables que pueden reducir la incidencia de adenomas precursores de cáncer o interrumpir la progresión de un adenoma a carcinoma (3). A su vez, la detección primaria mediante técnicas de cribado también evita la progresión de la enfermedad en numerosos casos.

Se han identificado numerosos factores ligados a la dieta y al estilo de vida que afectan la transcripción en ciertos genes que desencadenan o previenen la ocurrencia de CCR. Diversos estudios estiman que aproximadamente entre un 50-60% de los nuevos diagnósticos de cáncer pueden ser evitados con cambios en el estilo de vida (3).

Dentro de las intervenciones preventivas recomendadas se encuentran cambios en la dieta, estilo de vida y, en algunos casos específicos, estrategias terapéuticas que han sido asociadas con la reducción del riesgo de CCR. Los cambios en la dieta que parecen producir un efecto protector frente al CCR incluyen alimentos con características antiinflamatorias como lácteos, frutas y vegetales frescos, cereales integrales, pescados y aves de corral, alimentos ricos en betacaroteno, vitaminas y minerales (no administrados como suplementos). A su vez, se recomienda moderar el consumo de carnes rojas especialmente si son procesadas, recocidas o carbonizadas. Los cambios en el estilo de vida recomendados son principalmente incluir ejercicio físico moderado a diario, reducir el consumo de alcohol y evitar el consumo de tabaco. Para un grupo especial de la población en elevado riesgo de desarrollar CCR (síndrome de Lynch), se pueden recomendar estrategias terapéuticas centradas en el uso de aspirina u otros AINEs. Para individuos con historia de pólipos se recomienda la administración de suplementos de calcio para la prevención de la recurrencia de adenoma. En menor medida y para otros casos particulares, se han recomendado otras medicaciones para reducir el riesgo de CCR (terapia de reemplazo hormonal, estatinas, bifosfonatos e inhibidores de angiotensina) (3–5).

1.1.4 Cribado

El cribado es un procedimiento dirigido a detectar la presencia de cáncer en pacientes que no presentan síntomas (22). El cribado de CCR permite identificar lesiones premalignas, detectar la neoplasia en estadios tempranos, mejorar el pronóstico, reducir la mortalidad e inclusive, existe evidencia que algunas estrategias de cribado reducen su incidencia (23).

Dentro de las pruebas para detectar el CCR destacan (22):

- a) Pruebas de heces fecales
 - Prueba inmunoquímica fecal (FIT)
 - Prueba de sangre oculta en heces basada en guayacol (gFOBT)
 - Prueba de ADN en las heces fecales (FIT-ADN)
- b) Exámenes visuales
 - Colonoscopia
 - Colonografía por tomografía computarizada (TC) (Colonoscopia virtual)
 - Sigmoidoscopia flexible

Se recomienda que toda persona mayor de 50 años realice un cribado de CCR cada 10 años. En pacientes afroamericanos la edad puede reducirse a 45 años debido a la elevada incidencia de inicio temprano de CCR. A su vez, en pacientes que presentan factores de riesgo, el cribado puede ser iniciado en la adolescencia. Para los pacientes con historia familiar de CCR se recomienda que el cribado comience al menos 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado (22).

1.1.5 Diagnóstico

1.1.5.1 Signos y síntomas

Es posible que el CCR no presente síntomas en las primeras etapas, pero puede manifestarse con uno o más de los siguientes síntomas (5,24–26):

- Cambio en los hábitos de evacuación: Diarrea/estreñimiento
- Sangrado rectal
- Presencia de sangre en las heces (heces oscuras)
- Reducción del diámetro de las heces
- Cólicos o dolor abdominal
- Fatiga y debilidad
- Pérdida inexplicable de peso
- Deficiencia de hierro y anemia

La aparición de síntomas se asocia con el tamaño, localización y estadio del tumor primario. Suelen aparecer con mayor frecuencia en tumores de relativamente gran tamaño y estadios avanzados de la enfermedad (26).

La semiótica de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico dependerá de los síntomas en el órgano afectado (hígado, pulmones, nódulos linfáticos) donde el profesional

médico debe realizar una exploración física exhaustiva en busca de signos de ascitis, hepatomegalia y linfadenopatía (4,5).

1.1.5.2 Proceso diagnóstico

Cuando existen síntomas que hacen sospechar la presencia de cáncer el clínico solicitará una serie de pruebas para determinar el diagnóstico (24,26,27). Se requiere de un estudio completo para lograr un diagnóstico histológico preciso del tumor primario, evaluar las características basales del paciente y determinar la extensión de la enfermedad (26,27). El CCR también puede presentarse con lesiones múltiples o sincrónicas que presentan patrones histológicos y estadios idénticos o diferentes (4,5).

En ausencia de indicaciones de resección tumoral urgente, se recomienda realizar una colonoscopia y biopsia del tejido afectado. Dentro de las ventajas de la colonoscopia destacan, la determinación y el marcado de la localización exacta del tumor y la biopsia de la lesión, así como la detección y la extirpación de lesiones precancerosas o cancerosas (adicionales) sincrónicas. Los tumores con una extensión distal hasta 15 cm del margen anal se clasifican como rectales y los más proximales como colónicos (27). La sensibilidad de la colonoscopia es relativamente elevada (94,7%), pero puede pasar por alto entre 2-6% de los casos positivos, principalmente del lado derecho del colon. Este valor también depende de la calidad de la preparación y la experiencia del clínico que realiza la prueba diagnóstica (4,5). En los pacientes en los que la colonoscopia óptica sería difícil de realizar (edad avanzada, mala preparación, dificultades técnicas, comorbilidades) se sugiere una tomografía computarizada (TC) (24). La combinación de la colonoscopia limitada del lado izquierdo con la tomografía computarizada (TC) es una alternativa si la colonoscopia completa no es factible. Si no se realizó una colonoscopia preoperatoria (virtual), se recomienda realizar una colonoscopia completa en los 6 meses siguientes a la cirugía (26,27).

Tras el diagnóstico tumoral es necesario un examen clínico que permita evaluar correctamente el estado y las características del paciente antes de decidir el tratamiento definitivo. Además de un examen físico exhaustivo, los análisis de sangre, que incluyen recuento sanguíneo completo, pruebas de coagulación, de funciones hepáticas y renales, así como de albúmina, pueden proporcionar información clínica relevante sobre las condiciones de base del paciente y la potencialidad de complicaciones relacionadas con el cáncer. Además, los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA), aunque no son suficientes para el diagnóstico del cáncer de colon por sí mismos en ausencia de una biopsia tumoral confirmatoria (debido a su baja

especificidad y sensibilidad), deben evaluarse antes de la cirugía y controlarse durante el periodo de seguimiento para ayudar a la detección temprana de la enfermedad metastásica (4,5,24,26,27).

La evaluación preoperatoria de la extensión del tumor (estadiaje) es necesaria para determinar si el paciente debe ser remitido para la resección del tumor primario o, en presencia de metástasis a distancia no resecables, para la terapia sistémica. Aproximadamente el 20% de los CCR diagnosticados presentan metástasis sincrónicas, siendo el órgano más frecuentemente implicado el hígado (17%), seguido del peritoneo (5%), el pulmón (5%) y los ganglios linfáticos (3%). La TC de las cavidades torácica, abdominal y pélvica con administración de contraste intravenoso (i.v.), es el método radiológico preferido y más rentable para evaluar la presencia de metástasis a distancia del CCR. Esta prueba permite evaluar la extensión tumoral locorregional y sus complicaciones (por ejemplo, obstrucción, perforación, fístula, absceso). Sin embargo, la TC puede no detectar las metástasis peritoneales. La resonancia magnética (RM) con contraste permite definir mejor los tejidos blandos. Constituye la prueba de referencia cuando es necesario evaluar la relación de los tumores localmente avanzados con las estructuras circundantes o en la definición de lesiones hepáticas ambiguas previamente detectadas por TC. Asimismo, la RM puede sustituir a la TC en pacientes con alergia al contraste yodo o con insuficiencia renal crónica cuando la tasa de filtración glomerular es <30 ml/min (26). La tomografía por emisión de positrones (PET) no está indicada de forma rutinaria en la estadificación preoperatoria del CCR. Siempre debe realizarse una biopsia de la zona metastásica sospechosa para confirmar el diagnóstico por imagen (4,5,24,26,27).

El 80% de los CCR son diagnosticados por colonoscopia indicada en pacientes que presentan signos y síntomas, un 11% es detectado en cribado de rutina y cerca de un 7% es diagnosticado de forma incidental tras un ingreso de urgencias por afectación aguda abdominal que requiere de intervención quirúrgica inmediata. Los síntomas de derivación a colonoscopia más frecuentes son: sangrado rectal, dolor abdominal y anemia. A su vez, las indicaciones más frecuentes de intervención quirúrgica de urgencia son obstrucción, peritonitis y perforación (4,5). Los pacientes diagnosticados por cribado presentan estadios tempranos de CCR con mayor frecuencia que aquellos detectados en hallazgos fortuitos (4,5).

1.1.5.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de cáncer de colon debe descartar las siguientes patologías (4):

- Tumores carcinoides

- Enfermedad de Crohn
- Linfoma gastrointestinal
- Intestino isquémico
- Íleo
- Carcinomas del intestino delgado
- Diverticulosis del intestino delgado
- Colitis ulcerosa

Para el diagnóstico diferencial de cáncer de recto se deben descartar (5):

- Celiaquía
- Diarrea
- Diverticulosis
- Intolerancia alimentaria
- Hemorroides
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome del intestino irritable
- Enteritis por radiación

1.1.6 Tratamiento

La selección de la estrategia terapéutica más adecuada para el tratamiento del CCR depende de diversos factores, como son, el tipo histológico y estadio tumoral, los potenciales efectos adversos de la estrategia terapéutica seleccionada y también, del estado de salud y las preferencias propias de cada paciente. Las diversas opciones terapéuticas disponibles para tratar el CCR pueden aplicarse en monoterapia o combinarse en un tratamiento multimodal. El tratamiento del CCR puede clasificarse en local o sistémico (**Figura 7**) (4,5).

1.1.6.1 Tratamiento local

Este tipo de estrategia se enfoca en tratar directamente al tejido tumoral sin producir afección sistémica. Este tipo de tratamiento suele presentar mayor efectividad en CCR en estadios tempranos, sin embargo, también pueden ser utilizados en estadios avanzados de la enfermedad. Dentro de las estrategias de tratamiento local del CCR encontramos la cirugía, las técnicas de ablación o embolización y la RT (4,5,26–28). Estas se describen con mayor detalle a continuación.

Cirugía. La cirugía corresponde a la extirpación tumoral y del tejido sano circundante al tumor. Es el tratamiento principal y más frecuente para el CCR localizado y no metastásico en pacientes que presenten un estado de salud aceptable y comorbilidades óptimas para someterse a una cirugía, en cualquier rango de edad. El objetivo principal de la cirugía es la resección completa del tumor y de la posible diseminación linfovascular mediante un objetivo de margen mínimo negativo proximal y distal de 5 cm para el cáncer de colon, y un margen mínimo proximal de 5 cm y distal de 2 cm para el cáncer rectal. El margen circunferencial/radial debe ser superior a 1 mm. Según el caso, se puede extirpar también parte del colon o recto y ganglios linfáticos cercanos sanos o afectados. Como objetivo secundario se encuentra el restablecimiento de la continuidad intestinal (4,5). La técnica quirúrgica empleada depende principalmente de la estadificación preoperatoria y del procedimiento de preservación del esfínter, que determina si los márgenes distales son alcanzables mediante una técnica u otra (5). Dentro de las opciones de tratamiento quirúrgicas se encuentran, resección endoscópica, cirugía abierta transabdominal del recto y cirugía laparoscópica (4,5,26). La resección tumoral endoscópica del CCR se reserva para aquellos pacientes con riesgo favorable y con estadio clínico temprano (cT1N0M0; Estadio I) encontrado en un pólipo que puede ser completamente extraído durante el procedimiento (4,5). La resección quirúrgica del cáncer rectal es apropiada para pacientes candidatos que presenten lesiones que no invaden la capa muscular (muscularis propria) ni ganglios linfáticos (cT2N0M0; Estadio I) (5). En los pacientes con CCR en estadio I la cirugía por si sola puede resultar curativa. En los paciente con CCR en estadio II, la cirugía como monoterapia disminuye en potencial curativo por lo que se recomienda la valoración de incorporación de quimioterapia (QT) adyuvante, sobre todo en pacientes que presenten factores que puedan influir negativamente en el pronóstico de la enfermedad (edad avanzada, sexo masculino, estado funcional y nutricional desfavorable, invasión linfovascular, grado histológico alto, estado competente en *MMR* con *MSI* estable (p*MMR/MSI-S*), nivel de *CEA* preoperatorio superior a 5, histología tumoral con características mucinosas o de anillo de sello, tumor con grado de invasión local T4, presencia de perforación/obstrucción intestinal y un muestreo de menos de 12 ganglios). En el caso de CCR en estadio III la QT sistémica adyuvante es altamente recomendada. En el caso de tumores irresecables, los tratamientos quirúrgicos paliativos disponibles incluyen resección con anastomosis primaria, colostomía de derivación y baipás, entre otras (4,5). En CCR en estadios metastásicos de pulmón e hígado la cirugía en conjunto con la QT perioperatoria continúa siendo considerada como una posible opción curativa (4,5).

Ablación y embolización. Las técnicas de ablación o embolización son una alternativa para eliminar oligometástasis de CCR en hígado y pulmones. También son una buena alternativa en tumores metastásicos recurrentes y en los casos en los que la cirugía de extirpación esta contraindicada. La ablación consiste en la destrucción de tumores con una amplitud menor a 4 cm. Existen diversas técnicas de ablación, dentro de las que destacan ablación por radiofrecuencia, por microondas, con etanol o criocirugía. La embolización es una técnica que consiste en el bloqueo o reducción del flujo de sangre hacia las células metastásicas del hígado mediante la inyección de sustancias en los vasos sanguíneos. Se suele utilizar cuando los tumores son muy grandes para ser tratados por ablación (superior a 5 cm), aunque también pueden usarse en combinación. Dentro de los principales procedimientos de embolización en CCR se encuentran, embolización transarterial, quimio-embolización transarterial y radio-embolización (28,29)

Radioterapia. Corresponde al uso de rayos o partículas de alta energía para la destrucción de células tumorales. Su uso es más frecuente en el cáncer de recto, aunque también puede utilizarse en CCR avanzado y metastásico (28). La razón de uso mayoritario en cáncer rectal es principalmente anatómica ya que, el recto, al ser una estructura relativamente fija en la pelvis y al estar ubicado debajo de otros órganos que cuentan con tolerancia limitada a la RT, permite la posibilidad de administrar dosis relativamente altas de RT sin toxicidad grave (30). La RT puede usarse como terapia neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral y simplificar la cirugía o como tratamiento adyuvante para destruir cualquier célula tumoral restante posterior a la extracción quirúrgica del tumor. Puede utilizarse en monoterapia o acompañada de agentes quimioterapéuticos (denominada quimiorradiación). Dentro de los tipos de RT se encuentran: RT con haz externo, RT estereotáctica, RT intraoperatoria y braquiterapia (27,29).

1.1.6.2 Tratamiento sistémico

El CCR también se aborda desde estrategias de tratamiento sistémico en las que se emplean medicamentos administrados por vía oral o intravenosa cuya finalidad es alcanzar a las células tumorales a través del cuerpo. Como se mencionó en el apartado anterior, tratamiento sistémico se puede utilizar sólo o en combinación con estrategias de tratamiento local. Dentro de los medicamentos que se utilizan en la terapia del CCR encontramos agentes de QT, terapia dirigida e inmunoterapia. Estos fármacos se describen con mayor detalle a continuación.

Quimioterapia. Comprende el uso de fármacos que destruyen células tumorales al evitar su crecimiento, división o proliferación. Generalmente, los regímenes quimioterapéuticos son

pautados como una cantidad definida de ciclos administrados durante un periodo determinado. A su vez, según requiera cada caso particular de CCR, pueden ser administrados como terapia neoadyuvante (principalmente en cáncer de recto), adyuvante o paliativa, en monoterapia o combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, RT o agentes de terapia dirigida (26–28). Dentro de los fármacos quimioterapéuticos se encuentran:

- Capecitabina
- 5 fluorouracilo (5-FU)
- Irinotecán
- Oxaliplatino
- Trifluridina/tipiracilo

Dentro de los regímenes de tratamiento que combinan los medicamentos anteriormente mencionados destacan:

- FOLFOX: 5-FU + oxaliplatino + leucovorina
- FOLFIRI: 5-FU + irinotecán + leucovorina
- CAPOX: capecitabina + oxaliplatino
- CAPIRI: capecitabina + irinotecán
- Cualquiera de los regímenes anteriores + 1 agente de terapia dirigida como cetuximab, bevacizumab o panitumumab. FOLFIRI también se puede combinar con ziv-aflibercept o ramucirumab.

La QT neoadyuvante combinada con RT se recomienda para el cáncer rectal avanzado (cT3-4N0-2M0; Estadios II-III) (5). A su vez, no forma parte del estándar de tratamiento para el cáncer de colon y, sólo se encuentra reservada para estadios avanzados de la enfermedad en la que hay intención de conversión quirúrgica (4).

La terapia adyuvante se recomienda exhaustivamente para todos los tumores con T3 o N+ y para todos los cáncer de colon en estadio III e individualizada para pacientes en estadio II de alto riesgo (4,5).

La QT paliativa se ofrece en aquellos candidatos no quirúrgicos que presentan una enfermedad localmente avanzada irresecable o que presentan una alta carga metastásica para que mejoren su calidad de vida o aumenten la esperanza de vida (4,5). A su vez, los pacientes que presentan recurrencia local de la enfermedad y enfermedad oligometastásica pueden alcanzar la cura con más estrategias terapéuticas de tipo multimodal (4,5).

Terapia dirigida. Modalidad de tratamiento sistémico enfocado en los genes, proteínas o factores específicos que contribuyen a la proliferación y supervivencia de las células cancerígenas. Estos tratamientos bloquean el crecimiento y diseminación específico de las células tumorales por lo que se limita el daño a las células de tejido sano. Existen diversas alternativas de medicamentos de terapia dirigida para el tratamiento del CCR avanzado o metastásico que varían según las características de cada tumor, dentro de estos agentes se encuentran (28):

- Fármacos de terapia anti angiogénica: bevacizumab, regorafenib, ziv-aflibercept y ramucirumab.
- Fármacos inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico: cetuximab y panitumumab
- Fármacos inhibidores del gen *BRAF*: encorafenib
- Fármacos de terapia dirigida para tumores con fusiones en *NTRK*: larotrectinib y entrectinib

Inmunoterapia. Tipo de terapia sistémica en la que se potencia o debilitan los mecanismos inmunitarios con la finalidad de ayudar al organismo a atacar a las células cancerígenas. Los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario son un tipo de inmunoterapia utilizada para tratar el CCR metastásico, dentro de esta familia de fármacos se encuentran (28):

- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Ipilimumab

Tratamiento del CCR		
Local	Sistémico	
Cirugía Ablación y embolización Radioterapia	5-FU Capecitabina Irinotecán Oxaliplatino Trifluridina y tipiracilo	Quimioterapia
	Bevacizumab Ramucirumab Ziv-aflibercept Cetuximab Panitumumab	Regorafenib Encorafenib Larotrectinib Entrectinib
	Pembrolizumab Nivolumab Ipilimumab	Terapia dirigida Inmunoterapia

Figura 7. Estrategias de Tratamiento de CCR
Creado con BioRender.com

1.2 Capecitabina

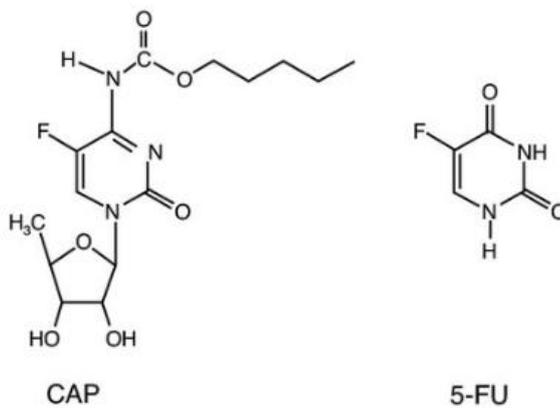


Figura 8. Estructuras moleculares de capecitabina y 5-FU (31)
Creado con BioRender.com

Capecitabina (N4 - pentiloxicarbonil - 5' - deoxi - 5 - fluorocitidina) es un carbamato oral de fluoropirimidina (FP) y un profármaco de 5-FU (**Figura 8**) (32). Es una sustancia cristalina estable en su forma sólida que presenta un peso molecular de 359.35 Da y un pKa de 8.8 (33,34). Capecitabina está indicada para el tratamiento de neoplasias de colon, recto, mama y estómago, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes antineoplásicos o RT. En el caso específico del CCR, está indicada para el tratamiento adyuvante en pacientes con estadio III y

para el tratamiento de estadios metastásicos (estadio IV). La posología inicial recomendada depende de diversos factores como el tipo de cáncer y el esquema terapéutico pautado (monoterapia o combinación), además de otros factores como la superficie corporal, edad y comorbilidades del paciente (35). Esta dosis suele ser de 2500 mg/m² al día (en monoterapia) u 800 - 1000 mg/m² al día (en combinación). La dosis diaria se divide en dos dosis separadas por 12 horas, durante 14 días, seguidos de una semana de descanso. Capecitabina debe administrarse 30 minutos después de la comida (33). Las dosis subsiguientes pueden ajustarse según la tolerabilidad observada en cada paciente (35).

1.2.1 Propiedades farmacodinámicas

1.2.1.1 Mecanismo de acción

Capecitabina es una FP no citotóxica precursora del agente con actividad antineoplásica 5-FU, y de sus metabolitos activos fluorodeoxiuridino monofosfato (FdUMP), fluorouridino trifosfato (FUTP) y fluorodeoxiuridino trifosfato (FdUTP). El metabolito FdUMP inhibe la acción de la timidilato sintasa (TS), una enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas y ADN. A su vez, esta acción bloquea la conversión simultánea de 5,10 metileno tetrahydrofolato (5,10-MTHF) a dihidrofolato (DHF), un componente clave del ciclo del folato. Los metabolitos FUTP y FdUTP se incorporan directamente en el ARN y ADN, causando daño directo en el material genético y la muerte celular. Estos efectos se acentúan en aquellas células que presentan una mayor tasa de proliferación y una mayor velocidad de metabolización del 5-FU (36) (**Figura 9**).

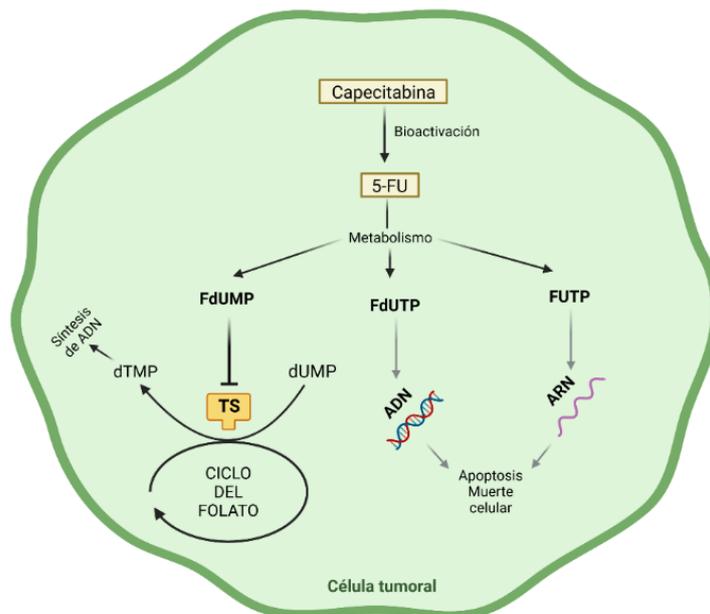


Figura 9. Mecanismo de acción capecitabina/5-FU
Creado con BioRender.com

1.2.1.2 Principales resultados de eficacia en ensayos clínicos en CCR

Existen numerosos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de capecitabina, tanto en monoterapia como en combinación, para el tratamiento de CCR avanzado y metastásico (37–47). Estos se detallan a continuación.

Capecitabina en monoterapia. En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III multicéntrico y controlado (XACT; M66001), se aleatorizaron 1987 pacientes con CCR en estadio III tratados con capecitabina adyuvante en monoterapia (dosis de 1250 mg/m², 2 veces al día por 2 semanas + 1 semana de descanso, en un total de 6 ciclos) o 5-FU + leucovorina (dosis de 20mg/m² de leucovorina seguidos de 425 mg/m² de 5-FU, durante los días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos). Este estudio reportó que capecitabina es una alternativa efectiva al 5-FU i.v., ya que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo de capecitabina fue al menos equivalente a la del grupo con 5-FU (HR = 0.92; IC95% = 0.80 - 1.06). A su vez, capecitabina mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) (p = 0.04; HR = 0.86; IC95% = 0.74 - 0.99) (37). Por otro lado, 2 ECAs multicéntricos y controlados de fase III (SSO14695; n = 605 y SO14796; n = 602), realizados de forma idéntica (capecitabina oral vs. 5-FU/leucovorina i.v.), avalan el uso de capecitabina para el tratamiento del CCR metastásico en 1ª línea (38,39). En el primer estudio se halló que la respuesta al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de capecitabina vs. el de 5-FU (p = 0.005), mientras que en el segundo se halló que eran equivalentes. Ambos estudios hallaron que la SLP fue, al menos, equivalente entre ambos grupos (38,39).

CAPOX. El uso de CAPOX para el tratamiento adyuvante de CCR se analizó en un ECA de fase III multicéntrico y controlado (NO16968; n = 1886). En este ECA los pacientes recibieron CAPOX (a dosis de 1000 mg/m² de capecitabina por 6 ciclos de 3 semanas + 130 mg/m² de oxaliplatino perfusión i.v., administrado el día 1 del ciclo, cada 3 semanas) o 5-FU/leucovorina bolus i.v. (según regímenes de la Clínica Mayo o Roswell Park). En este ECA se halló que CAPOX fue significativamente superior a 5-FU en términos de SLE (p = 0.004; HR = 0.80; IC95% = 0.69 - 0.93). Además, reportaron que CAPOX demostró una tendencia a una supervivencia global (SG) mayor que 5-FU (p = 0.148; HR = 0.87; IC95% = 0.72 - 1.05) (41). Asimismo, un ECA de fase III multicéntrico y controlado (NO16966; n = 2034) evaluó el uso de CAPOX o CAPOX + bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCR metastásico (42). Este ECA se compuso de dos etapas. En primer lugar, se aleatorizaron 634 pacientes en grupos tratados con CAPOX o FOLFOX-4. En este análisis se halló que CAPOX no fue inferior a FOLFOX-4 en términos de SLP (p > 0.050; HR = 1.04; IC97.5%; 0.93 - 1.16) (42). En segundo lugar, 1401 pacientes fueron

aleatorizados en 4 grupos de tratamiento (CAPOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, CAPOX + bevacizumab y, FOLFOX-4 + bevacizumab). El segundo análisis tampoco encontró diferencias significativas entre las SLP de los subgrupos CAPOX + bevacizumab y FOLFOX-4 + bevacizumab ($p > 0.050$; HR = 1.01; IC95% = 0.84 - 1.22). Sin embargo, resultados provenientes de una actualización del análisis un año después de la investigación inicial, obtuvieron resultados contradictorios que no confirmaron los primeros hallazgos (35). Otro ECA de fase III multicéntrico y controlado (NO16967; n = 627), también ha avalado el uso de CAPOX para el tratamiento en 2º línea del CCR metastático, demostrando no inferioridad versus FOLFOX-4 respecto a la SLP ($p > 0.05$; HR = 0.97; IC95% = 0.83 - 1.14) (43).

CAPIRI. La evidencia existente con respecto al uso de CAPIRI para el tratamiento del CCR avanzado y metastático es contradictoria (44–47). El estudio CAIRO (ECA controlado de fase III; n = 820) comparó el uso secuencial de capecitabina (1º línea), irinotecán (2º línea) y el tratamiento combinado de CAPOX (3º línea) vs. CAPIRI (1º línea) seguido de CAPOX (2º línea) para el tratamiento del CCR avanzado. Este estudio no reportó diferencias significativas entre la SG de ambos grupos ($p = 0.328$; HR = 0.92; IC95% = 0.79 - 1.08) (44). Una revisión de 3 ECAs en pacientes con CCR metastático (n = 450), que compararon la terapia de CAPIRI vs. FOLFIRI falló en demostrar equivalencia entre ambos tratamientos. Es más, al realizar un metaanálisis hallaron que los regímenes basados en capecitabina presentaban menores tiempos de SLP. A pesar de que los autores mencionan que CAPIRI se mantiene como una opción terapéutica para el tratamiento de 1º línea para pacientes con CCR metastático, indican que el régimen de FOLFIRI presenta mejores resultados (45). Por otro lado, 2 ECAs de fase II que evaluaron el uso de regímenes basados en CAPIRI + bevacizumab, no encontraron diferencias significativas entre la SLP del grupo control (FOLFIRI + bevacizumab o CAPOX + bevacizumab) ($p = 0.640$ y $p = 0.300$ para CAPIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI + bevacizumab y, CAPIRI + bevacizumab vs. CAPOX + bevacizumab, respectivamente) (46,47).

Un metaanálisis de 6 ensayos clínicos (n = 6171; ECAs incluidos = SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 y, M17032) en pacientes con neoplasias de origen gastrointestinal, reafirmó el uso intercambiable de capecitabina frente a 5-FU tanto en monoterapia como en combinación. Este metaanálisis reveló que los regímenes basados en capecitabina no son inferiores a los basados en 5-FU en términos SG ($p = 0.048$; HR = 0.94; IC95% = 0.89 - 1.00) (**Figura 10**) (40).

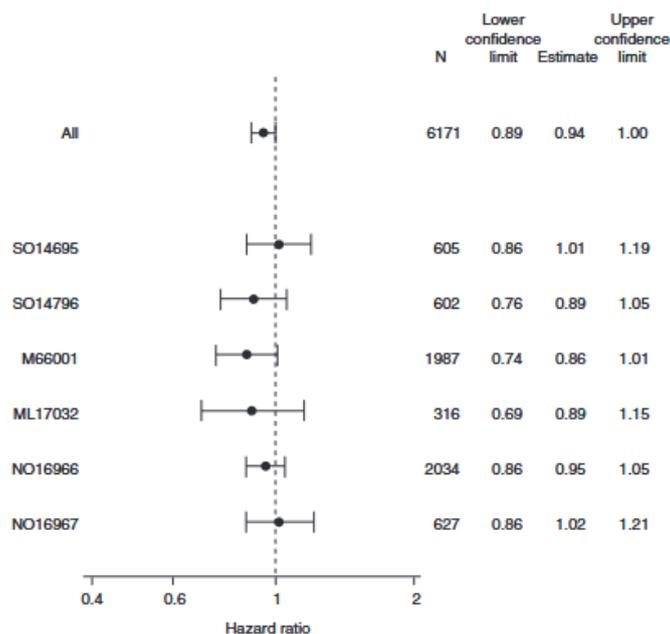


Figura 10. Metaanálisis del efecto de la QT basada en capecitabina versus QT basada en 5-FU en la SG de pacientes con cáncer gastrointestinal.

1.2.1.3 Seguridad de la terapia de capecitabina

Los estudios que evaluaron la eficacia de capecitabina también reportaron hallazgos con respecto a su perfil de seguridad (37–39,41–45).

En cuanto a la evaluación del tratamiento de capecitabina en monoterapia, en el ECA de fase III multicéntrico y controlado M66001, se reportó que capecitabina se asoció con una menor aparición de eventos adversos que la terapia de 5-FU ($p < 0.001$) (37). De igual modo, los ECAs de fase III SSO14695 y SO14796, reportaron que los grupos tratados con capecitabina presentaron una reducción significativa en la incidencia de diarrea, estomatitis, náusea, alopecia y neutropenia ($p < 0.001$) y, un aumento del riesgo de aparición de síndrome de manos y pies (SMP) e hiperbilirrubinemia ($p < 0.001$), en comparación con los grupos tratados con 5-FU (38,39).

Con respecto a los estudios que evaluaron el tratamiento de capecitabina en combinación, el ECA de fase III NO16968, reportó que el porcentaje de abandonos por eventos adversos de toxicidad fue mayor en los pacientes tratados con CAPOX que con 5-FU (21% vs. 9%) (41). A su vez, los ECAs de fase III NO16966 y NO16967, reportaron que los grupos tratados con FOLFOX-4 se asociaron con mayores eventos adversos graves de tipo hematológico que los grupos tratados con CAPOX y, que estos últimos, se asociaron con un mayor riesgo de diarrea y SMP grave (42,43). Por otro lado, en el estudio CAIRO se reportó que el grupo con tratamiento secuencial de capecitabina (1º línea), irinotecán (2º línea) y CAPOX (3º línea) presentaba una aparición

superior de SMP grave que el grupo tratado con CAPIRI (1^o línea) seguido de CAPOX (2^o línea) (44). Una revisión de 3 ECAs que evaluaron la terapia de CAPIRI vs. FOLFIRI halló que los regímenes basados en capecitabina presentaban una mayor tasa de eventos adversos que los basados en 5-FU (45).

Los efectos adversos limitantes de la dosis más frecuentemente reportados durante la terapia con capecitabina son hiperbilirrubinemia, diarrea y SMP. También se ha notificado la aparición de otros eventos limitantes de dosis como, mielosupresión (anemia, linfocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), astenia, dolor abdominal y náuseas (33).

1.2.2 Propiedades farmacocinéticas

La cinética de capecitabina ha sido evaluada en un intervalo posológico de entre aproximadamente 500 - 3500 mg/m² al día. El metabolito activo de capecitabina (5-FU) sigue una cinética no lineal, lo que significa que una reducción de la dosis del profármaco resulta en una disminución en la concentración plasmática de 5-FU que es más pronunciada de lo esperado en proporción a la reducción de la dosis (34,35).

1.2.2.1 Absorción

La forma carbamato de capecitabina le confiere la capacidad de mantenerse intacta al atravesar la mucosa intestinal, lo que reduce considerablemente la aparición de toxicidad local a nivel intestinal que es altamente descrita en la terapia con 5-FU (32). La absorción de capecitabina en este nivel es rápida y extensiva. La administración del fármaco en conjunto con alimentos disminuye su velocidad de absorción, pero modifica mínimamente el valor del área bajo la curva (AUC) de sus metabolitos 5' deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) y 5-FU (34,35). A dosis de 1250 mg/m², en el último día del ciclo, se alcanzan C_{max} de capecitabina y sus metabolitos 5' deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR), 5'-DFUR, 5-FU y fluoro-beta-alanina (FBAL) de 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 µg/ml, respectivamente. A su vez, el T_{max} es de 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34 horas, y los valores de AUC total alcanzados son 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3 µg/ml (35).

1.2.2.2 Distribución

Tanto capecitabina como sus metabolitos 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU presentan una unión a proteínas plasmáticas relativamente baja, situándose en porcentajes de 54%, 10%, 62% y 10% respectivamente (34,35). Esta unión es independiente de la concentración plasmática (34).

1.2.2.3 Bioactivación

La bioactivación de capecitabina a 5-FU se compone de 3 pasos. En el hígado, capecitabina es catalizada principalmente por la enzima carboxilesterasa (CES) para formar el metabolito 5'-DFCR, que luego es catabolizado por la enzima citidina deaminasa (CDA), localizada tanto en el hígado como en tejido tumoral, de donde se obtiene el metabolito 5'-DFUR. Este último metabolito, es finalmente catalizado al principio activo 5-FU por la acción enzimática de timidina fosforilasa (TP) o uridina fosforilasa (UPP) (**Figura 11**).

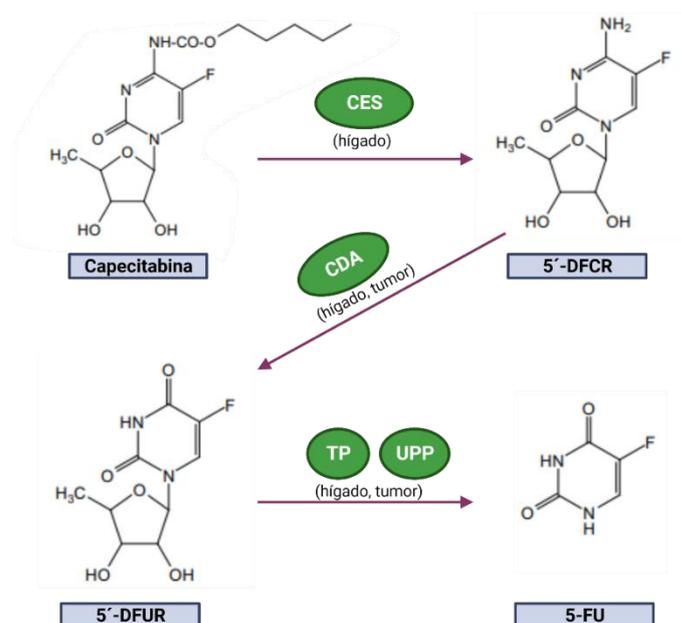


Figura 11. Bioactivación de capecitabina en 5-FU
Creado con BioRender.com

TP se encuentra expresada tanto en el tejido hepático como tumoral, pero su expresión en este último tejido es superior (34,48). La actividad de TP es aproximadamente 4 veces más alta en el tumor colorrectal 1º que, en el tejido normal adyacente, lo que favorece la activación preferencial de capecitabina a nivel tumoral (34,35)

1.2.2.4 Metabolismo

El producto de la bioactivación de capecitabina, 5-FU, presenta numerosas rutas de metabolización. Algunas de estas rutas conllevan a la formación de metabolitos inactivos y otras a la generación de otros metabolitos con actividad farmacológica.

El paso limitante del catabolismo de 5-FU está mediado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Esta enzima, presente principalmente en el hígado, convierte al 5-FU en el metabolito dihidro-5-fluorouracilo (DHFU), que presenta una toxicidad significativamente

reducida. DHFU es metabolizado en un siguiente paso por la enzima dihidropirimidinasa (DPYS), obteniéndose el ácido 5-fluoro-ureido propiónico (FUPA), que posteriormente es catabolizado por la enzima beta-ureidopropionasa 1 (BUP1) para la obtención de FBAL (**Figura 12**) (34–36). FUPA y FBAL no presentan actividad citotóxica (34). Una deficiencia en la actividad de DPD puede conllevar a una acumulación de fármaco activo aumentando el riesgo de aparición de toxicidad asociada a la terapia de capecitabina. La sintomatología incluye toxicidad gastrointestinal severa, mielosupresión, toxicidad neurológica e incluso la muerte. La deficiencia total de DPD presenta una frecuencia muy baja en la población, por lo que se considera rara (34).

Como se mencionó anteriormente, los metabolitos de 5-FU con actividad farmacológica son 3: FdUMP, FUTP y FdUTP. La conversión de 5-FU en su metabolito activo principal, FdUMP, puede producirse mediante diversas vías: a) acción directa de las enzimas TP y luego timidina quinasa (TK), b) acción indirecta de las enzimas uridina monofosfato sintasa (UMPS) y amidofosforribosiltransferasa (ATase) o, c) por vía UPP y uridina citidina quinasa (UCK) para la formación del metabolito intermedio fluorouridina difosfato (FUDP) que posteriormente es catalizado vía ribonucleótido reductasa (RNR). Por otro lado, FUDP puede convertirse también en FUTP y FdUTP (36).

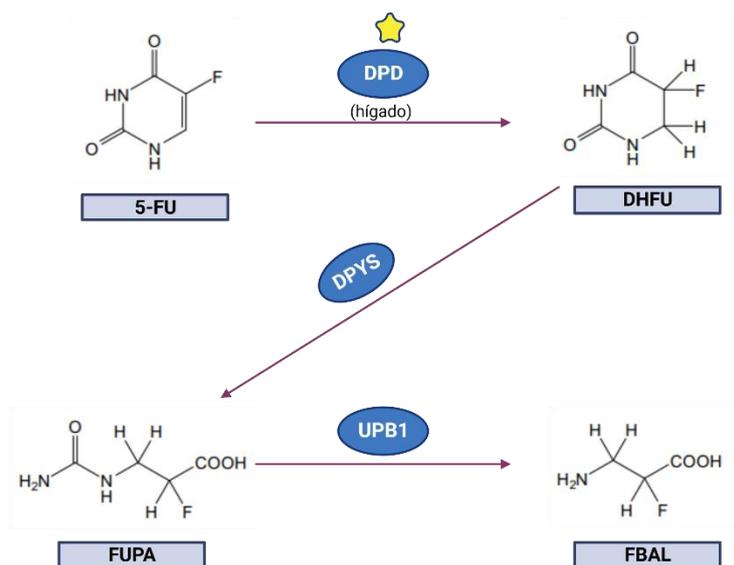


Figura 12. Metabolismo de 5-FU a FBAL
Creado con BioRender.com

1.2.2.5 Transporte

El transporte de 5-FU está mediado por diversas proteínas dentro de las que destacan: *Solute-Carrier-Family-29-Member-1* (SLC29A1), *Solute-Carrier-Family-22-Member-7* (SLC22A7), *ATP-*

Binding-Cassette-Subfamily-G-Member-2 (ABCG2), *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-3* (ABCC3), *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-4* (ABCC4) y *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-5* (ABCC5) (36).

1.2.2.6 Eliminación

Capecitabina y sus metabolitos se eliminan principalmente por la orina (95.50%). FBAL es el metabolito principal excretado por orina (57%). Sólo un 3% se elimina de forma inalterada. La excreción fecal solo comprende un 2.60%. Los $t_{1/2}$ observados para capecitabina y sus metabolitos 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU son relativamente cortos (0.85, 1.11, 0.66 y 0.76 horas, respectivamente), mientras que el $t_{1/2}$ del metabolito FBAL es más elevado (entre 2.6 -11.5 horas, respectivamente) (34,35).

1.2.3 Factores predictivos de la terapia adyuvante basada en capecitabina para el tratamiento de CCR

La elección del régimen terapéutico adyuvante en los pacientes con CCR se basa en diversos factores como la estadificación clínica inicial, el pronóstico del margen de resección circunferencial, la evaluación patológica de la muestra quirúrgica, y comorbilidades del paciente, entre otros (48). Sin embargo, los marcadores predictivos del beneficio de la terapia adyuvante en el CCR en estadios II o III son escasos. En las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios que han evaluado la aplicabilidad de nuevos biomarcadores predictivos de respuesta a la terapia adyuvante con FPs (48–50). En este contexto, se presentan algunos de los factores predictivos más estudiados hasta la fecha.

Edad. La edad es considerada como el factor predictivo más influyente para la decisión de la administración de QT adyuvante, la definición de la duración del tratamiento y el riesgo de toxicidad (50). La evidencia disponible respalda el beneficio en la SLE y SG después de la terapia adyuvante en adultos mayores de 70-74 años con CCR, pero los resultados son variables para aquellos mayores de 75 años (50). El envejecimiento, y sus factores asociados (comorbilidades, disminución de las reservas funcionales, aumento de la fragilidad, entre otros) se relacionan con una peor toxicidad a la QT en pacientes mayores (27). A su vez, se han observado diferencias significativas en relación con el estado de fragilidad de los pacientes geriátricos. En los pacientes ancianos en buena condición física con CCR en estadio III, se puede administrar QT adyuvante con FP durante 6 meses. En cambio, en los pacientes con estado de fragilidad incipiente, la capecitabina puede administrarse a dosis reducidas, y se debe realizar seguimiento para detectar posibles eventos de toxicidad (51). Por su parte, en aquellos pacientes en los que la

edad y las comorbilidades afectan significativamente a su fragilidad, y pueden considerarse como una causa de muerte más probable que el cáncer, se considera que no deberían recibir terapia adyuvante (49). Por esta razón las guías clínicas recomiendan realizar una evaluación integral a los pacientes de edad avanzada para estimar el riesgo/beneficio individual en cuanto al tratamiento adyuvante (27,48).

Sistema *Mismatch repair*. Actualmente, el estado MSI-H o dMMR es el único biomarcador que influye en la toma de decisiones sobre la efectividad de la QT adyuvante (49,50). Cerca de un 20% de las neoplasias de colon en estadio II presentan el fenotipo dMMR. Estos pacientes presentan un pronóstico de un resultado más favorable a la cirugía de resección y, no obtienen beneficios de la terapia adyuvante basada en FPs (48,49). Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de estado MSI a todos los pacientes con cáncer de colon en estadio II, para determinar el uso de FP en pacientes de alto riesgo de recurrencia (48,49). Por el contrario, en neoplasias en estadio III, no se ha demostrado el potencial pronóstico o predictivo del estado MMR y, en los pacientes con estado dMMR la QT adyuvante se sigue recomendando (49,50).

ADN tumoral circulante (ctDNA). Las células tumorales pueden liberar ADN en la sangre, denominado ctDNA, uno de los biomarcadores predictivos del riesgo de recurrencia de enfermedad más prometedores (48). Aunque actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario, estudios han revelado que un porcentaje considerable de los pacientes con ctDNA detectable después de la resección quirúrgica del tumor experimentan recurrencia de la enfermedad, en comparación con aquellos sin ctDNA detectable, independientemente de las características clínicas de alto riesgo conocidas (52–54). Además, se observó que aquellos pacientes con ctDNA detectable después de la cirugía que se volvieron indetectables con la QT adyuvante tuvieron un mejor resultado (53,54). Estos hallazgos deben ser validados en ensayos clínicos de fase III y con tamaño muestral elevado. De validarse estos hallazgos, el ctDNA podría permitir identificar a los pacientes que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse de la QT adyuvante (48,49).

Clasificación molecular y perfiles de expresión génica. Los diferentes CMS presentan diferencias relevantes en cuanto al pronóstico del CCR. En particular, el grupo CMS4 o mesenquimal se asocia con un mayor riesgo de recaída a distancia y muerte en los pacientes diagnosticados en estadio temprano, independientemente de otros factores clínico-patológicos validados (50). El fenotipo característico de este subtipo molecular de tipo proangiogénico, estromagénico e inmunosupresor, está estrechamente relacionado con mayor riesgo de metástasis y resistencia a la QT adyuvante (55,56). Sin embargo, actualmente no existen datos sólidos que justifiquen la

utilidad clínica de la clasificación CMS para identificar a los pacientes que presentarán o no beneficio de la QT adyuvante (49). Por otro lado, se ha observado que los ensayos de expresión de múltiples genes como, Oncotype DX® Colon Cancer, ColoPrint®, Veridex® y GeneFx® Colon, pueden identificar pacientes con CCR en estadio II que presentan un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia con relación a su utilidad en la predicción del beneficio de la terapia adyuvante es limitado y controvertido (48,50). Estos biomarcadores predictivos continúan siendo estudiados para validar su aplicabilidad (50).

Puntaje de inmunidad o *Immunoscore*. Sistema de puntuación basado en la abundancia de dos poblaciones distintas de linfocitos, TCD8+ (citotóxicos) y TCD3+ (memoria), en el centro del tumor y en su margen invasivo (48,50). Este sistema cuenta con evidencia con respecto a su utilidad como factor pronóstico en CCR (48,50). Los pacientes con *immunoscore* elevado presentan un riesgo de recurrencia menor y tiempos de SLE y SG más elevados que aquellos con un *immunoscore* bajo, independientemente de sus factores clínico-patológicos (57). Por lo tanto, los tumores con puntajes de inmunidad elevados o, también llamados, tumores activados por el sistema inmunológico, se asocian con un pronóstico favorable de la enfermedad, lo que respaldaría un enfoque de tratamiento sin QT adyuvante (50). Sin embargo, su evidencia como factor predictivo de respuesta a la QT es escasa y, por ende, su utilidad para determinar la necesidad de utilizar FPs en el contexto adyuvante es indeterminada (48,50).

Actividad de DPD: Genotipo *DPYD* y fenotipo DPD. La enzima DPD es la principal enzima encargada del catabolismo del 5-FU (58). La actividad de DPD está considerada como un factor predictivo de los resultados de la terapia de FPs. En específico la deficiencia de DPD aumenta el riesgo de la aparición de eventos de toxicidad graves, e incluso mortales, en pacientes tratados con FPs (59). A partir del 2020, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda realizar pruebas de la actividad enzimática de DPD previa administración de FPs, ya sea mediante la genotipificación del gen dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPYD*), gen codificante de la enzima DPD, o la determinación del fenotipo de DPD (59–61). La EMA recomienda una reducción de la dosis de FP en pacientes con deficiencia parcial de DPD y evitar las FPs en pacientes con deficiencia completa (60). Sin embargo, la EMA no proporciona ninguna recomendación en cuanto a los niveles de dosificación (59).

- Genotipo *DPYD*: Se conocen más de 200 variantes genéticas de *DPYD* que alteran la secuencia de proteínas o el *splicing* de ARNm. Algunas de estas variantes no alteran la actividad enzimática de forma relevante, mientras que otras resultan en DPD de actividad reducida. Actualmente, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el

gen *DPYD* que codifican para DPD de actividad reducida, de relevancia clínica son 4: *DPYD* rs3918290 (*DPYD**2A; c.190511G>A; IVS14 + 1G>A; *Splice donor*), *DPYD* rs55886062 (*DPYD* *13; c.1679T>G; p.Ile560Ser; *Missense*), *DPYD* rs67376798 (*DPYD**9B; c.2846A>T ; p.Asp949Val; *Missense*) y, por último, el haplotipo *DPYD* rs56038477/rs75017182 (HapB3; c.1236G>A/c.1129–5923C>G; p.Glu412Asp/-; *Missense/Intron*) (62). De estas variantes, *DPYD* rs3918290 y *DPYD* rs55886062 presentan un mayor impacto en el deterioro de la actividad enzimática, mientras que, *DPYD* rs67376798 y el haplotipo *DPYD* rs56038477/rs75017182 resultan en fenotipos DPD de actividad moderadamente disminuida (63,64). En la actualidad, la guía "Fluoropirimidinas y *DPYD*" del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) proporciona recomendaciones de dosificación basadas en el perfil metabolizador de cada paciente. Este perfil se determina en función de las variantes *DPYD* de relevancia clínica que el paciente pueda portar (62). Las características de estas variantes y sus recomendaciones posológicas se detallan en la **Figura 13**.

Variante <i>DPYD</i>	nº rs	Nucleótido	Localización en gen	Consecuencia	Frecuencia en P. Europea	Recomendación posológica (vv/vv)
DPYD*2A	3918290	c.1905+1G>A	Intrón 14	<i>Splice donor</i> Salto del exón 14	1.00 - 1.20%	Reducción dosis inicial en un 50%/ Contraindicadas
DPYD*13	55886062	c.1679T>G	Exón 13	<i>Missense</i> p.Asp949Val	0.10%	Reducción dosis inicial en un 50%/ Contraindicadas
DPYD*9B	67376798	c.2846A>T	Exón 22	<i>Missense</i> p.Asp949Val	0.80 - 1.40%	Reducción dosis inicial en un 25%/ Reducción dosis inicial en un 50%
HapB3	56038477/ 75017182	c.1236G>A/ c.1129– 5923C>G	Exón 1/ Intrón 10	<i>Missense</i> p.Glu412Asp/ Intron	4.10 - 4.80%	Reducción dosis inicial en un 25%/ Reducción dosis inicial en un 50%

Figura 13. Variantes de *DPYD* de relevancia clínica y recomendaciones de reducción de dosis
 *Recomendaciones de guía Fluoropirimidinas y *DYPD* del CPIC. P: población, FP: fluoropirimidina (Capecitabina o 5-FU), vv: homocigoto variante/variante, vw: heterocigoto variante/wild type
 Creado con BioRender.com

- **Fenotipo DPD.** Existen cuatro métodos de fenotipificación disponibles: medición de la actividad enzimática en los glóbulos blancos, determinación de los niveles endógenos de uracilo, prueba del aliento con 13C-uracilo y la prueba de dosis de uracilo. La determinación de la actividad enzimática en glóbulos blancos es considerada como la técnica *gold standard*, pero es difícil de implementar en la práctica clínica diaria. Por su parte, la medición del nivel de concentración de uracilo ([U]) en suero, previo al tratamiento con FPs, es el método más recomendado al presentar mayor factibilidad de realización en la práctica clínica y, al parecer resulta ser más predictivo de la toxicidad de las FPs que otras determinaciones (61). La Sociedad Europea de Oncología Médica

(ESMO) recomienda que los pacientes con $[U] > 16$ ng/ml reciban un 50% de la dosis inicial de FP. A su vez, Si la $[U]$ es superior a >150 ng/ml, el uso de FPs está contraindicado (26).

En cuanto a la estrategia (genotipo o fenotipo) que se debe utilizar como biomarcador predictivo de la toxicidad de las FPs, las recomendaciones varían entre los países de Europa. En algunos se recomienda el uso simultáneo de ambos métodos de detección, mientras que en otros solo se utiliza uno de los métodos (65–68). Sin embargo, diversos estudios mencionan que la estrategia más recomendada para aumentar la sensibilidad de una prueba de actividad DPD, es el enfoque combinado (61). En la **Figura 14** se presentan las ventajas y desventajas de estas estrategias (59).

	Genotipificación de <i>DPYD</i>	Fenotipificación de DPD [U]
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> -Técnica simple, conocida y fácil de aplicar en la práctica clínica diaria -Técnica validada en ensayos clínicos prospectivos a gran escala -Cuenta con prueba comercializada disponible 	<ul style="list-style-type: none"> -Técnica de bajo coste -La variable de determinación es continua -Se considera que podría reflejar de manera más precisa la actividad actual de DPD, ya que presenta cambios con el tiempo-Puede identificar a pacientes con variantes raras de <i>DPYD</i> que no son genotipadas
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> -Solo se suelen genotipar las variantes de <i>DPYD</i> más conocidas y de relevancia clínica -Las frecuencias alélicas de las variantes relevantes de <i>DPYD</i> varían en las diferentes poblaciones en el mundo-La determinación del perfil metabolizador de DPD y las recomendaciones posológicas en pacientes que son heterocigotos compuestos permanece como un desafío 	<ul style="list-style-type: none"> -Las muestras de sangre son inestables y existe riesgo de errores preanalíticos -No hay una estandarización de los métodos y faltan datos prospectivos de su aplicación- El valor de $[U]$ obtenido, esta influenciado por la función renal y también se ve afectada por la ingesta de alimentos y el ritmo circadiano

Figura 14. Ventajas y desventajas de los distintos métodos de determinación de la actividad de DPD*.

*Figura extraída de referencia (59). $[U]$: concentración de uracilo.

Creado con BioRender.com

1.2.5 Farmacogenética de capecitabina

La farmacogenética (PGx), es una disciplina que explora cómo diferencias genéticas en los individuos pueden afectar la respuesta a los medicamentos (69). Estas variaciones genéticas pueden influir en proteínas involucradas en su farmacodinamia (PD) o farmacocinética (PK) (70). Las variaciones genéticas más frecuentes son cambios en la secuencia de un solo nucleótido, llamados SNPs, en genes involucrados en el mecanismo de acción o la cinética de los medicamentos (71). El objetivo de la PGx es identificar a los pacientes propensos a beneficiarse de la terapia y a quiénes pueden resultar perjudicados al utilizarla (72). De esta forma, la PGx contribuye como una herramienta que ayuda a personalizar los tratamientos, ajustando las dosis o seleccionando terapias más efectivas y seguras según el perfil genético de cada paciente (69). A continuación, se expone la evidencia existente con respecto al impacto de SNPs en genes

relacionados con la PD y PK de capecitabina y otras FPs sobre los resultados de la terapia antineoplásica.

1.2.5.1 Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina

Los genes más estudiados en relación con la PD de capecitabina y otras FPs sobre los resultados de la terapia son el gen Timidilato sintasa (*TYMS*), el gen *Enolase Superfamily Member 1* (*ENOSF1*), el gen Metilentetrahidrofolato Reductasa (*MTHFR*), los genes *Excision Repair Cross-Complementing 1 y 2* (*ERCC1/2*) y los genes *X-Ray Repair Cross-Complementing 1 y 3* (*XRCC1/3*) (**Figura 15**).

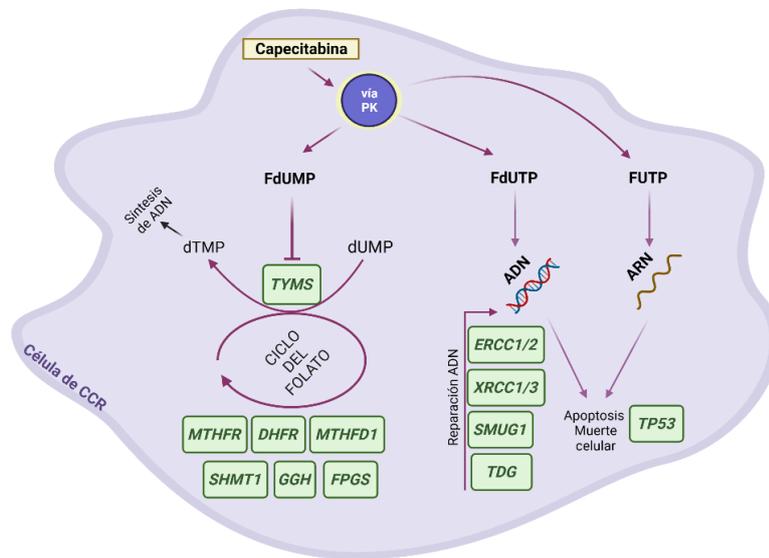


Figura 15. Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina
Creado con BioRender.com

1.2.5.1.1 *TYMS-ENOSF1*

La TS es una enzima clave para la biosíntesis del ADN y es la principal diana terapéutica de las FPs (73). Por su parte, el gen *ENOSF1* codifica para enolasas mitocondriales que presentan numerosas isoformas. Una de estas isoformas muestra actividad catalítica, mientras otras parecen tener un papel regulador en la actividad de la TS (74). Los genes *ENOSF1* y *TYMS* (18p11.32) se superponen parcialmente y se transcriben en direcciones opuestas (75). Dentro de los SNPs más estudiados en esta región génica en relación con su efecto sobre los resultados de la terapia con FPs, encontramos a *TYMS* rs2853741 (g.4749T>C; 2KB upstream), *TYMS/ENOSF1* rs2790 (g.673086A>G; 3'UTR/Intron), *TYMS/ENOSF1* rs699517 (g.673016C>T; 3'UTR/Non-coding transcript) y, *ENOSF1* rs2612091 (c.742-227G>A; Intron) (**Tabla 1**) (75–81).

En cuanto a la relación de los SNPs en la región génica de *TYMS-ENOSF1* y la toxicidad de la terapia de FPs, Pellicer et al. (población caucásica; España; n = 301) informaron que el genotipo *TYMS* rs2853741-CC mostró un efecto protector contra la diarrea severa en pacientes con CCR tratados con regímenes basados en capecitabina (p = 0.008; OR = 0.31; IC95% = 0.13 - 0.74; TC/TT vs. CC) (76). A su vez, Dong et al. (población asiática; China; n = 288) reportaron una asociación significativa entre el SNP *TYMS/ENOSF1* rs2790 con la aparición de SMP de grado 2-3 en pacientes con CCR tratados con capecitabina (p < 0.001; OR = 0.58; IC95% = 0.39 - 0.87; A vs. G) (77). Continuando con el SNP *TYMS/ENOSF1* rs699517, Pellicer et al. (población caucásica; España; n = 301) informaron que los portadores del genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-TT mostraron un mayor riesgo de náuseas/vómitos y anorexia severa (p = 0.014; OR = 7.93; IC95% = 1.51 - 41.63 y p = 0.006; OR = 128.82; IC95% = 4.16 - 3988.96, respectivamente; ambos CT/CC vs. TT) y que el alelo *TYMS/ENOSF1* rs699517-T también mostró un efecto protector contra la astenia severa (p = 0.021; OR = 0.24; IC95% = 0.07 - 0.81; CC vs. CT/TT) (76). Además, Dong et al. (población asiática; China; n = 288) informaron una asociación significativa entre este SNP y la ocurrencia de SMP de grado 2-3 (p < 0.001; OR = 2.12; IC95% = 1.39 - 3.24; T vs. C) (77). Finalmente, Rosmarin et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 940) informaron una asociación significativa del alelo *ENOSF1* rs2612091-G con la toxicidad en general y SMP severo en pacientes con CCR tratados con capecitabina ± bevacizumab (p < 0.001; OR = 1.59; IC95% = 1.39 - 1.79 y, p < 0.001; OR = 1.57; IC95% = no reportado (NR), respectivamente, ambos para A vs. G) (78). A su vez, García-González et al. (población NR; España; n = 239) encontraron que el genotipo GG de este SNP estaba significativamente asociado con SMP de grado 2-4 en pacientes con CCR tratados con regímenes basados en capecitabina (p = 0.027; OR = 2.28; IC95% = 1.10 - 4.76, GA/AA vs. GG) (79). Además, un metaanálisis (población mayoritariamente caucásica; Internacional; n = 1912) de estudios en pacientes con neoplasias gastrointestinales reveló que los portadores del alelo *ENOSF1* rs2612091-G muestran un mayor riesgo de SMP durante el tratamiento con FPs (75). Por el contrario, en el estudio de Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185), no se reportó asociación significativa entre este SNP y la toxicidad general, hematológica, gastrointestinal y SMP (p>0.050), en pacientes con cáncer gástrico tratados con FPs (80).

El único SNP que se ha estudiado previamente en cuanto a su impacto sobre la efectividad de la terapia basada en FPs es *ENOSF1* rs2612091. Arjmandi et al. (población proximoriental; Irán; n = 57), reportaron una asociación significativa entre el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG y una mejor respuesta a la terapia de 5-FU en pacientes con cáncer gástrico (p = 0.017; A vs. GG) (81). Por el contrario, Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185), no reportaron

una asociación significativa de este SNP con la respuesta ($p = 0.530$; HR = 0.80; IC95% = 0.40 - 1.60; A vs. GG), la SLE ($p = 0.330$; HR = 1.20; IC95% = 0.80 - 1.80; A vs. GG) o la SG ($p = 0.123$; HR = 1.40; IC95% = 0.90 - 2.00; A vs. GG) en pacientes con cáncer gástrico tratados con FPs (80).

Tabla 1. Evidencia del impacto de SNPs en *TYMS/ENOSF1* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FP

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
Región TYMS/ENOSF1																
TYMS/ENOSF1 rs2853741																
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	CC	-	-	-	-	-	-	Diarrea (>2)	0.008	0.31 (0.13 - 0.74)	(76)
TYMS/ENOSF1 rs2790																
Dong (2021)	Asiática (China)	O	288	CAPE	CCR (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	SMP (2-3)	< 0.001	0.58 (0.39 - 0.87)	(77)
TYMS/ENOSF1 rs699517																
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	TT	-	-	-	-	-	-	N/v (>2)	0.014	7.93 (1.51 - 41.63)	(76)
						T	-	-	-	-	-	-	Anorexia (>2)	0.006	128.82 (4.16 - 3988.96)	
Dong (2021)	Asiática (China)	O	288	CAPE	CCR (I-IV)	C	-	-	-	-	-	-	Astenia (≥3)	0.021	0.24 (0.07 - 0.81)	(77)
ENOSF1 rs2612091																
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	<0.001	1.59 (1.39 - 1.79)	(78)
García-González (2015)	España (NR)	O	239	CAPE	CCR (I-IV)	GG	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	<0.001	1.57 (NR)	
													Diarrea (≥3)	0.290	1.18 (0.55 - 1.15)	
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	GG	0.530	0.80 (0.40 - 1.60)	0.330	1.20 (0.80 - 1.80)	0.123	1.40 (0.90 - 2.00)	HEM (≥3)	0.431	0.60 (0.17 - 2.12)	
													HEM (≥2)	0.027	2.28 (1.10 - 4.76)	
													HEM (≥3)	0.541	0.62 (0.14 - 2.84)	
Hamzic (2020)	Multiétnica (Internacional)	MA	1912	FPs	CCR, CG (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	Astenia (≥3)	0.063	3.15 (0.94 - 10.57)	
													General (≥3)	0.789	0.91 (0.45 - 1.82)	
Arjmandi (2022)	Proximoriental (Irán)	O	57	5-FU	CG (III-IV)	GG	0.017	-	-	-	0.080	0.47 (0.2 - 1.08)	GI (≥3)	0.102	0.30 (0.10 - 1.30)	
													SMP (≥3)	0.404	2.10 (0.40 - 13.50)	
													SMP (≥3)	<0.001	1.64 (1.33 - 2.03)	

5-FU: 5-fluorouracilo. AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CG: cáncer gástrico. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HEM: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. MA: metaanálisis. NR: no reportado. NV: náuseas y vómitos. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia. SMP: síndrome de manos y pies.

1.2.5.1.2 *MTHFR*

La enzima Metilentetrahidrofolato Reductasa (*MTHFR*), codificada por el gen *MTHFR* (1p36.22), participa en el ciclo del folato y desempeña un papel importante en la PD de las FPs. Esta enzima cataliza la conversión irreversible de 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-MTHF) a 5-metiltetrahidrofolato, reduciendo la cantidad de 5,10-MTHF disponible. Este componente es esencial para la formación de un complejo ternario con el metabolito FdUMP y la enzima TS, lo que resulta en la inhibición de la enzima (82). Se ha sugerido que la actividad de *MTHFR* es un factor crucial para predecir la respuesta a FPs (82,83). Los SNPs más estudiados en el gen *MTHFR* sobre su impacto en los resultados de la terapia de FPs son *MTHFR* rs1801131 (c.1286A>C;p.Glu469Ala;Missense) y *MTHFR* rs1801133 (c.665C>T;p.Ala263Val;Missense) (**Tabla 2**) (80,84–103).

Respecto al impacto de estos SNPs en la toxicidad de la terapia de FP, los estudios realizados por Sharma et al. (población NR; Australia; n = 54) y Kristensen et al. (población caucásica; Dinamarca; n = 68) hallaron asociación significativa entre *MTHFR* rs1801131 y la toxicidad general al tratamiento de CCR (p < 0.050; OR = 0.06; IC95% = 0.01 - 0.30; C vs. AA, y p = 0.008; RR = 1.77; IC95% = NR; A vs. CC, respectivamente) (84,86). Sin embargo, el resto de estudios que han evaluado este SNP en neoplasias gastrointestinales no han encontrado asociación significativa (88,89,94–96,100). Por su parte, Loganayagam et al. (población multiétnica; Reino Unido; n = 244) reportaron asociación del genotipo *MTHFR* rs1801131-CC con un aumento del riesgo de aparición de SMP en pacientes con neoplasias sólidas tratados con regímenes de capecitabina (p < 0.010; OR = 9.99; IC95% = 3.84 - 27; A vs. CC) (90). No obstante, otros estudios en pacientes con neoplasias gastrointestinales tratados con capecitabina no hallaron asociación (88,95). Por su parte, en el estudio de van Huis Tanja et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 126) se halló asociación significativa entre *MTHFR* rs1801131 y la ocurrencia de diarrea severa en pacientes con CCR tratados con capecitabina (p = 0.041) (88). En cuanto a *MTHFR* rs1801133, Kristensen et al. (población caucásica; Dinamarca; n = 68) reportaron una asociación significativa entre el genotipo *MTHFR* rs1801133-CT y la toxicidad general en pacientes con CCR tratados con 5-FU (p = 0.030; RR = 1.38; IC95% = NR; CC vs. CT) (86). No obstante, numerosos estudios realizados en pacientes con neoplasias sólidas tratados con FPs, no reportaron asociación entre este SNP y la aparición de toxicidad general (80,88,89,94–96,101). Pellicer et al. (población caucásica; España; n = 319) reportaron una asociación significativa entre el alelo *MTHFR* rs1801133-T y un menor riesgo de retraso del tratamiento de capecitabina en pacientes con CCR (p = 0.047; OR = 0.61; IC95% = 0.38 - 0.99; CC vs. T) (102). Por el contrario, en el estudio de

Jennings et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 254), no se halló relación entre *MTHFR* rs1801133 y el retraso en la dosis de FPs ($p = 0.672$; OR = 1.18; IC95% = 0.54 - 2.59; C vs. TT) (89).

Con respecto al impacto de SNPs en *MTHFR* sobre la efectividad de la terapia de FPs, Cecchin et al. (población caucásica; Italia; n = 150) reportaron una asociación significativa entre el genotipo *MTHFR* rs1801131-CC y una disminución de la SLE ($p = 0.016$; HR = 3.13; IC95% = 1.23 - 7.97; A vs. CC) y la SG ($p_{\text{logrank}} = 0.035$; A vs. CC) en pacientes con CCR (92). A su vez, Liu (población asiática; China; n = 322), reportaron que los pacientes con neoplasias gastroentéricas portadores del genotipo *MTHFR* rs1801131-CC presentaban menores tiempos de SLP ($p = 0.001$; HR = 4.90; IC95% = 1.87 - 12.78; A vs. CC) (99). En consonancia con estos hallazgos, Ott et al. (población NR; Alemania; n = 144), reportaron que el genotipo *MTHFR* rs1801131-AC presentaba menores SG ($p = 0.001$; HR = 2.60; IC95% = 1.50 - 4.50; AA vs. AC) (87). Sin embargo, otros estudios realizados en pacientes con neoplasias gastrointestinales tratados con FPs, no encontraron relación entre *MTHFR* rs1801131 y la respuesta, SLP o SG (85,88,91,93,95,97,98). En cuanto a *MTHFR* rs1801133, Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185) reportaron una asociación significativa entre el genotipo *MTHFR* rs1801133-TT y una menor SG ($p = 0.041$; HR = 1.70; IC95% = 1.00 - 2.70; C vs. TT) y SLP ($p = 0.040$; HR = 1.70; IC95% = 1.00 - 2.70; C vs. TT) (80). En cambio, Cecchin et al. (población caucásica; Italia; n = 150) hallaron una asociación significativa entre este genotipo y mayores tiempos de SLE ($p = 0.018$; HR = 0.29; IC95% = 0.10 - 0.81; C vs. TT) (92). Otros estudios en pacientes con neoplasias gastrointestinales no observaron una asociación significativa entre este SNP y la efectividad de las FPs (84,85,88,91,93,95,97,101).

1.2.5.1.3 ERCC

Los *ERCC* (19q13.32) son genes de reparación de escisión de nucleótidos. Forman parte de los llamados genes de reparación del ADN y desempeñan un papel clave en la respuesta tumoral al daño en el material genético inducido por la QT (104). La proteína ERCC1 está involucrada en el proceso de incisión del daño en el extremo 5' del ADN, mientras que la enzima ERCC2 es una helicasa que facilita el desenrollamiento del ADN para iniciar la reparación por escisión de nucleótidos. Se ha estipulado que variaciones genéticas en *ERCC1* y *ERCC2* podrían alterar la capacidad de reparación del ADN, afectando así la respuesta o supervivencia de los pacientes con cáncer (105). Los SNPs *ERCC1* rs11615 (c.354T>C; p.Asn118Asn; *Synonymous*), *ERCC1* rs3212986 (c.*197G>T; 3'UTR), *ERCC2* rs1799787 (c.1832-70C>T, *Intron*), *ERCC2* rs13181 (c.2251A>C; p.Lys751Gln; *Missense*) y, *ERCC2* rs1799793 (c.934G>A; p.Asp312Asn; *Missense*) han sido investigados con respecto a sus implicaciones en los resultados de la terapia antineoplásica con FPs (**Tabla 3**) (80,85,93,98,103,104,106–114).

Tabla 2. Evidencia del impacto de SNPs en *MTHFR* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
<i>MTHFR</i> rs1801131																	
Sharma (2008)	NR (Australia)	O	54	CAPE	CCR (IV)	AA	-	-	-	-	-	-	-	General (2-3)	<0.050	0.06 (0.01 - 0.30)	(84)
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	CC	0.610	NR	0.410	0.97 (0.55 - 1.70)	-	-	-	-	-	-	(85)
Kristensen (2010)	Caucásica (Dinamarca)	O	68	5-FU	CCR (NR)	CC	-	-	-	-	-	-	-	General (1-4)	0.008	1.77 ^b (NR)	(86)
Ott (2011)	NR (Alemania)	O	144	5-FU	CG (II-III)	AC	-	-	-	-	0.001	2.60 (1.50 - 4.50)	-	-	-	-	(87)
van Huis Tanja (2013)	Caucásica (Países Bajos)	O	126	CAPE	CCR (IV)	A	0.691	-	0.904	-	0.758	-	General (≥3) Diarrea (≥3) SMP (≥3)	0.355 0.041 0.406	- - -	(88)	
Jennings (2013)	Caucásica (Reino Unido)	O	254	FPs	CCR (I-III)	CC	-	-	-	-	-	-	General (≥3) Retraso de dosis	0.727 0.600	0.75 (0.16 - 3.66) 1.32 (0.47-3.72)	(89)	
Loganayagam (2013)	Multiétnica (Reino Unido)	O	244	CAPE	CCR, ON (I-IV)	CC-	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3) D, M o NP (≥3)	<0.010 0.219	9.99 (3.84 - 27.80) 0.73 (0.42 - 1.22)	(90)	
Zhao (2014)	NR (China)	O	154	FPs	CCR (IV)	C	0.108	NR	0.472 ^c	-	-	-	-	-	-	-	(91)
Cecchin (2015)	Caucásica (Italia)	O	150	FPs	CCR (II-III)	CC	-	-	0.016 ^a	3.13 (1.23 - 7.97)	0.035 ^c	-	-	-	-	-	(92)
Liu (2016)	Asiática (China)	O	108	5-FU	CG (IV)	C	-	-	9.345	0.81 (0.53 - 1.25)	0.197	0.70 (0.40 - 1.21)	-	-	-	(93)	
Romiti (2016)	NR (Italia)	O	77	CAPE	CCR, CG, CP (III-IV)	A	-	-	-	-	-	-	General (1-2) GI (1-2) HEM (1-2)	0.590 0.770 0.330	1.23 (0.57 - 2.62) 1.13 (0.47 - 2.71) 0.58 (0.19 - 1.76)	(94)	
Roberto (2017)	Caucásica (Italia)	O	142	CAPE	CCR, CG, CP (I-III)	CC	-	-	0.720 ^a	0.81 (0.24 - 2.67)	-	-	HEM (1-4) GI (1-4) SMP (1-4) General (≥3)	0.650 0.150 0.030 ^d 0.630	1.12 (0.66 - 1.92) 0.67 (0.39 - 1.15) 2.03 (1.04 - 3.96) 0.85 (0.43 - 1.65)	(95)	
Borro (2017)	Caucásica (Italia)	O	107	FPs	CGE (III-IV)	CC	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.736	0.82 (0.08 - 8.10)	(96)	
Yousef (2018)	NR (Jordania)	O	103	FPs	CCR (II-IV)	AC	-	-	0.770 ^a	0.89 (0.42 - 1.92)	-	-	-	-	-	-	(97)

Tabla 2. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada	Genotipo / Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
MTHFR rs1801131																
Formica (2018)	NR (Italia)	O	51	FPs	CCR (II-III)	AA	0.248	0.10 (0.00 - 2.23)	-	-	-	-	-	-	-	(98)
Liu (2019)	Asiática (China)	O	322	CAPE	CCR, CG (I-IV)	CC	-	-	0.001	4.90 (1.87 - 12.78)	-	-	-	-	-	(99)
Puerta-García (2020)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (I-IV)	CC	-	-	-	-	-	-	General (≥3) GI (1-4) CV (1-4) Astenia (1-4) DERMA (1-4) RESP (1-4)	0.529 1.000 1.000 0.741 0.464 0.682	1.47 (0.34 - 5.73) 1.24 (0.31 - 6.07) NR 1.24 (0.25 - 5.12) 1.52 (0.40 - 5.79) 0.49 (0.01 - 4.13)	(100)
MTHFR rs1801133																
Sharma (2008)	NR (Australia)	O	54	CAPE	CCR (IV)	C	-	-	-	-	0.080	0.50 (0.20 - 1.10)	-	-	-	(84)
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	CC	0.410	NR	0.410	1.30 (0.70 - 1.96)	-	-	-	-	-	(85)
Kristensen (2010)	Caucásica (Dinamarca)	O	68	5-FU	CCR (NR)	CT	-	-	-	-	-	-	General (1-4)	0.030	1.38 ^b (NR)	(86)
Jennings (2012)	Multiétnico (Internacional)	MA	1816/2524	FPs	CCR	TT	0.210	1.18 ^b (0.91 - 1.54)	-	-	-	-	General (≥3)	0.240	1.24 ^b (0.87 - 1.78)	(101)
van Huis Tanja (2013)	Caucásica (Países Bajos)	O	126	CAPE	CCR (IV)	T	0.310	-	0.190	-	0.609	-	General (≥3) Diarrea (≥3) SMP (≥3)	0.574 0.154 0.079	- - -	(88)
Jennings (2013)	Caucásica (Reino Unido)	O	254	FPs	CCR (I-III)	TT	-	-	-	-	-	-	General (≥3) Retraso dosis	0.683 0.672	0.80 (0.28 - 2.33) 1.18 (0.54 - 2.59)	(89)
Loganayagam (2013)	Multiétnica (Reino Unido)	O	244	CAPE	CCR, ON (I-IV)	CC-	-	-	-	-	-	-	D, M o NP (≥3)	1.000	1.03 (0.61 - 1.71)	(90)
Zhao (2014)	NR (China)	O	154	FPs	CCR (IV)	CC	0.185	NR	0.434 ^c	-	-	-	-	-	-	(91)
Cecchin (2015)	Caucásica (Italia)	O	150	FPs	CCR (II-III)	TT	-	-	0.018 ^a	0.29 (0.10 - 0.81)	-	-	-	-	-	(92)
Romiti (2016)	NR (Italia)	O	77	CAPE	CCR, CG, CP (III-IV)	T	-	-	-	-	-	-	General (1-2) GI (1-2) HEM (1-2)	0.770 0.760 0.210	0.90 (0.47 - 1.74) 0.89 (0.42 - 1.87) 1.80 (0.71 - 4.57)	(94)

Tabla 2. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
MTHFR rs1801133																
Liu (2016)	Asiática (China)	O	108	5-FU	CG (IV)	T	-	-	0.365	1.22 (0.79 - 1.87)	0.521	1.19 (0.70 - 2.05)	-	-	-	(93)
Roberto (2017)	Caucásica (Italia)	O	142	CAPE	CCR, CG, CP (I-III)	TT	-	-	0.430 ^a	0.68 (0.26 - 1.75)	-	-	HEM (1-4) GI (1-4) SMP (1-4) General (≥3)	0.620 0.220 0.200 0.580	1.13 (0.62 - 1.85) 1.35 (0.82 - 2.23) 0.66 (0.35 - 1.24) 0.84 (0.45 - 1.56)	(95)
Meulendijks (2017)	Caucásica (países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	TT	0.799	0.90 (0.30 - 2.40)	0.040	1.70 (1.00 - 2.70)	0.041	1.70 (1.00 - 2.70)	General (≥3) HEM (≥3) SMP (≥3)	0.592 0.392 0.351	1.30 (0.50 - 3.50) 1.60 (0.60 - 4.40) 3.30 (0.30 - 41.60)	(80)
Borro (2017)	Caucásica (Italia)	O	107	FPs	CGE (III-IV)	TT	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.764	0.78 (0.24 - 2.52)	(96)
Pellicer (2017b)	NR (España)	O	319	CAPE	CCR (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	Retraso del tratamiento	0.047	0.61 (0.38 - 0.99)	(102)
Yousef (2018)	NR (Jordania)	O	103	FPs	CCR (II-IV)	TT	-	-	0.660 ^a	1.27 (0.45 - 3.58)	-	-	-	-	-	(97)
Ruzzo (2019)	Caucásica (Italia)	O	512	FPs	CCR (II-III)	T	-	-	-	-	-	-	TTH (≥3)	0.859	0.97 ^e (0.69 - 1.37)	(103)
			218*											0.174	1.39 ^e (0.86 - 2.25)	
			294**											0.110	0.66 ^e (0.40 - 1.10)	
Puerta-García (2020)	Caucásica (España)	O	194	FPs	CCR (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	RESP (1-4)	0.033 ^d	2.51 (1.10 - 6.10)	(100)

5-FU: 5-fluorouracilo. AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CG: cáncer gástrico. CGE: cáncer gastroesofágico. CP: cáncer de páncreas. CV: cardiovascular. DERMA: dermatológica. D, M o NP: diarrea, mucositis o neutropenia. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HEM: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. MA: metaanálisis. n: tamaño muestral. NR: no reportado. O: original. ON: otras neoplasias. OR: odds ratio. Ref.: referencia. RESP: respiratoria. SMP: síndrome de manos y pies. TTH: tiempo a toxicidad hematológica. a. p-valor para SLE, b. valor para RR, c. p-valor para prueba de log-rank, d. p-valor estadísticamente significativo a p < 0.001, e. valor para HR, * subgrupo mujeres, ** subgrupo hombres. -Modelo genotípico.

En relación con los estudios que han evaluado el impacto de SNPs en los genes *ERCC1/2* sobre la toxicidad del tratamiento antineoplásico con FPs, Ruzzo et al. (población caucásica; Italia; n = 218), reportaron una asociación significativa entre el genotipo *ERCC1* rs11615-CC y un menor tiempo de aparición de toxicidad neurológica (grado \geq 2) en el grupo de pacientes mujeres con CCR ($p = 0.003$; HR = 2.53; IC95% = 1.37 - 4.66; T vs. CC) (103). No obstante, diversos estudios no han encontrado asociación entre este SNP y la aparición de toxicidad en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal tratados con FPs ($p > 0.050$) (80,107,108). Los estudios que han evaluado el impacto del SNP *ERCC1* rs3212986 sobre la seguridad de la terapia de FPs no han reportado resultados significativos (80,112). En cuanto al SNP *ERCC2* rs13181, el estudio de Ruzzo et al. (población caucásica; Italia; n = 218) reportó que las mujeres portadoras del alelo *ERCC2* rs13181-C presentaban un tiempo menor de aparición de toxicidad neurológica ($p = 0.039$; HR = 0.47; IC95% = 0.23 - 0.96; AA vs. C) (103). Por el contrario, otros estudios en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal tratados con FPs, no hallaron asociaciones significativas entre este SNP y la toxicidad ($p > 0.050$) (80,108,114). Por último, el SNP *ERCC2* rs1799793 ha sido asociado con una reducción del tiempo para alcanzar efectos adversos hematológicos severos a FPs en hombres con CCR ($p = 0.009$; GG vs. A) (103). Sin embargo, la mayoría de los estudios que han evaluado la asociación de este SNP con el riesgo de toxicidad severa en pacientes con neoplasias gastrointestinales tratados con FPs, no han reportado hallazgos significativos (80,108).

En cuanto a los estudios que han evaluado la influencia de SNPs en los genes *ERCC1/2* sobre la efectividad del tratamiento basado en FPs, Sebio et al. (población caucásica; España; n = 84), reportaron una asociación significativa del SNP *ERCC1* rs11615 con una peor respuesta al tratamiento neoadyuvante de capecitabina/RT en pacientes con CCR ($p = 0.023$; CC vs. TC/TT) (109). En consonancia con estos resultados los estudios de Giovannetti et al (población caucásica; Italia; n = 90) y de Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185) han reportado una asociación significativa entre la presencia del alelo *ERCC1* rs11615-C y menores tiempos de SG ($p = 0.044$; HR = 11.80; IC95% = 10.40 - 13.40; TT vs. C y, $p = 0.047$; HR = 1.70; IC95% = 1.00 - 3.10; T vs. CC, respectivamente) (80,108). En contraste, otros estudios realizados en pacientes con cánceres de origen gastrointestinal no encontraron asociación significativa entre el SNP *ERCC1* rs11615-C y la efectividad de la terapia basada en FPs (85,106,110,111). Por otra parte, Rumiato et al. (población NR; Italia; n = 63) hallaron una asociación significativa entre el alelo *ERCC1* rs3212986-T y una mejor SG en pacientes con cáncer esofágico ($p = 0.008$; HR = 0.38; IC95% = 0.20 - 0.73; GG vs. T) (111). Contrariamente, Sebio et. al (población caucásica; España; n = 84) reportaron que los pacientes portadores del alelo *ERCC1* rs3212986-T

presentaban una peor respuesta a la terapia neoadyuvante de capecitabina ($p = 0.009$; OR = 0.24; IC95% = 0.05 - 0.73, GG vs. GT vs. TT) (109). El resto de estudios que evaluaron la influencia de este SNP sobre la efectividad de la terapia de FPs en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal, no hallaron asociaciones significativas (80,98,112). En cuanto al SNP *ERCC2* rs13181, el estudio de Giovannetti et al. (población caucásica; Italia; $n = 121$) reveló asociación significativa entre el alelo *ERCC2* rs13181-A y menores tiempos de SLP y SG en pacientes con cáncer de páncreas en tratamiento con capecitabina ($p = 0.045$; HR = 9.60; IC95% = 8.60 - 10.60, y $p = 0.009$; HR = 13.30; IC95% = 10.90 - 15.70; ambos para CC vs. A) (108). En concordancia con los resultados anteriores, el estudio de Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; $n = 185$) reportó una asociación significativa entre el genotipo *ERCC2* rs13181-CC y una mejor respuesta a la terapia de FPs en pacientes con cáncer gástrico ($p = 0.031$; OR = 3.30; IC95% = 1.10 - 9.80; A vs. CC), aunque no hallaron correlación significativa con las variables SLP y SG (80). Otros estudios que han investigado el impacto de la variante *ERCC2* rs13181 sobre la efectividad del tratamiento con FPs en neoplasias gastrointestinales no han reportado resultados significativos (85,93,106,109–111,113). Por su parte, Giovannetti et al. (población caucásica; Italia; $n = 90$), hallaron una asociación significativa entre el alelo *ERCC2* rs1799793-A y una disminución del tiempo de SG en pacientes con cáncer de páncreas ($p = 0.008$; HR = 11.20; IC95% = 9.90 - 12.60; GG vs. A) (108). De forma similar Liu et al. (población asiática; China; $n = 108$) hallaron que los pacientes portadores del genotipo *ERCC2* rs1799793-GA presentaban menores SLP ($p = 0.034$; HR = 2.08; IC95% = 1.06 - 4.08; GG vs. GA) (93). Por el contrario, estudios realizados en pacientes con neoplasias gastrointestinales en tratamiento con FPs, no han reportado asociaciones significativas entre el SNP *ERCC2* rs1799793 y las variables de efectividad respuesta, SLP o SG (80,85,106,111). Por último, el estudio de Boige et al. (población caucásica; Francia; $n = 316$) ha sido el único estudio evaluando la influencia del SNP *ERCC2* rs1799787 sobre los resultados de la terapia de capecitabina en pacientes con CCR. En este estudio se reportó una correlación significativa entre el alelo *ERCC2* rs1799787-T y una disminución en la respuesta al tratamiento neoadyuvante ($p = 0.027$; OR = 0.55; IC95% = 0.33 - 0.93; CC vs. CT/TT) (104).

Tabla 3. Evidencia del impacto de SNPs en *ERCC1* y *ERCC2* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
ERCC1 rs11615																
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	TT	0.290	NR	0.310	1.12 (0.90 - 3.27)	-	-	-	-	-	(85)
Pacetti (2009)	Caucásica (Italia)	O	33	CAPE	CB (NR)	CC--	0.140	NR	-	-	-	-	-	-	-	(106)
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	CC	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3) Neutropenia (≥4) Vómitos (≥3) Parestesia (≥3) NF (≥3)	0.800 0.050 0.290 0.900 0.020 ^c	NR NR NR NR NR	(107)
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	121	CAPE	CP (III-IV)	C	-	-	0.149	9.00 (7.10 - 10.80)	0.044	11.80 (10.40 - 13.40)	General (≥3)	0.426	NR	(108)
Rumiato (2013)	NR (Italia)	O	63	5-FU	CE (I-IV)	C	0.300	NR	-	-	0.160	0.62 (0.31 - 1.21)	-	-	-	(111)
Sebio (2014)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (II-III)	TC	0.023	0.44 (0.13 - 1.32)	-	-	-	-	-	-	-	(109)
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	CC	0.709	1.20 (0.40 - 3.30)	0.650	1.10 (0.70 - 1.90)	0.047	1.70 (1.00 - 3.10)	General (≥3) HEM (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.617 0.493 0.583 0.656	1.30 (0.50 - 3.30) 0.70 (0.20 - 2.20) 1.40 (0.40 - 4.70) 0.60 (0.10 - 5.70)	(80)
Ruzzo (2019)	Caucásica (Italia)	O	512 218* 294**	FPs	CCR (II-III)	CC	-	-	-	-	-	-	TTN (≥2)	0.182 0.003 0.564	1.34 ^b (0.87 - 2.06) 2.53 ^b (1.37 - 4.66) 0.83 ^b (0.45 - 1.55)	(103)
Varma (2020)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	C	0.300	0.50 (0.10 - 2.00)	-	-	-	-	-	-	-	(110)
ERCC1 rs3212986																
Rumiato (2013)	NR (Italia)	O	63	5-FU	CE (I-IV)	T	0.290	NR	-	-	0.045 ^a	-	-	-	-	(111)
											0.008	0.38 (0.20 - 0.73)				
Sebio (2014)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (II-III)	TT-	0.009	0.24 (0.05 - 0.73)	-	-	-	-	-	-	-	(109)

Tabla 3. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	P-valor	OR (IC95%)	
ERCC1 rs3212986																
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	T	0.574	1.20 (0.60 - 2.30)	0.751	0.90 (0.70 - 1.30)	0.703	1.10 (0.80 - 1.50)	General (≥3) HEM (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.692 0.722 0.677 0.242	1.10 (0.60 - 2.10) 1.10 (0.60 - 2.30) 1.20 (0.50 - 3.00) 0.40 (0.10 - 2.00)	(80)
Formica (2018)	NR (Italia)	O	51	FPs	CCR (II-III)	TT	0.454	0.26 (0.00 - 8.71)	-	-	-	-	-	-	-	(98)
Patel (2021)	Caucásica (EE. UU)	O	166	5-FU	CG (NR)	TT-	-	-	0.360	0.87 (0.65 - 1.17)	0.150	0.80 (0.59 - 1.08)	Neutropenia (≥3) Leucopenia (≥3)	0.360 0.220	0.79 (0.48 - 1.30) 0.73 (0.44 - 1.21)	(112)
ERCC2 rs13181																
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	CC	0.070	NR	0.210	1.39 (0.90 - 4.17)	-	-	-	-	-	(85)
Pacetti (2009)	Caucásica (Italia)	O	33	CAPE	CB (NR)	CC--	0.730	NR	-	-	-	-	-	-	-	(106)
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	121	CAPE	CP (III-IV)	A	-	-	0.045	9.60 (8.60 - 10.60)	0.003	13.30 (10.90 - 15.70)	General (≥3)	0.834	NR	(108)
Rumiato (2013)	NR (Italia)	O	63	5-FU	CE (I-IV)	C	0.210	NR	-	-	0.660	0.71 (0.36 - 1.41)	-	-	-	(111)
Lai (2013)	NR (Taiwan)	O	491	5-FU	CCR (II-IV)	CC	-	-	-	-	0.141	2.38 (0.75 - 7.53)	-	-	-	(113)
Sebio (2014)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (II-III)	AC	0.755	0.78 (0.25, - 2.36)	-	-	-	-	-	-	-	(109)
Liu (2016)	Asiática (China)	O	108	5-FU	CG (IV)	C	-	-	0.092	1.67 (0.92 - 3.04)	0.808	1.12 (0.44- 2.88)	-	-	-	(93)
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	CC	0.031	3.30 (1.10 - 9.80)	0.284	0.80 (0.50 - 1.30)	0.974	1.00 (0.60 - 1.70)	General (≥3) HEM (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.247 0.165 0.569 0.995	1.70 (0.70 - 4.50) 2.10 (0.70 - 5.80) 0.60 (0.10 - 3.10) 1.00 (0.10 - 9.30)	(80)
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	C	-	-	-	-	-	-	NP (1-4)	0.082	1.30 (1.00 - 1.60)	(114)
Ruzzo (2019)	Caucásica (Italia)	O	512	FPs	CCR (II-III)	C	-	-	-	-	-	-	TTG (≥2)	0.462	0.82 ^b (0.48 - 1.40)	(103)
			218*											0.039	0.47 ^b (0.23 - 0.96)	
			294**											0.293	1.61 ^b (0.66 - 3.90)	
Varma (2020)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	AA	0.500	0.80 (0.10 - 4.00)	-	-	-	-	-	-	-	(110)

Tabla 3. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
ERCC2 rs1799793																
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	AA	0.440	NR	0.320	1.22 (0.73 - 2.21)	-	-	-	-	-	(85)
Pacetti (2009)	Caucásica (Italia)	O	33	CAPE	CB (NR)	AA--	0.600	NR	-	-	-	-	-	-	-	(106)
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	121/90	CAPE	CP (III-IV)	A	-	-	0.080	8.20 (7.00 - 9.30)	0.008	11.20 (9.90 - 12.60)	General (≥3)	0.914	NR	(108)
Rumiato (2013)	NR (Italia)	O	63	5-FU	CE (I-IV)	A	0.780	NR	-	-	0.870	0.93 (0.46 - 2.06)	-	-	-	(111)
Liu (2016)	Asiática (China)	O	108	5-FU	CG (IV)	GA	-	-	0.034	2.08 (1.06 - 4.08)	0.090	2.12 (0.89 - 5.08)	-	-	-	(93)
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	A	0.905	1.00 (0.60 - 1.90)	0.895	1.00 (0.70 - 1.40)	0.564	1.10 (0.80 - 1.40)	General (≥3) HEMA (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.260 0.511 0.136 0.055	1.40 (0.80 - 2.60) 13.00 (0.60 - 2.50) 2.10 (0.80 - 5.60) 0.20 (0.00 - 1.00)	(80)
Ruzzo (2019)	Caucásica (Italia)	O	512 218* 294**	FPs	CCR (II-III)	A	-	-	-	-	-	-	TTH (≥3)	0.261 0.222 0.009	1.21 ^b (0.87 - 1.69) 0.76 ^b (0.50 - 1.18) 2.06 ^b (1.20 - 3.55)	(103)
ERCC2 rs1799787																
Boige (2019)	Caucásica (Francia)	O	316	CAPE	CCR (II-III)	T	0.027	0.55 (0.33 - 0.93)	-	-	-	-	-	-	-	(104)

5-FU: 5-fluorouracilo. AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CE: cáncer de esófago. CG: cáncer gástrico. CP: cáncer de páncreas. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HEM: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NF: neutropenia febril. NR: no reportado. NP: neuropatía periférica. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia. SMP: síndrome de manos y pies. TTG: tiempo a toxicidad. TTH: tiempo a toxicidad hematológica. TTN: tiempo a toxicidad neurológica.

a. p-valor de logrank. b. valor de HR. c. p-valor significativo < 0.010. *subgrupo mujeres. **subgrupo hombres. - Modelo aditivo. -- Modelo genotípico.

1.2.5.1.4 XRCC

Los genes *XRCC* comprenden una gran variedad de genes reparadores del ADN que presentan diferentes vías de recuperación de daños del material genético (115). *XRCC1* (19q13.31) es uno de los genes más importantes de la vía de reparación de escisión de bases. La proteína codificada por este gen interactúa con la ADN polimerasa y la ADN ligasa III en respuesta al daño de una hebra de ADN causado por la interacción con radiaciones ionizantes, intermediarios reactivos del oxígeno y agentes alquilantes (116). El gen *XRCC3* (14q32.33) es un miembro de la familia de genes de reparación del ADN Rad51 encargado de reparar roturas de doble hebra del ADN (117). Diversos estudios han evaluado el efecto de los SNPs *XRCC1* rs25487 (c.1196A>G; p.Gln399Arg; *Missense*) y *XRCC3* rs861539 (c.722C>T; p.Thr241Met; *Missense*) sobre la toxicidad y efectividad de la terapia con FPs (**Tabla 4**) (85,87,93,98,100,106–108,112–114)

A pesar de que numerosos estudios han evaluado el impacto del SNP *XRCC1* rs25487 sobre la seguridad de la terapia de FPs, ninguno de los estudios revisados reportó una asociación significativa con la aparición de toxicidad general, gastrointestinal, hematológica o neurológica en pacientes con neoplasias gastroentéricas (100,107,108,112).

Con respecto al estudio de la influencia de SNPs en *XRCC1* y *XRCC3* sobre la efectividad de la terapia de FPs, Giovannetti et al. (población caucásica; Italia; n = 118) reportaron una asociación significativa entre el alelo *XRCC1* rs25487-A y una menor SG ($p = 0.036$; HR = 11.80; IC95% = 9.00 - 13.40; GG vs. A) (108). A su vez, Liu et al. (población asiática; China; n = 108) reportaron que los pacientes con cáncer gástrico portadores del genotipo *XRCC1* rs25487-AA presentaban menores SG y SLE ($p = 0.041$; HR = 2.37; IC95% = 1.04 - 5.41 y, $p = 0.001$; HR = 3.20; IC95% = 1.60 - 6.37, respectivamente, ambos para G vs. AA) (93). Resultados similares fueron reportados por Formica et al. (población NR; Italia; n = 51) y Madi et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 2183) quienes observaron una asociación significativa entre el genotipo *XRCC1* rs25487-GG y una mejor respuesta a la terapia de FPs en pacientes con CCR ($p < 0.050$; A vs. GG) (98,114). Es importante señalar que la asociación informada en el estudio de Madi et al. perdió significancia después de aplicar la corrección de Bonferroni. En contraposición con los hallazgos mencionados anteriormente, Pacetti et al. (población caucásica; Italia; n = 33), reportaron que los pacientes con cáncer biliar portadores del genotipo *XRCC1* rs25487-GG presentaban una menor SG ($p = 0.013$; A vs. GG) (106). Otros estudios que han evaluado este SNP no reportaron asociaciones relevantes (85,112,113). La evidencia con respecto al SNP *XRCC3* rs861539 también es contradictoria (85,87,113). Mientras que Ruzzo et al. (población caucásica; Italia; n = 146)

reportaron que el genotipo *XRCC3* rs861539-CC se asociaba de forma significativa con una menor SLP en pacientes con CCR tratados con 5-FU + cisplatino neoadyuvante ($p = 0.010$; HR = 1.99; IC95% = 1.17 - 3.80; T vs. CC) (85), Ott et al. (población NR; Alemania; $n = 114$) y Lai et al. (población NR; Taiwan; $n = 491$) no observaron asociación significativa entre el genotipo *XRCC3* rs861539-CT y la SG en pacientes con cáncer gastrointestinal tratados con regímenes terapéuticos de 5-FU ($p = 0.050$; CC/TT vs. CT y, $p = 0.850$; HR = 1.05; IC95% = 0.62 - 1.78; CC vs. CT, respectivamente) (113)

1.2.5.2 Genes involucrados en la farmacocinética de capecitabina

Los genes que han sido objeto de mayor investigación en relación con la PK de capecitabina son los genes Carboxilesterasa (*CES1/2*), Citidina deaminasa (*CDA*), Timidilato fosforilasa (*TYMP*), *DPYD*, Uridina monofosfato sintasa (*UMPS*), beta-ureidopropionasa 1 (*UPB1*), *ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1* (*ABCB1*), *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-C-Member-4* (*ABCC4*), *ATP-Binding-Cassette-Subfamily-G-Member-2* (*ABCG2*) y, *Solute-Carrier-Family-22-Member-7* (*SLC22A7*) (Figura 16).

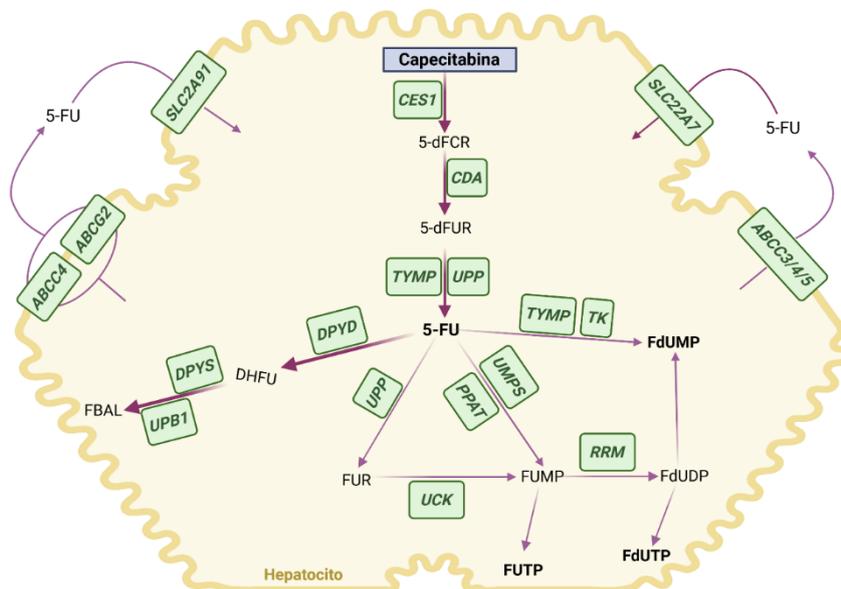


Figura 16. Genes involucrados en la farmacocinética de capecitabina
Creado con BioRender.com

Tabla 4. Evidencia del impacto de SNPs en *XRCC1* y *XRCC3* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo / Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
XRCC1 rs25487																
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	AA	0.360	NR	0.710	1.13 (0.47 - 2.60)	-	-	-	-	-	(85)
Pacetti (2009)	Caucásica (Italia)	O	33	CAPE	CB (NR)	GG	0.310	NR	-	-	0.013 ^a	-	-	-	-	(106)
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	GG	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3) Neutropenia (≥4) Vómitos (≥3) Parestesia (≥3) NF (≥3)	0.980 1.000 0.990 0.260 0.460	NR NR NR NR NR	(107)
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	118/86	CAPE	CP (III-IV)	A	-	-	0.079	8.00 (6.40 - 9.50)	0.036	11.80 (9.00 - 13.40)	General (≥3)	0.834	NR	(108)
Lai (2013)	NR (Taiwán)	O	491	5-FU	CCR (II-IV)	AA	-	-	-	-	0.827	1.06 (0.63 - 1.79)	-	-	-	(113)
Liu (2016)	Asiática (China)	O	108	5-FU	CG (IV)	AA	-	-	0.001	3.20 (1.60 - 6.37)	0.041	2.37 (1.04 - 5.41)	-	-	-	(93)
Formica (2018)	NR (Italia)	O	51	FPs	CCR (II-III)	GG	0.049	25.81 (1.01 - 653.84)	-	-	-	-	-	-	-	(98)
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	GG	0.003	0.70 (0.50 - 0.90)	-	-	-	-	-	-	-	(114)
Puerta-García (2020)	Caucásica (España)	O	86	FPs	CCR (I-IV)	GG	-	-	-	-	-	-	GI (1-4)	0.005 ^c	3.03 (1.47 - 7.01)	(100)
Patel (2021)	Caucásica (EE. UU)	O	166	5-FU	CG (NR)	AA-	-	-	0.100	0.80 (0.61 - 1.05)	0.140	0.81 (0.62 - 1.07)	Neutropenia (≥3) Leucopenia (≥3)	0.650 0.410	1.11 (0.72 - 1.70) 1.22 (0.77 - 1.94)	(112)
XRCC3 rs861539																
Ruzzo (2008)	Caucásica (Italia)	O	146	5-FU	CCR (III-IV)	CC	0.070	NR	0.010	1.99 (1.17 - 3.80)	-	-	-	-	-	(85)
Ott (2011)	NR (Alemania)	O	114	5-FU	CE (II-III)	TT--	-	-	-	-	>0.050	NR	-	-	-	(87)
Lai (2013)	NR (Taiwán)	O	491	5-FU	CCR (II-IV)	CT	-	-	-	-	0.850	1.05 (0.62 - 1.78)	-	-	-	(113)

5-FU: 5-fluorouracilo. CAPE: capecitabina. CB: cáncer biliar. CCR: cáncer colorrectal. CE: cáncer de esófago. CG: cáncer gástrico. CP: cáncer de páncreas. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NF: neutropenia febril. NR: no reportado. O: original. OR: odds ratio. a. p-valor de logrank. b. valor de HR. c. p-valor significativo < 0.005- Modelo aditivo. -- Modelo genotípico.

1.2.5.2.1 Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina

1.2.5.2.1.1 CES

La familia de genes *CES* se encuentra en el cromosoma 16 (16q12.2-22.1) y codifica enzimas de la familia α/β -hidrolasa (*CES1* y *CES2*). Tanto *CES1* como *CES2* desempeñan roles cruciales en el metabolismo de varios ésteres xenobióticos, incluyendo muchos fármacos (como oseltamivir, clopidogrel, irinotecán y capecitabina) y sustancias tóxicas ambientales, como los piretroides (118). Las enzimas *CES* actúan como el primer paso en la vía de bioactivación de la capecitabina a 5-FU (36). La enzima *CES1* se encuentra en niveles abundantes en el hígado y los adipocitos, y en menor nivel en riñones, monocitos, pulmones, intestino, testículos, corazón y macrófagos. Por otro lado, la enzima *CES2* se expresa principalmente en el intestino delgado y el colon, aunque también se observa en el riñón, hígado, corazón, cerebro y los testículos (118). El gen *CES1* (14 exones) se encuentra en proximidad al pseudogen altamente homólogo *CES1P1* (6 exones) (119). *CES1P1VAR* es una variante funcional de *CES1P1*, que es idéntica a *CES1* excepto por una diferencia de 5 nucleótidos en el exón 1, y codifica la misma proteína que el gen *CES1* (120,121). Estudios sugieren que *CES1P1* podría tener un impacto regulador, al afectar los niveles de expresión génica de *CES1* y, en consecuencia, influir en el metabolismo de sus sustratos. Sin embargo, los hallazgos con respecto a esta afirmación son contradictorios (122–124). Hasta el momento, los SNPs en los genes *CES* que han sido estudiados en cuanto a su impacto sobre los resultados de la terapia de FPs son *CES1* rs2244613 (g.55810697G>T; *Intron*), *CES1* rs71647871 (c.431G>A; p.Gly143Glu; *Missense*), *CES1P1* rs7187684 (g.55761039T>C; *Intron*), *CES1P1* rs11861118 (g.55759367A>G; *2KB upstream*) y *CES2* rs11075646 (c.-363C>G; 5'UTR) (**Tabla 5**) (125–129).

Dos estudios han evaluado la relación entre SNPs en los genes *CES* y la toxicidad de la terapia de capecitabina (125,126). Un estudio realizado por de With et al. (población NR; Países Bajos; n = 446) en pacientes con neoplasias sólidas tratados con capecitabina, reportó asociación del alelo *CES1* rs2244613-T con un aumento del riesgo de toxicidad general (p = 0.033; OR = 1.60; IC95% = 1.03 - 2.48; GG vs. T), diarrea (p = 0.049; OR = 1.54; IC95% = 1.00 - 2.39; GG vs. T) y SMP (grado ≥ 2) (p = 0.027; OR = 1.88; IC95% = 1.07 - 3.31; GG vs. T) (125). Por el contrario, Hamzic et al. (población caucásica; Suiza; n = 144) reportaron en pacientes con neoplasias sólidas tratados con regímenes con capecitabina, que el alelo *CES1* rs2244613-G se asociaba con un riesgo incrementado de toxicidad general severa (p = 0.013; OR = 6.40; IC95% = 1.48 - 27.70; T vs. G) (126). Los autores también estudiaron la influencia de los SNPs *CES1* rs71647871, *CES1P1* rs7187684 y *CES1P1* rs11861118 sobre la toxicidad de la terapia basada en capecitabina,

observando que los alelos *CES1P1* rs7187684-T ($p = 0.012$; OR = 6.51; IC95% = 1.51 - 28.00; C vs. T) y *CES1P1* rs11861118-G ($p = 0.012$; OR = 6.48; IC95% = 1.50 - 28.00; A vs. G) también se asociaban de forma significativa con un mayor riesgo de toxicidad general severa (126). En cuanto al SNP *CES2* rs11075646, de With et al. (población NR; Países Bajos; $n = 446$) reportaron una asociación significativa entre el alelo *CES2* rs11075646-G y un riesgo disminuido de SMP ($p = 0.005$; OR = 0.43; IC95% = 0.24 - 0.77; CC vs. G) (125). Sin embargo, en el estudio realizado por Caronia et al. (población caucásica; España; $n = 130$) no se reportó una correlación significativa entre el alelo *CES2* rs11075646-G y un riesgo incrementado de SMP severo ($p = 0.475$; OR = 1.32; IC95% = 0.62 - 2.85; CC vs. G) (129).

La influencia de SNPs en los genes *CES* en la respuesta al tratamiento de FPs también ha sido evaluada en estudios previos (127,128). Liu et al. (población asiática; China; $n = 338$), reportaron una asociación significativa entre el genotipo *CES1* rs2244613-TT y una menor SLP en pacientes con neoplasias gastrointestinales tratados con FPs ($p_{\text{Log-rank}} = 0.009$; G vs TT). En este estudio, también se encontró una asociación entre el genotipo *CES1P1* rs7187684-CC y una disminución en la SLE ($p_{\text{Log-rank}} = 0.011$; T vs. CC) (127). Por otro lado, Ribelles et al. (población caucásica; España; $n = 123$), reportaron que el alelo *CES2* rs11075646-G se relacionaba con un aumento en el tiempo libre de progresión en pacientes con CCR y cáncer de mama tratados con capecitabina en monoterapia ($p_{\text{Log-rank}} = 0.014$; CC vs. G) (128).

1.2.5.2.1.2 CDA

CDA es una enzima sintetizada en el hígado responsable de la desaminación de varios medicamentos, incluyendo análogos de nucleósidos ampliamente utilizados en oncología (130). En el contexto de la capecitabina, CDA participa en el segundo paso (y limitante de velocidad de reacción) de su vía de bioactivación (36,130). El gen *CDA*, situado en el cromosoma 1 (1p36.12), es altamente polimórfico, y las relaciones entre los genotipos y fenotipos no están completamente claras (130–132). La influencia de SNPs en el gen *CDA* sobre los resultados de la terapia basada en FPs se ha investigado en varios tipos de neoplasias. Dentro de los SNPs más estudiados destacan: *CDA* rs532545 (g.20915172C>T; 2KB upstream), *CDA* rs602950 (c.-92A>G; 2KB upstream), *CDA* rs2072671 (c.79A>C; p.Lys27Gln, Missense) y *CDA* rs1048977 (c.435C>T; p.Thr145Thr; Synonymous) (Tabla 6) (76,79,80,89,90,99,108,125,126,129).

Tabla 5. Evidencia del impacto de SNPs en *CES1*, *CES1P1* y *CES2* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
CES1 rs2244613																	
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	o	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	G	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	0.013 0.505 0.936	6.40 (1.48 - 27.70) 2.16 (0.22 - 21.00) 1.09 (0.12 - 9.69)	(126)
Liu (2021)	Asiática (China)	o	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	TT T	-	-	0.009 ^a 0.479	- 1.16 (0.76 - 1.75)	-	-	-	-	-	-	(127)
de With (2023)	NR (Países Bajos)	O	446	CAPE	CCR, CE, CG, ON (NR)	T	-	-	-	-	-	-	General (1-4) Diarrea (1-4) SMP (≥2)	0.033 0.049 0.027	1.60 (1.03 - 2.48) 1.54 (1.00 - 2.39) 1.88 (1.07 - 3.31)	(125)	
CES1 rs71647871																	
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	O	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	A	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	0.271 0.798 0.541	0.43 (0.09 - 1.94) 0.00 (0.00 - >99.9) 0.51 (0.06 - 4.31)	(126)	
CES1P1 rs7187684																	
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	O	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	T	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	0.012 0.501 0.929	6.51 (1.51 - 28.00) 2.18 (0.23 - 21.10) 1.10 (0.12 - 9.78)	(126)	
Liu (2021)	Asiática (China)	O	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	CC T	-	-	0.011 ^a 0.880	- 0.96 (0.61 - 1.51)	-	-	-	-	-	-	(127)
CES1P1 rs11861118																	
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	O	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	0.012 0.505 0.929	6.48 (1.50 - 28.00) 2.16 (0.22 - 20.90) 1.10 (0.12 - 9.78)	(126)	
Liu (2021)	Asiática (China)	O	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	G	-	-	0.661	1.09 (0.73 - 1.62)	-	-	-	-	-	-	(127)
CES2 rs11075646																	
Caronia (2011)	Caucásica (España)	O	130	CAPE	CCR, CM (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	0.475	1.32 (0.62 - 2.85)	(129)	
Ribelles (2008)	Caucásica (España)	O	123	CAPE	CCR, CM (NR)	G	0.015	NR	0.014 ^{a*}	-	-	-	-	-	-	-	(128)
de With (2023)	NR (Países Bajos)	O	446	CAPE	CCR, CE, CG, ON (NR)	G	-	-	-	-	-	-	SMP (1-4)	0.005	0.43 (0.24 - 0.77)	(125)	

CAPE: capecitabina. CB: cáncer biliar. CCR: cáncer colorrectal. CP: cáncer de páncreas. CE: cáncer de esófago. CG: cáncer gástrico. CM: cáncer de mama. FPs: fluoropirimidinas. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NR: no reportado. O: original. ON: otras neoplasias. OR: odds ratio. Ref.: referencia. SMP: síndrome de manos y pies. a. p-valor log-rank. * p-valor para tiempo libre de progresión.

Los SNPs *CDA* rs532545 y *CDA* rs602950, ubicados en la región 5'UTR-polimórfica del gen, abarcan posibles sitios de unión a factores de transcripción, por lo que se consideran variantes potencialmente reguladoras. A su vez, se han asociado con un aumento de la actividad de *CDA* con citidina como sustrato (130,134,135). La variante *CDA* rs2072671 se ha asociado con un incremento de la actividad enzimática en sustratos como citidina, gemcitabina y citarabina (130,137–139). Por otro lado, los estudios que han investigado el impacto del SNP *CDA* rs1048977 sobre la actividad enzimática de *CDA* frente a sustratos como citidina y citarabina han arrojado resultados inconclusos (130,137).

Con respecto a la influencia de SNPs en *CDA* sobre la toxicidad a la terapia basada en capecitabina, en el estudio de Caronia et al. (población caucásica; España; n = 130), el alelo *CDA* rs532545-T se asoció con un riesgo incrementado de SMP severo ($p = 0.039$; OR = 2.02; IC95% = 1.02 - 3.99; C vs. T) en pacientes con CCR y cáncer de mama tratados con capecitabina (129). A su vez, en el estudio de Hamzic et al. (población caucásica; Suiza; n = 144) y en el estudio de Loganayagam et al. (población multiétnica; Reino Unido; n = 244) se reportó asociación de este alelo con un incremento del riesgo de diarrea ($p = 0.017$; OR = 4.30; IC95% = 1.30 - 14.20; C vs. T y, $p = 0.008$; OR = 2.30 ; IV95% = 1.30 - 4.29; CC vs. T) en pacientes con neoplasias sólidas tratados con regímenes con capecitabina (90,126). Por el contrario, Liu et al. (población asiática; China; n = 322) reportaron una asociación significativa entre el genotipo *CDA* rs532545-TT y un menor riesgo de toxicidad hematológica ($p = 0.039$; OR = 0.20; IC95% = 0.04 - 0.92; CT/CC vs. TT) y hepatotoxicidad ($p = 0.035$; OR = 0.20; IC95% = 0.04 - 0.89; CT/CC vs. TT) en pacientes con neoplasias de origen gastrointestinal (99). Con respecto al SNP *CDA* rs602950 y su relación con la toxicidad al tratamiento de capecitabina, el alelo *CDA* rs602950-G se ha asociado con un riesgo aumentado de aparición de diarrea ($p < 0.05$) en cohortes multiétnicas con neoplasias sólidas ($p = 0.005$; OR = 2.30; IC95% = 1.30 - 4.20 y, $p = 0.015$; OR = 4.40; IC95% = 1.34 -14.50, respectivamente, ambos para AA vs. G) (90,126). En cuanto al SNP *CDA* rs2072671, García-González et al. (población NR; España; n = 239) observaron que el genotipo *CDA* rs2072671-AA se asociaba con un mayor riesgo de toxicidad general severa en pacientes con CCR tratados con regímenes terapéuticos basados en capecitabina ($p = 0.029$; OR = 1.84; IC95% = 1.06 - 3.18; AC/CC vs. AA) (79). En consonancia con estos resultados, Pellicer et al. (población caucásica; España; n = 301) encontraron un efecto protector del alelo C de este SNP frente a la toxicidad general severa en pacientes con CCR bajo tratamiento con regímenes de capecitabina ($p = 0.007$; OR = 0.5; IC95% = 0.30 - 0.83; AA vs. AC/CC). En este estudio también se reportó una asociación significativa entre el alelo *CDA* rs2072671-C y un menor riesgo de SMP severo ($p = 0.008$; OR = 0.27; IC95% = 0.10 - 0.71; AA vs. AC/CC) (76). Sin embargo, existen otros estudios realizados en

pacientes con neoplasias de origen gastrointestinal que no han encontrado asociación entre el SNP *CDA* rs2072671 y la toxicidad a la terapia de FPs ($p > 0.050$) (80,89,90,125,129). En relación con el SNP *CDA* rs1048977, Pellicer et al. (población caucásica; España; $n = 301$) observaron que el alelo *CDA* rs1048977-T se asoció con una mayor probabilidad de aparición de hiperbilirrubinemia grave ($p = 0.044$; OR = 8.62; IC95% = 1.05–70.24; CC vs. CT/TT) en pacientes con CCR tratados con regímenes terapéuticos que contenían capecitabina (76).

En lo que respecta a la influencia de los SNPs en el gen *CDA* en la efectividad de la terapia antineoplásica con capecitabina, la evidencia es limitada y, en ocasiones, contradictoria (99,108). En el estudio de Liu et al. (población asiática; China; $n = 322$), se reportó que los alelos *CDA* rs532545-C ($p < 0.001$; HR = 0.09; IC95% = 0.02 - 0.35; TT vs. C) y *CDA* rs602950-A ($p < 0.001$; HR = 0.09; IC95% = 0.02 - 0.35; G vs. A) se asociaron con mejores perfiles de SLP en pacientes con neoplasias gastrointestinales. A su vez, este estudio reportó asociación del genotipo *CDA* rs2072671-CC con menores SLP ($p = 0.001$; HR = 8.67; IC95% = 2.35 - 31.88; A vs. CC) (99). Por el contrario, el estudio de Giovannetti et al. (población caucásica; Italia; $n = 121$), no encontró asociación entre el alelo *CDA* rs2072671-C y la SG o SLP en pacientes con cáncer pancreático ($p > 0.050$; AA vs. C) (108). El estudio de Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; $n = 185$) en pacientes con cáncer gástrico en tratamiento con FPs, tampoco reportó asociación significativa entre el SNP *CDA* rs2072671 y la respuesta, SG y SLP ($p > 0.050$) (80)

1.2.5.2.1.3 TYMP

El gen *TYMP*, localizado en el cromosoma 22 (22q13.33) y compuesto por 10 exones, codifica a la enzima TP (133,134). Además de formar parte de la vía de bioactivación y metabolismo de capecitabina, se ha señalado que la enzima TP presenta un rol en la tumorigénesis, favoreciendo los procesos de angiogénesis y metástasis tumoral, al compartir similitud estructural con el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (135,136). La variante *TYMP* rs11479 (c.1412C>T; p.Ser471Leu; *Missense*) es el SNP más estudiado del gen *TYMP* con relación a su impacto sobre la expresión génica y los resultados de la terapia basada en capecitabina (**Tabla 7**) (80,89,129,137,138). Esta variante resulta en una sustitución aminoacídica que ocurre fuera del dominio C-terminal de la proteína, una posición en la que serina no se encuentra ampliamente conservada en los mamíferos. La consecuencia funcional y la significancia clínica de este SNP sobre la actividad de TP permanece sin aclaración (89). En lo que respecta al efecto de esta variante en la expresión genética, investigaciones previas han descrito que los portadores del alelo *TYMP* rs11479-T presentan mayores niveles de expresión génica y de mRNA de *TYMP* en comparación con los portadores del alelo C (137,138).

Tabla 6. Evidencia del impacto de SNPs en CDA sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotip o/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
CDA rs532545																
Caronia (2011)	Caucásica (España)	O	130	CAPE	CCR, CM (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	0.039	2.02 (1.02 - 3.99)	(129)
Loganayagam (2013)	Multiétnica (Reino Unido)	O	244	CAPE	CCR, ON (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	Diarrea (2 - 4) D, M o NP (≥3)	0.008 0.135	2.30 (1.30 - 4.20) 1.52 (0.92 - 2.54)	(90)
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	O	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	T	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	0.906 0.232 0.017	0.96 (0.47 - 1.95) 0.52 (0.17 - 1.53) 4.30 (1.30 - 14.20)	(126)
Liu (2019)	Asiática (China)	O	322	CAPE	CCR, CG (I-IV)	TT	-	-	-	-	-	-	HEM (≥3) Hepática (≥3)	0.039 0.035	0.20 (0.04 - 0.92) 0.20 (0.04 - 0.89)	(99)
						C	-	-	<0.001	0.09 (0.02 - 0.35)	-	-	-	-		
CDA rs602950																
Caronia (2011)	Caucásica (España)	O	130	CAPE	CCR, CM (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	0.094	1.75 (0.90 - 3.40)	(129)
Loganayagam (2013)	Multiétnica (Reino Unido)	O	244	CAPE	CCR, ON (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	Diarrea (2 - 4) D, M o NP (≥3)	0.005 0.076	2.30 (1.30 - 4.20) 1.65 (1.00 - 2.75)	(90)
Hamzic (2017)	Caucásica (Suiza)	O	144	CAPE	CCR, CP, CB, CG, CE, ON (NR)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3) SMP (2-3) Diarrea (2-4)	1.000 0.260 0.015	1.00 (0.49 - 2.03) 0.54 (0.18 - 1.59) 4.40 (1.34 - 14.50)	(126)
Liu (2019)	Asiática (China)	O	322	CAPE	CCR, CG (I-IV)	A	-	-	<0.001	0.09 (0.02 - 0.35)	-	-	-	-	-	(99)
CDA rs2072671																
Caronia (2011)	Caucásica (España)	O	130	CAPE	CCR, CM (I-IV)	C	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	0.190	1.55 (0.80 - 2.99)	(129)
García-González (2015)	España (NR)	O	239	CAPE	CCR (I-IV)	AA	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3) SMP (≥3) HEM (≥3) Astenia (≥3) General (≥3)	0.157 0.066 0.531 0.566 0.029	1.83 (0.79 - 4.24) 2.89 (0.93 - 8.98) 1.38 (0.50 - 3.80) 1.40 (0.44 - 4.49) 1.84 (1.06 - 3.18)	(79)
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	121	CAPE	CP (III-IV)	C	-	-	0.315	8.90 (7.3 - 10.5)	0.118	12.4 (10.2 - 14.7)	-	-	-	(108)
Loganayagam (2013)	Multiétnica (Reino Unido)	O	244	CAPE	CCR, ON (I-IV)	CC*	-	-	-	-	-	-	D, M o NP (≥3)	0.136	1.55 (0.92 - 2.61)	(90)

Tabla 6. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
CDA rs2072671																	
Jennings (2013)	Caucásica (Reino Unido)	O	254	FPs	CCR (I-III)	CC	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3) retraso de dosis	0.465 0.673	0.62 (0.17 - 2.26) 1.19 (0.53 - 2.68)	(89)
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	C	-	-	-	-	-	-	-	General (NR) SMP (>2)	0.007 0.008	0.5 (0.30 - 0.83) 0.27 (0.10 - 0.71)	(76)
Meulendijks (2017)	Caucásica (países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	CC	0.740	0.90 (0.40 - 2.10)	0.300	1.30 (0.80 - 2.00)	0.174	1.40 (0.90 - 2.20)	General (≥3) HEM (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.592 0.825 0.980 0.906	0.80 (0.30 - 1.90) 0.90 (0.30 - 2.40) 1.00 (0.30 - 3.40) 1.10 (0.10 - 10.80)	(80)	
Liu (2019)	Asiática (China)	O	322	CAPE	CCR, CG (I-IV)	CC	-	-	0.001 ^a	8.67 (2.35 - 31.88)	-	-	-	-	-	-	(100)
de With (2023)	NR (Países Bajos)	O	446	CAPE	CCR, CE, CG, ON (NR)	C	-	-	-	-	-	-	Vómitos (1-4)	0.216	1.81 (0.70 - 4.64)	(125)	
CDA rs1048977																	
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	-	HB (<2)	0.044	8.62 (1.05–70.24)	(76)

AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CB: cáncer biliar. CCR: cáncer colorrectal. CP: cáncer de páncreas. CE: cáncer de esófago. CG: cáncer gástrico. CM: cáncer de mama. D, M o NP: diarrea, mucositis o neutropenia. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HB: hiperbilirrubinemia. HEM: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NR: no reportado. O: original. ON: otras neoplasias. OR: odds ratio. Ref.: referencia. SMP: síndrome de manos y pies.

a. p-valor para SLE.
* Modelo genotípico

La evidencia disponible en cuanto al impacto del SNP *TYMP* rs11479 sobre la seguridad de la terapia basada en FPs presenta resultados contradictorios (80,89,129,138). En el estudio llevado a cabo por Jennings et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 254), se reportó una asociación significativa entre los pacientes con CCR portadores del alelo *TYMP* rs11479-T y un aumento en el riesgo de toxicidad general severa ($p = 0.013$; OR = 2.70; IC95% = 1.23 - 5.92; CC vs. CT/TT), así como retraso en el tratamiento debido a eventos de toxicidad ($p = 0.042$; OR = 2.02; IC95% = 1.03 - 4.00; CC vs. CT/TT) (89). En contraste, los estudios realizados por Caronia et al. (población caucásica; España; n = 130) en pacientes con cáncer de mama y CCR (129), Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185) en pacientes con cáncer gástrico (80) y Chen et al. (población asiática; China; n = 198) en pacientes con cáncer gástrico (138), no lograron identificar asociaciones significativas entre el SNP *TYMP* rs11479 y la toxicidad asociada a FPs ($p > 0.050$).

Los estudios que han evaluado la influencia del SNP *TYMP* rs11479 sobre la respuesta a la terapia basada en FPs también presentan resultados contradictorios (80,137,138). Chen et al. (población asiática; China; n = 198) reportaron en pacientes con cáncer gástrico tratados con regímenes basados en capecitabina, que los portadores del alelo *TYMP* rs11479-T presentaban mejores SLE que los portadores del alelo C ($p = 0.011$; HR = 0.55; IC95% = 0.34 - 0.83; CC vs. CT/TT) al ajustar por edad, género, estado de desempeño y estadio (138). Por el contrario, Huang et al. (población asiática; China; n = 141) no hallaron asociación entre la variante *TYMP* rs11479 y la SLP ($p = 0.536$; HR = 0.53; IC95% = 0.28 - 1.01; CC vs. CT/TT) o la SG ($p = 0.064$; HR = 0.61; IC95% = 0.36 - 1.03; CC vs. CT/TT) en pacientes con cáncer gastrointestinal tratados con FPs. Sin embargo, es importante mencionar que en este estudio al estratificar el análisis según genotipo *TYMP* rs11479, hallaron que las variables trombocitopenia ($p = 0.036$) y trombocitosis ($p = 0.004$) predecían peores SG sólo en el grupo de pacientes portadores del alelo *TYMP* rs11479-T (137). Por otro lado, Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185) no hallaron asociación significativa entre el SNP *TYMP* rs11479 y la respuesta a la terapia basada en FPs ($p = 0.491$, OR = 1.40; IC95% = 0.60 - 3.40; CC vs. CT/TT), la SLP ($p = 0.616$; HR = 0.90; IC95% = 0.50 - 1.40; CC vs. CT/TT) o la SG ($p = 0.973$; HR = 1.00; IC95% = 0.60 - 1.60; CC vs. CT/TT) en pacientes con cáncer gástrico (80).

Tabla 7. Evidencia del impacto de SNPs en *TYMP* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
TYMP rs11479																
Caronia (2011)	Caucásica (España)	O	130	CAPE	CCR, CM (I-IV)	CT	-	-	-	-	-	-	SMP (≥3)	0.664	0.76 (0.21 - 2.68)	(129)
Jennings (2013)	Caucásica (Reino Unido)	O	254	FPs	CCR (I-III)	T	-	-	-	-	-	-	General (≥3) Retraso de dosis	0.013 0.042	2.70 (1.23 - 5.92) 2.02 (1.03 - 4.00)	(89)
Huang (2014)	Asiática (China)	O	141	FPs	CCR, CG (NR)	T	-	-	0.536	0.53 (0.28 - 1.01)	0.064	0.61 (0.36 - 1.03)	-	-	-	(137)
Meulendijks (2017)	Caucásica (Países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	T	0.491	1.40 (0.60 - 3.40)	0.616	0.90 (0.50 - 1.40)	0.973	1.00 (0.60 - 1.60)	General (≥3) HEM (≥3) GI (≥3) SMP (≥3)	0.825 0.293 0.758 -	1.10 (0.50 - 2.60) 0.60 (0.20 - 1.60) 1.20 (0.40 - 4.20) NR	(80)
Chen (2018)	Asiática (China)	O	198	CAPE	CG (II-III)	T	-	-	0.011 ^a	0.55 (0.34 - 0.83)	-	-	Neutropenia (≥2) SMP (≥2) Anemia (≥2) TP (≥2) Parestesia (≥2) Diarrea (≥2) Hepática (≥2)	0.539 0.092 0.056 0.280 0.427 0.371 0.318	NR NR NR NR NR NR NR	(138)

AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CG: cáncer gástrico. CM: cáncer de mama. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HB: hiperbilirrubinemia. HEM: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NR: no reportado. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia. SMP: síndrome de manos y pies. TP: trombocitopenia.
a. p-valor para SLE.

1.2.5.2.2 Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina (5-FU)

1.2.5.2.2.1 *DPYD*

La enzima DPD está involucrada en el paso limitante en el catabolismo del 5-FU, al convertirlo en el metabolito inactivo DHFU (36). Actualmente, *DPYD* (Chr. 1p21.3) es el único gen que cuenta con variantes validadas como biomarcadores predictivos de la aparición de eventos de toxicidad durante la terapia con capecitabina. Estas variantes que codifican a una enzima DPD con actividad disminuida son *DPYD* rs3918290 (*DPYD*2A*), *DPYD* rs55886062 (*DPYD*13*), *DPYD* rs67376798 y *DPYD* rs75017182-rs56038477 (HapB3)) (62). En la población europea, estas variantes son relativamente poco frecuentes, ya que solo alrededor del 7% de la población porta al menos una variante *DPYD* de función reducida. De todas ellas, la variante HapB3 es la más común, con un 4.70% de portadores (62).

Se ha determinado que la genotipificación de estas cuatro variantes en el gen *DPYD* previo al inicio de la terapia de FPs, puede prevenir entre un 20-30% de los eventos de toxicidad grave (139). En la última década, ha habido un aumento notable en el estudio de la influencia de SNPs en *DPYD*, distintos de las cuatro variantes anteriormente mencionadas y que cuentan con una frecuencia mayor en la población general, sobre los resultados de la terapia antineoplásica basada en capecitabina y 5-FU. Entre ellos destacan los SNPs *DPYD* rs17376848 (c.1896T>C; p.Phe632Phe; *Synonymous*), *DPYD* rs1801160 (c.2194G>A; p.Val732Ile; *Missense*), *DPYD* rs1801159 (c.1627A>G; p.Ile543Val; *Missense*), *DPYD* rs1801158 (c.1601G>A; p.Ser534Asn; *Missense*), *DPYD* rs2297595 (c.496A>G; p.Met166Val; *Initiator codon*), *DPYD* rs1801265 (c.85T>C; p.Cys29Arg; *Missense*) y, *DPYD* rs12022243 (c.1906-14763G>A; *Intron*) (78,80,86,97,100,102,107,114,140–145). La evidencia disponible con respecto al impacto de estos SNPs sobre la toxicidad de la terapia de FPs es contradictoria y se detalla a continuación (**Tabla 8**).

En cuanto al SNP *DPYD* rs17376848, Falvella et al. (población caucásica; Italia; n = 64) informaron que los pacientes con CCR portadores del genotipo *DPYD* rs17376848-TC mostraron una mayor probabilidad de aparición de toxicidad general severa (p = 0.027; OR = 14.53; IC95% = 1.36 - 155.20; TT vs. TC) (140). A su vez, Kristensen et al. (población caucásica; Dinamarca; n = 68) reportaron una correlación significativa entre el genotipo *DPYD* rs17376848-TC y un aumento de la probabilidad de toxicidad general en pacientes con CCR tratados con 5-FU (p = 0.010; RR = 6.00; IC95% = NR; TT vs. TC) (86). En contraste, el estudio de Puerta-García et al. (población caucásica; España; n = 84) no reportó una asociación significativa entre este genotipo y la

toxicidad general severa en pacientes con CCR tratados con FPs ($p = 0.494$; OR = 2.51; IC95% = 0.03 - 202.96; TT vs. TC) (100). Con respecto al SNP *DPYD* rs1801160, Pellicer et al. (población caucásica; España; $n = 319$) informaron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801160-A y la toxicidad general (grado >2) en pacientes con CCR tratados con capecitabina ($p = 0.029$; OR = 2.11; IC95% = 1.08 - 4.13; GG vs. GA/AA) (102). De forma similar, Madi et al. (población caucásica; Reino Unido; $n = 2183$) reportaron una correlación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801160-A y un riesgo incrementado de toxicidad general ($p = 0.006$; OR = 1.60; IC95% = 1.10 - 2.10; GG vs. A) y neutropenia ($p = 0.005$; OR = 1.90; IC95% = 1.20 - 3.10; GG vs. A) en pacientes con CCR en tratamiento con FPs (114). A su vez, en el metaanálisis de 6 estudios de Kim et al. (población caucásica; Internacional; $n = 6119$) se reportó una asociación significativa entre los pacientes con neoplasias sólidas portadores del alelo *DPYD* rs1801160-A y la aparición de toxicidad general, hematológica, neutropenia y diarrea asociada a las FPs ($p < 0.050$; GG vs. A) (142). En este metaanálisis se recalcó la importancia de incluir este SNP en la práctica clínica (142). Por el contrario, estudios en pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento con FPs, no encontraron una asociación significativa entre este SNP y la presencia de toxicidad (78,141,144). En cuanto al SNP *DPYD* rs1801159, el estudio de Zhang et al. (población asiática; China; $n = 73$) realizado en pacientes con neoplasias sólidas tratados con 5-FU, halló asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801159-G y una probabilidad superior de presentar náuseas y vómitos o leucopenia ($p < 0.05$; AA vs. G) (143). Sin embargo, estudios en pacientes con cáncer gástrico y CCR no hallaron una influencia significativa del SNP *DPYD* rs1801159 sobre la toxicidad de la terapia de FPs (78,107,114,144). En relación con el SNP *DPYD* rs1801158, Madi et al. (población caucásica; Reino Unido; $n = 2183$) reportaron una asociación significativa entre el genotipo *DPYD* rs1801158-GA y un aumento del riesgo de toxicidad general a la terapia de FPs en pacientes con CCR ($p = 0.026$; OR = 1.70; IC95% = 1.10 - 2.60; GG vs. GA) (114). Contrariamente, Rosmarin et al. (población caucásica; Reino Unido; $n = 940$) y Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; $n = 185$) no hallaron una asociación significativa entre este SNP y un aumento del riesgo de toxicidad de la terapia de FPs en pacientes con CCR y cáncer gástrico (78,80). Para el SNP *DPYD* rs2297595, Falvella et al. (población caucásica; Italia; $n = 64$) informaron de una asociación significativa entre el genotipo *DPYD* rs2297595-AG y la presencia de toxicidad general severa en pacientes con CCR tratados con CAPOXIRI + bevacizumab o cetuximab ($p = 0.022$; OR = 5.94; IC95% = 1.29 - 27.22; AA vs. AG) (140). En contraste, otros estudios en pacientes con CCR y cáncer gástrico no han reportado asociación del SNP *DPYD* rs2297595 con la toxicidad de FPs (78,114,144). Con respecto al SNP *DPYD* rs1801265, Varma et al. (población asiática; India; $n = 141$), informaron que los pacientes con CCR que portaban el alelo *DPYD* rs1801265-C mostraron un mayor riesgo de trombocitopenia ($p = 0.010$; OR = 2.40;

IC95% = 1.18 - 5.10; TT vs. TC/CC), diarrea ($p = 0.040$; OR = 2.70; IC95% = 1.80 - 4.00; TT vs. TC/CC) y SMP ($p = 0.020$; OR = 2.30; IC95% = 1.80 - 4.00; TT vs. TC/CC) durante el tratamiento con CAPOX (141). Contrariamente, Madi et al. (población caucásica; Reino Unido; $n = 2183$) observaron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801265-C y una menor probabilidad de toxicidad general a FPs en pacientes con CCR ($p = 0.008$; OR = 0.80; IC95% = 0.70 - 1.00; TT vs. C) (114). Estudios realizados en pacientes con CCR tratados con FPs no encontraron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801265-C y la ocurrencia de toxicidad (78,107). Por su parte, el SNP *DPYD* rs12022243 ha sido asociado de forma significativa con un aumento del riesgo de aparición de toxicidad general severa ($p < 0.001$; OR = 1.69; IC95% = 1.45 - 1.94; G vs. A) y diarrea severa ($p < 0.001$; OR = 1.79; IC95% = 1.54 - 2.05; G vs. A) en pacientes con CCR en tratamiento con regímenes basados en capecitabina (78).

La evidencia respecto al impacto de SNPs en *DPYD* sobre la efectividad de la terapia de FPs es limitada y, en ocasiones, contradictoria. En el estudio de Zhang et al. (población asiática; China; $n = 362$) no se observó una asociación significativa entre la respuesta al tratamiento antineoplásico en pacientes con cáncer gástrico tratados con 5-FU y el SNP *DPYD* rs1801160 ($p = 0.055$; OR = 0.31; IC95% = 0.09 - 1.02; GG vs. GA) (144). Los autores si reportaron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801159-G y una menor respuesta al tratamiento con capecitabina o 5-FU en pacientes con cáncer gástrico ($p = 0.018$; OR = 0.59; IC95% = 0.38 - 0.91; AA vs. AG/GG) (144). Sin embargo, en el estudio de Fariña - Sarasqueta (población caucásica; Países Bajos; $n = 60$) no se reportó una correlación significativa entre este SNP y la SLP en pacientes con CCR en tratamiento con 5-FU ($p_{\log\text{-rank}} = 0.970$; AA vs. GG) (145). Por otro lado, el estudio de Yousef et al. (población NR; Jordania; $n = 103$) reportó una asociación significativa entre el genotipo *DPYD* rs2297595-GG y una menor SLE en pacientes con CCR tratados con FPs ($p = 0.040$; HR = 4.36; IC95% = 1.04 - 18.30; AA vs. GG) (97). Sin embargo, en el estudio de Zhang et al. (población asiática; China; $n = 362$), no se halló asociación significativa entre la respuesta al tratamiento antineoplásico con FPs y el SNP *DPYD* rs2297595 ($p = 0.429$; OR = 1.56; IC95% = 0.51 - 4.74; AA vs. AG) (144). Por su parte, en el estudio de Yousef et al. (población NR; Jordania; $n = 103$) no se halló asociación significativa entre la SLE y el SNP *DPYD* rs1801265 ($p = 0.350$; HR = 0.75; IC95% = 0.41 - 1.37; TT vs. TC) (97). No se encontraron estudios que evaluaran el impacto del SNP *DPYD* rs12022243 sobre la efectividad de la terapia de FPs.

Tabla 8. Evidencia del impacto de SNPs en *DPYD* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
DPYD rs17376848																	
Kristensen (2010)	Caucásica (Dinamarca)	O	68	5-FU	CCR (NR)	TC	-	-	-	-	-	-	-	General (1-4)	0.010	6.00ª (NR)	(86)
Falvella (2015)	Caucásica (Italia)	O	64	CAPE	CCR (IV)	TC	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.027	14.53 (1.36 - 155.20)	(140)
Puerta-García (2020)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (I-IV)	TC	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3) GI (1-4) CV (1-4) Astenia (1-4) DERMA (1-4) RESP (1-4)	0.494 1.000 1.000 1.000 1.000 1.000	2.51 (0.03 - 202.96) 2.51 (0.03 - 202.96) NR NR 1.43 (0.02 - 115.15) NR	(100)
DPYD rs1801160																	
Zhang (2012)	Asiática (China)	O	362	FPs	CG (III-IV)	GA	0.055	0.31 (0.09 - 1.02)	-	-	-	-	-	HEM (≥2) GI (≥2) Hepática (≥2)	0.630 0.620 0.620	NR NR NR	(144)
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	A	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.827	1.16 (0.69 - 1.96)	(78)
Pellicer (2017b)	NR (España)	O	319	CAPE	CCR (I-IV)	A	-	-	-	-	-	-	-	General (>2)	0.029	2.11 (1.08 - 4.13)	(102)
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	A	-	-	-	-	-	-	-	General (1-4) Neutropenia (1-4) Estomatitis (1-4)	0.006 0.005 >0.050	1.60 (1.10 - 2.10) 1.90 (1.20 - 3.10) NR	(114)
Varma (2019)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	A	-	-	-	-	-	-	-	Anemia (1-4) TP (1-4) neutropenia (1-4) Vómitos (1-4) Diarrea (1-4) SMP (1-4) NP (1-4)	0.800 0.600 0.200 0.900 0.100 0.300 0.700	1.90 (0.40–2.60) 1.20 (0.50–3.10) 1.70 (0.60–1.70) 1.00 (0.40–2.00) 1.80 (0.70–2.00) 0.60 (0.20–1.00) 1.10 (0.40–2.00)	(141)
Kim (2022)	Caucásica (Internacional)	MA	6119	FPs	CCR, CG, CP, CB, ON (NR)	A	-	-	-	-	-	-	-	General (NR) GI (NR) HEMA (NR) Neutropenia (NR) Diarrea (NR)	<0.001 0.150 <0.001 <0.001 0.004	1.73 (1.44 - 2.07) 1.22 (0.93 - 1.61) 2.37 (1.48 - 3.81) 1.87 (1.49 - 2.34) 1.43 (1.12 - 1.83)	(142)

Tabla 8. (Continuación)

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
DPYD rs1801159																	
Zhang (2007)	Asiática (China)	O	73	5-FU	CG, CCR (NR)	G	-	-	-	-	-	-	NV (1-4) Leucopenia (1-4) Anemia (1-4) TP (1-4)	0.005 0.011 >0.050 >0.050	NR NR NR NR	(143)	
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	AA	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3) Neutropenia (≥4) Vómitos (≥3) Parestesia (≥3) NF (≥3)	0.040 ^p 0.360 0.380 0.790 0.760	NR NR NR NR NR	(107)	
Fariña-Sarasqueta (2010)	Caucásica (países Bajos)	O	60	5-FU	CCR (III)	GG	-	-	0.970 ^c	-	-	-	-	-	-	-	(145)
Zhang (2012)	Asiática (China)	O	362	FPs	CG (III-IV)	G	0.018	0.59 (0.38 - 0.91)	-	-	-	-	HEM (≥2) GI (≥2) Hepática (≥2)	0.930 0.240 0.970	NR NR NR	(144)	
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.570	1.03 (0.77 - 1.36)	(78)	
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	G	-	-	-	-	-	-	General (1-4) Neutropenia (1-4) Estomatitis (1-4)	>0.050 >0.050 >0.050	NR NR NR	(114)	
DPYD rs1801158																	
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	GA	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.368	1.38 (0.73 - 2.59)	(78)	
Meulendijks (2017)	Caucásica (países Bajos)	AA	185	FPs	CG (III-IV)	GA	-	-	-	-	-	-	General (≥3) HEMA (≥3)	0.838 0.540	0.90 (0.20 - 4.00) 1.60 (0.30 - 8.10)	(80)	
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	GA	-	-	-	-	-	-	General (1-4) Neutropenia (1-4) Estomatitis (1-4)	0.026 >0.050 >0.050	1.70 (1.10 - 2.60) NR NR	(114)	
DPYD rs2297595																	
Falvella (2015)	Caucásica (Italia)	O	64	CAPE	CCR (IV)	AG	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.022	5.94 (1.29 - 27.22)	(140)	
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.415	0.92 (0.64 - 1.31)	(78)	
Yousef (2018)	NR (Jordania)	O	103	FPs	CCR (II-IV)	GG	-	-	0.040 ^d	4.36 (1.04 - 18.30)	-	-	-	-	-	(97)	

Tabla 8. Continuación

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
DPYD rs2297595																
Zhang (2012)	Asiática (China)	O	362	FPs	CG (III-IV)	AG	0.429	1.56 (0.51 - 4.74)	-	-	-	-	HEM (≥2)	0.850	NR	(144)
													GI (≥2)	0.250	NR	
													Hepática (≥2)	0.520	NR	
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	G	-	-	-	-	-	-	General (1-4)	>0.050	NR	(114)
													Neutropenia (1-4)	>0.050	NR	
													Estomatitis (1-4)	>0.050	NR	
DPYD rs1801265																
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	TT	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3)	0.410	NR	(107)
													Neutropenia (≥4)	0.560	NR	
													Vómitos (≥3)	0.050	NR	
													Parestesia (≥3)	0.050	NR	
													NF (≥3)	0.970	NR	
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	C	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.078	0.76 (0.58 - 1.01)	(78)
Madi (2018)	Caucásica (Reino Unido)	O	2183	FPs	CCR (III-IV)	C vs TT	-	-	-	-	-	-	General (1-4)	0.008	0.80 (0.70 - 1.00)	(114)
													Neutropenia (1-4)	>0.050	NR	
													Estomatitis (1-4)	>0.050	NR	
Yousef (2018)	NR (Jordania)	O	103	FPs	CCR (II-IV)	TC	-	-	0.350 ^d	0.75 (0.41 - 1.37)	-	-	-	-	-	(97)
Varma (2019)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	C	-	-	-	-	-	-	Anemia (1-4)	0.800	0.90 (0.40–1.80)	(141)
													TP (1-4)	0.010	2.40 (1.18–5.10)	
													neutropenia (1-4)	0.500	1.24 (0.50–2.90)	
													Vómitos (1-4)	0.060	1.00 (0.90–4.00)	
													Diarrea (1-4)	0.040	2.70 (1.80–4.00)	
													SMP (1-4)	0.020	2.30 (1.80–4.00)	
													NP (1-4)	0.900	0.90 (0.40–2.00)	
DPYD rs1202243																
Rosmarin (2015)	Caucásica (Reino Unido)	O	940	CAPE	CCR (II-III)	A	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	<0.001	1.69 (1.45 - 1.94)	(78)
													SMP (≥3)	0.009 ^e	1.43 (1.16 - 1.70)	
													Diarrea (≥3)	<0.001	1.79 (1.54 - 2.05)	

5-FU: 5-fluorouracilo. AA: análisis agrupado de 2 o más estudios. CAPE: capecitabina. CB: cáncer biliar. CCR: cáncer colorrectal. CG: cáncer gástrico. CP: cáncer de páncreas. CV: cardiovascular. DERMA: dermatológica. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HEM.: hematológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. MA: metaanálisis. n: tamaño muestral. NF: neutropenia febril. NR: no reportado. NP: neuropatía periférica. NV.: náuseas y vómitos. O: original. ON: otras neoplasias. OR: odds ratio. RESP.: respiratoria. SMP.: síndrome de manos y pies. TP.: trombocitopenia. a. valor para RR. b. p-valor significativo < 0.010. c. p-valor de log-rank. d. p-valor para SLE. e. p-valor significativo < 3.43×10⁻⁵

1.2.5.2.2.2 *TYMP*

El gen *TYMP* codifica a la enzima TP, la cual, además de su función en la bioactivación de la capecitabina a 5-FU, desempeña un papel en el metabolismo de las FPs al convertir el 5-FU en el metabolito activo FdUMP. En la sección anterior (1.2.5.2.1.3), se ha proporcionado un análisis detallado de este gen y su variante más estudiada, el SNP *TYMP* rs11479 (**Tabla 7**).

1.2.5.2.2.3 *UMPS*

El gen *UMPS* (3q21.2; 7 exones) codifica para la enzima UMPS que metaboliza el fármaco activo de capecitabina, 5-FU, en otros metabolitos con actividad citotóxica (36). Esta enzima es considerada como un regulador importante de los efectos citotóxicos de 5-FU (146). Diversos estudios han evaluado la influencia de variantes en el gen *UMPS* sobre los resultados de la terapia de FPs, destacando el estudio de los SNPs *UMPS* rs4678145 (c.156+607G>C; *Intron*), *UMPS* rs2279199 (c.-67T>C; *2KB upstream*) y *UMPS* rs1801019 (c.638G>C; p.Gly213Ala; *Missense*) (**Tabla 9**) (76,89,127,145,147,148).

En cuanto al impacto de SNPs en *UMPS* sobre la toxicidad de la terapia con FPs, Pellicer et al. (Población Caucásica; España; n = 301) informaron que el alelo *UMPS* rs4678145-C se asoció con un mayor riesgo de astenia (p = 0.006; OR = 4.54; IC95% = 1.55 - 13.24; GG vs. GC/CC), y que el alelo *UMPS* rs2279199-C mostró un efecto protector contra la aparición de náuseas y vómitos (p = 0.036; OR = 0.21; IC95% = 0.04 - 0.90; TT vs. TC/CC) en pacientes con CCR tratados con capecitabina (76). En cuanto al SNP *UMPS* rs1801019, Ichikawa et al. (población asiática; Japón; n = 69) reportaron una asociación significativa entre el alelo *UMPS* rs1801019-C y un riesgo incrementado de diarrea severa en pacientes con CCR en tratamiento con 5-FU (p = 0.026; OR = 13.30; IC95% = 1.90 - 280.90; GG vs. C) (147). Sin embargo, Jennings et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 254) no observaron una asociación significativa entre el genotipo *UMPS* rs1801019-CC y un riesgo aumentado de toxicidad general severa asociada a FPs en pacientes con CCR (p = 0.280; OR = 2.44; IC95% = 0.21 - 17.58; G vs. CC). Este SNP tampoco se asoció con un retraso del inicio del tratamiento o modificación de dosis debido a toxicidad (p = 0.702; OR = 0.65; IC95% = 0.06 - 4.67; G vs. CC) (89).

Con relación al impacto de SNPs en el gen *UMPS* sobre la efectividad del tratamiento de FPs, Liu et al. (población asiática; China; n = 338) no reportaron una asociación significativa entre los SNPs *UMPS* rs2279199 o *UMPS* rs4678145 con la SLE en pacientes con neoplasias de origen gastrointestinal (p_{log-rank} = 0.788; CC vs. T y, p_{log-rank} = 0.771; GG vs. C, respectivamente) (127). En cuanto al SNP *UMPS* rs1801019, Wang et al. (población asiática; China; n = 89) observaron en

pacientes con CCR una asociación significativa entre el alelo *UMPS* rs1801019-C y una mejor respuesta a la terapia de FPs ($p = 0.013$; OR = 4.19; IC95% = 1.45 – 10.88; GG vs. C). Sin embargo, esta asociación perdió su significancia luego de la aplicación de corrección de Bonferroni (148). De forma similar, Fariña-Sarasqueta et al. (población caucásica; Países Bajos; $n = 60$) no hallaron asociación significativa entre el alelo *UMPS* rs1801019-C y la SLP al tratamiento basado en 5-FU en pacientes con CCR ($p_{\log\text{-rank}} = 0.750$; G vs. C) (145). A su vez, Liu et. al (población asiática; China; $n = 338$) no observaron una asociación significativa entre este SNP y la SLP ($p = 0.352$; HR = 1.24; IC95% = 0.78 - 1.99; G vs. CC) (127).

1.2.5.2.2.4 UPB1

El gen *UPB1*, ubicado en el cromosoma 22q11.2, codifica a la proteína BUP1 (149). Esta enzima actúa predominantemente en el hígado donde forma parte del catabolismo de las FPs al convertir el metabolito FUPA en FBAL, el cual es eliminado a través de la orina (36,150). Varias alteraciones genéticas del gen *UPB1* se han relacionado con la deficiencia innata de la actividad de BUP1 (MIM ID #613161), representado por un error innato autosómico recesivo extremadamente raro. Aun así, se observa que la manifestación fenotípica de la deficiencia de BUP1 varía en los individuos afectados, desde un curso asintomático hasta una deficiencia grave, por lo que se ha hipotetizado que es posible que las alteraciones en este gen sean más frecuentes de lo supuesto (151). Un estudio ha propuesto que el SNP *UPB1* rs2070474 (c.-80C>G; 2KB *upstream variant*) podría alterar los posibles sitios de unión para los factores de transcripción AP1 y USF, afectando así la regulación de la expresión génica. Además, se ha observado que su presencia también se relaciona con una disminución de la actividad de la enzima DPD en pacientes de origen afroamericano. Sin embargo, la variante también estaba presente en los pacientes con actividad enzimática DPD normal, por lo que estos hallazgos se consideran inconclusos (152).

El SNP *UPB1* rs2070474 solo se ha investigado en relación con su efecto en la toxicidad de la terapia basada en FPs en pacientes con neoplasias sólidas (**Tabla 10**) (151,153). Fidlerova et al. (población caucásica; República Checa; $n = 113$), reportaron que el genotipo *UPB1* rs2070474-GG se asociaba significativamente con un mayor riesgo de aparición de mucositis severa ($p < 0.001$; OR = 7.5; IC95% = 2.60 - 21.60; CG/CC vs. GG). De forma contraria, reportaron que este genotipo se asociaba con un menor riesgo de diarrea severa ($p = 0.044$; OR = 0.37; IC95% = 0.15 - 0.98; CG/CC vs. GG) (151). A su vez, Kummer et al. (población caucásica; Suiza; $n = 514$) no encontraron una asociación significativa entre el alelo *UPB1* rs2070474-G y la aparición de toxicidad general severa ($p = 0.066$; OR = 1.65; IC95% = 0.97 - 2.80; C vs. G) (153).

Tabla 9. Evidencia del impacto de SNPs en *UMPS* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
UMPS rs4678145																	
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	C	-	-	-	-	-	-	Astenia (>2)	0.006	4.54 (1.55 - 13.24)	(140)	
Liu (2021)	Asiática (China)	O	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	CC	-	-	0.771 ^{a,b}	-	-	-	-	-	-	-	(127)
									0.531	0.84 (0.50 - 1.42)							
UMPS rs2279199																	
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	C	-	-	-	-	-	-	NV (>2)	0.036	0.21 (0.04 - 0.90)	(140)	
Liu (2021)	Asiática (China)	O	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	T	-	-	0.788 ^{a,b}	-	-	-	-	-	-	-	(127)
									0.586	1.12 (0.74 - 1.70)							
UMPS rs1801019																	
Ichikawa (2006)	Asiática (Japón)	O	69	5-FU	CCR (II-III)	C	-	-	-	-	-	-	Neutropenia (≥3) Diarrea (≥3)	0.239 0.026	4.50 (0.50 - 111.90) 13.30 (1.90 - 280.90)	(147)	
Fariña-Sarasqueta (2010)	Caucásica (países Bajos)	O	60	5-FU	CCR (III)	C	-	-	0.750 ^a	-	-	-	-	-	-	(145)	
Jennings (2013)	Caucásica (Reino Unido)	O	254	FPs	CCR (I-III)	CC	-	-	-	-	-	-	General (≥3) Retraso de dosis	0.280 0.702	2.44 (0.21 - 17.58) 0.65 (0.06 - 4.67)	(89)	
Wang (2014)	Asiática (China)	O	89	FPs	CCR (IV)	C	0.013*	4.19 (1.45 - 10.88)	-	-	-	-	-	-	-	(148)	
Liu (2021)	Asiática (China)	O	338	FPs	CCR, CG (I-IV)	CC	-	-	0.352	1.24 (0.78 - 1.99)	-	-	-	-	-	(127)	

5-FU: 5-fluorouracilo. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CG: cáncer gástrico. FPs: fluoropirimidinas. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NV.: náuseas y vómitos. O: original. OR: odds ratio.

a. p-valor para log-rank. b. p-valor para SLE. *Asociación no es significativa tras corrección de Bonferroni.

Tabla 10. Evidencia del impacto de SNPs en *UPB1* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
Gen <i>UPB1</i> rs2070474																
Fidlerova (2012)	Caucásica (República Checa)	O	113	FPs	CCR, CE, CP, CB, CG, ON (NR)	GG	-	-	-	-	-	-	Mucositis (≥3) Diarrea (≥3)	<0.001 0.044	7.50 (2.60 - 21.60) 0.37 (0.15 - 0.98)	(151)
Kummer (2015)	Caucásica (Suiza)	O	514	FPs	CCR, CB, CE, CG, CP, CB, ON (NR)	G	-	-	-	-	-	-	General (≥3)	0.066	1.65 (0.97 - 2.80)	(153)

CB: cáncer biliar. CCR: cáncer colorrectal. CE: cáncer de esófago. CG: cáncer gástrico. CP: cáncer de páncreas. FPs: fluoropirimidinas. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NR: no reportado. O: original. ON: otras neoplasias. OR: odds ratio.

1.2.5.2.3 Genes involucrados en el transporte de capecitabina/5-FU

1.2.5.2.3.1 *ABCB1*

El gen *ABCB1* (*Chr. 7q21.12*), también conocido como gen de resistencia a múltiples fármacos 1 (*MDR1*), codifica la glicoproteína-P (P-gp). Esta proteína es una bomba de eflujo que pertenece a la superfamilia de transportadores de membrana ABC (154). La P-gp se encuentra en las membranas apicales de tejidos excretores como el hígado, el riñón y el intestino, donde desempeña un papel en la eliminación de toxinas y fármacos. La sobreexpresión de P-gp en células cancerosas conlleva resistencia a diversos fármacos anticancerígenos (155). Aunque no se ha determinado de manera concluyente si capecitabina, o más bien su forma activa 5-FU, son sustratos de P-gp, se ha observado una relación entre la expresión de *ABCB1* y la resistencia al tratamiento con 5-FU en líneas celulares modificadas (156). Los SNPs más frecuentes en el gen *ABCB1* son rs2032582 (c.2887T>G/A; p.Ser893Ala/Thr; *Missense*), rs1045642 (c.3645T>C; p.Ile1145Ile; *Synonymous*) y rs1128503 (c.1446T>C; p.Gly412Gly; *Synonymous*). Estos SNPs han sido vinculados con cambios en la expresión y función de P-gp (155). Sin embargo, existe contradicción en la evidencia en relación a cómo impactan en los resultados clínicos del tratamiento con FPs (**Tabla 11**) (98,100,107,108,110,157).

En relación con la influencia de SNPs en el gen *ABCB1* sobre la toxicidad de la terapia basada en capecitabina, un estudio realizado por González-Haba et al. (población caucásica; España; n = 74) en pacientes con CCR, reportó una asociación significativa entre los genotipos *ABCB1* rs2032582-GG y *ABCB1* rs1045642-CC y un mayor riesgo de SMP ($p = 0.048$; TT vs. TG vs. GG y $p = 0.033$; TT vs. TC vs. CC, respectivamente). También se observó que el genotipo *ABCB1* rs1128503-TT estaba vinculado con un menor riesgo de SMP y neutropenia de grado ≥ 2 ($p = 0.027$ y $p = 0.013$, respectivamente, ambos para CC vs. TC vs. TT) (157). Sin embargo, ninguna de las asociaciones previamente identificadas se replicó en la cohorte de validación (158). De forma similar, los estudios de McLeod et al. (población multiétnica; Internacional; n = 299) y Puerta-García et al. (población caucásica; España; n = 84) no identificaron asociaciones significativas entre los SNPs *ABCB1* rs1045642 y *ABCB1* rs1128503 con el riesgo de ocurrencia de toxicidad en pacientes con CCR en tratamiento con FPs (100).

En lo que concierne al impacto de estos SNP en el gen *ABCB1* sobre la efectividad de la terapia basada en capecitabina, Giovannetti et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 121) no hallaron una asociación significativa entre el alelo *ABCB1* rs1045642-C y una disminución en el resultado clínico en pacientes con cáncer pancreático, en términos de SLP ($p = 0.165$; HR = 8.90

; IC95% = 7.50 - 10.30; TT vs. C) y de SG ($p = 0.298$; HR = 13.30; IC95% = 10.60 - 16.00; TT vs. C) (108). A su vez, Varma et al. (población asiática; India; $n = 145$) no encontraron una asociación significativa entre el SNP *ABCB1* rs1128503 o *ABCB1* rs1045642 con la respuesta al tratamiento adyuvante con CAPOX en pacientes con CCR ($p > 0.050$) (110). Formica et al. (población NR; Italia; $n = 51$), tampoco observaron una asociación significativa entre el SNP *ABCB1* rs1045642 y la respuesta a la terapia de FPs en pacientes con CCR ($p = 0.470$; OR = 0.22; IC95% = 0.00 - 13.02; T vs. CC) (98).

1.2.5.2.3.2 *ABCC4*

La proteína de resistencia a múltiples fármacos 4 (MRP4), codificada por el gen *ABCC4* (Chr. 13q32.1), está implicada en el transporte de agentes antivirales, fármacos anticancerígenos y moléculas endógenas como prostaglandinas, esteroides, ácidos biliares, nucleótidos cíclicos y folato. El transportador MRP4 se expresa de manera ubicua, con una alta expresión en la próstata, y células sanguíneas. También está presente en los túbulos proximales del riñón, en el hígado y en el cerebro (159). Aunque *ABCC4* es un gen altamente polimórfico, se dispone de pocos datos sobre el impacto de sus variantes sobre la actividad del transportador (159).

El único SNP estudiado en el gen *ABCC4* en cuanto su impacto sobre la terapia basada en FPs es *ABCC4* rs3742106 (c.*38T>G; 3' UTR variant) (Tabla 12) (148,160). Chen et al. (población asiática; China; $n = 432$) llevaron a cabo un estudio que evidenció una relación significativa entre este SNP y la eficacia de la QT basada en capecitabina en pacientes con CCR. Se observó que el alelo *ABCC4* rs3742106-T facilita la unión con miR-3190-5p, lo que resulta en una menor expresión de *ABCC4*, una mayor concentración intracelular de 5-FU y una mayor sensibilidad al tratamiento con FPs. A su vez, los pacientes con el genotipo *ABCC4* rs3742106-TT mostraron tasas de respuesta notablemente superiores en comparación con aquellos con el genotipo GG ($p = 0.026$; OR = 2.24; IC95% = 1.12 - 4.50; GG vs. TT) (160). En otro estudio realizado por Wang et al. (población asiática; China; $n = 89$), aunque inicialmente encontraron una asociación entre el SNP *ABCC4* rs3742106 y la respuesta a la terapia de FPs en pacientes con CCR metastásico ($p = 0.029$; OR = 2.74; IC95% = 1.10 - 6.63; T vs. G), esta relación no mantuvo su significancia tras la aplicación de la corrección de Bonferroni (148).

Tabla 11. Evidencia del impacto de SNPs en *ABCB1* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.		
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad					
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)			
ABCB1 rs2032582																		
González-Haba (2010)	Caucásica (España)	O	74	CAPE	CCR (II-IV)	GG	-	-	-	-	-	-	-	SMP (2-4) Neutropenia (2-4) Diarrea (2-4)	0.048 0.083 0.373	NR NR NR	(98)	
ABCB1 rs1045642																		
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	CC	-	-	-	-	-	-	-	Diarrea (≥3) Neutropenia (≥4) Vómitos (≥3) Parestesia (≥3) NF (≥3)	0.570 0.670 0.490 0.310 0.350	NR NR NR NR NR	(107)	
González-Haba (2010)	Caucásica (España)	O	74	CAPE	CCR (II-IV)	CC	-	-	-	-	-	-	-	SMP (2-4) Neutropenia (2-4) Diarrea (2-4)	0.033 0.191 0.567	NR NR NR	(157)	
Giovannetti (2011)	Caucásica (Italia)	O	121	CAPE	CP (III-IV)	C	-	-	0.165	8.90 (7.50 - 10.30)	0.298	13.30 (10.60 - 16.00)	-	-	-	-	(108)	
Formica (2018)	NR (Italia)	O	51	FPs	CCR (II-III)	CC	0.470	0.22 (0.00 - 13.02)	-	-	-	-	-	-	-	-	(98)	
Varma (2020)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	C	0.050	3.10 (0.80 - 13.00)	-	-	-	-	-	-	-	-	(110)	
ABCB1 rs1128503																		
González-Haba (2010)	Caucásica (España)	O	74	CAPE	CCR (II-IV)	CC	-	-	-	-	-	-	-	SMP (2-4) Neutropenia (2-4) Diarrea (2-4)	0.027 0.013 1.000	NR NR NR	(157)	
Puerta-García (2020)	Caucásica (España)	O	84	CAPE	CCR (I-IV)	T	-	-	-	-	-	-	-	General (≥3) GI (1-4) CV (1-4) Astenia (1-4) DERMA (1-4) RESP (1-4)	0.044* 0.643 0.562 0.372 0.402 1.000	0.22 (0.02-1.11) 0.77 (0.24-2.72) 1.63 (0.03-33.00) 0.49 (0.08-2.04) 0.66 (0.22-1.92) 0.88 (0.13-4.30)	(100)	
Varma (2020)	Asiática (India)	O	145	CAPE	CCR (II-IV)	C	0.040*	3.70 (0.70 - 19.00)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(110)

5-FU: 5-fluorouracilo. CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. CP: cáncer de páncreas. CV: cardiovascular. DERMA: dermatológica. FPs: fluoropirimidinas. GI: gastrointestinal. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NF: neutropenia febril. NR: no reportado. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia. RESP: respiratoria. SMP: síndrome de manos y pies.

* p-valor estadísticamente significativo p < 0.010

1.2.5.2.3.3 *ABCG2*

La proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés: *breast cancer resistance protein*), codificada por el gen *ABCG2* (4q22.1), es un transportador de membrana que expulsa diversas drogas quimioterapéuticas de las células (incluyendo a 5-FU) y contribuye a la resistencia multi droga (36,161,162). Diversos SNPs en *ABCG2* afectan la PK de muchos fármacos al influir tanto en la expresión de *ABCG2*, como en la actividad de BCRP y la eficiencia del transporte de sus sustratos (91,162). Una variante genética específica, el SNP *ABCG2* rs2231142 (c.421C>A; p.Gln141Lys; *Missense*), se ha relacionado con una disminución en la expresión de la proteína BCRP y una mayor sensibilidad a los antineoplásicos (163). El impacto de esta variante en los resultados de la terapia se produciría al afectar la actividad de BCRP, particularmente en las células hematopoyéticas y del tracto digestivo (163). Sin embargo, la evidencia en relación con la significancia de la asociación de esta variante con los resultados clínicos de la terapia basada en FPs en pacientes con CCR es contradictoria (**Tabla 13**) (91,107).

Zhao et al. (población NR; China; n = 154) observaron una asociación significativa entre los portadores del alelo *ABCG2* rs2231142-A y una mejor tasa de respuesta a la terapia basada en FPs en pacientes con CCR metastásico (p = 0.019; CC vs. A). Los autores no hallaron asociación significativa entre este SNP y la SLP (p = 0.212; CC vs. A) (91). Por su parte, McLeod et al. (población multiétnica; Internacional; n = 299) reportaron que el genotipo *ABCG2* rs2231142-CC no estaba asociado con la respuesta (p = 0.300), el tiempo a la progresión (p = 0.800; HR = 1.04; IC95% = 0.75 - 1.46; CA/AA vs. CC) y la SG (p = 0.620; HR = 0.91; IC95% = 0.62 - 1.33; CA/AA vs. CC) en pacientes con CCR en tratamiento con FOLFOX. En este estudio tampoco se halló asociación entre el SNP *ABCG2* rs2231142 y la toxicidad severa asociada a la terapia (p > 0.01) (107).

1.2.5.2.3.4 *SLC22A7*

El gen *SLC22A7* (6p21.1) codifica el transportador de aniones orgánicos 2 (OAT2). Esta proteína es responsable de transportar 5-FU al interior de las células (164). La evidencia sobre los SNPs en *SLC22A7* y su relación con la actividad del transportador OAT2 es limitada, y no se ha encontrado una asociación significativa entre estos SNPs específicos y la expresión hepática de OAT2 (164).

En cuanto a la influencia de SNPs en el gen *SLC22A7*, Pellicer et al. (población Caucásica; España; n = 301) estudiaron el impacto de los SNPs *SLC22A7* rs2270860 (c.1269C>T; *Synonymous*; p. Ser423Ser) y *SLC22A7* rs4149178 (c.1592+206A>G, *Intron*), sobre la aparición de toxicidad

severa en pacientes con CCR (estadios I-IV) (**Tabla 14**). En este estudio encontraron que el genotipo *SLC22A7* rs2270860-TT se asoció con un mayor riesgo de toxicidad dermatológica severa ($p = 0.016$; OR = 17.08; IC95% = 1.71 - 170.26; CT/CC vs. TT) y que el alelo *SLC22A7* rs4149178-G presentaba un efecto protector contra la ocurrencia de diarrea severa ($p = 0.034$; OR = 0.34; IC95% = 0.12 - 0.92; AA vs. AG/GG) (76).

Tabla 12. Evidencia del impacto de SNPs en *ABCC4* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
ABCC4 rs3742106																	
Wang (2014)	Asiática (China)	O	89	FPs	CCR (IV)	G	0.029 ^a	2.74 (1.10 - 6.63)	-	-	-	-	-	-	-	-	(148)
Chen (2017)	Asiática (China)	O	432	CAPE	CCR (I-IV)	TT	0.026	2.24 (1.12 - 4.50)	-	-	-	-	-	-	-	-	(160)

CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. FPs: fluoropirimidinas. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia.
a. Asociación no es significativa tras corrección de Bonferroni.

Tabla 13. Evidencia del impacto de SNPs en *ABCG2* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina y otras FPs

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	N	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.	
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad				
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)		
ABCG2 rs2231142																	
McLeod (2010)	Multiétnica (Internacional)	O	299	5-FU	CCR (IV)	CC	0.300	NR	0.800 ^a	1.04 (0.75 - 1.46)	0.620	0.91 (0.62 - 1.33)	Diarrea (≥3) Neutropenia (≥4) Vómitos (≥3) Parestesia (≥3) NF (≥3)	0.820 0.640 0.710 0.220 0.690	NR NR NR NR NR	(107)	
Zhao (2014)	NR (China)	O	154	FPs	CCR (IV)	A	0.019	NR	0.212 ^b	-	-	-	-	-	-	-	(91)

5-FU: 5-fluorouracilo. CCR: cáncer colorrectal. FPs: fluoropirimidinas. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. NF: neutropenia febril. NR: no reportado. O: original. OR: odds ratio.
Ref.: referencia.

a. p-valor para tiempo a la progresión, b. p-valor de prueba de log-rank

Tabla 14. Evidencia del impacto de SNPs en *SLC22A7* sobre la efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina

1º Autor (Año)	Población (País)	Tipo de estudio	n	Régimen terapéutico basado en	Neoplasia estudiada (estadio)	Genotipo/ Alelo asociado	Medida de efectividad						Medida de Seguridad			Ref.
							Respuesta		Supervivencia libre de progresión		Supervivencia Global		Toxicidad			
							p-valor	OR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	Tipo (Grado)	p-valor	OR (IC95%)	
<i>SLC22A7</i> rs2270860																
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	TT	-	-	-	-	-	-	DERMA (>2)	0.016	17.08 (1.71 - 170.26)	(76)
<i>SLC22A7</i> rs4149178																
Pellicer (2017a)	Caucásica (España)	O	301	CAPE	CCR (I-IV)	G	-	-	-	-	-	-	Diarrea (>2)	0.034	0.34 (0.12 - 0.92)	(76)

CAPE: capecitabina. CCR: cáncer colorrectal. DERMA.: dermatológica. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño muestral. O: original. OR: odds ratio. Ref.: referencia



JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

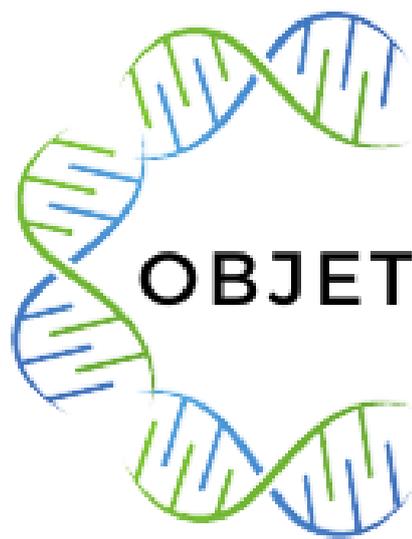
El CCR es una enfermedad con una relevancia clínica significativa a nivel mundial debido a su elevada incidencia y mortalidad. El tratamiento antineoplásico con capecitabina, ha demostrado ser una estrategia efectiva en pacientes con CCR avanzado. A pesar de la introducción de nuevos agentes citotóxicos y biológicos dirigidos, las FPx siguen siendo el tratamiento de elección para el CCR. Sin embargo, los resultados de la terapia presentan una elevada variabilidad interindividual en cuanto al beneficio clínico y los eventos adversos de toxicidad. Por esta razón, existe una necesidad apremiante de identificar biomarcadores predictivos de los resultados clínicos de la terapia con capecitabina.

Los pacientes oncológicos ya enfrentan numerosos desafíos relacionados con su enfermedad y las terapias disponibles. La posibilidad de evitar complicaciones debido a toxicidad indeseada o ineficacia terapéutica permitiría una mejora significativa de su calidad de vida y de la atención médica en general. Además, la gestión de recursos sanitarios se vería beneficiada al reducir costos asociados con hospitalizaciones o visitas médicas evitables, así como el uso de terapias inefectivas.

Actualmente, la disponibilidad de marcadores predictivos de la terapia adyuvante de capecitabina es escasa. En este contexto, la PGx ha emergido como un campo prometedor, que aporta una herramienta que permite identificar de antemano a los pacientes que no se beneficiarán de la terapia con capecitabina. Aunque actualmente el genotipado de las 4 variantes de relevancia clínica del gen *DPYD* (los SNPs *DPYD* rs3918290, *DPYD* rs55886062, *DPYD* rs67376798 y *DPYD* rs75017182-rs56038477) es un biomarcador genético predictivo de toxicidad utilizado ampliamente en la práctica clínica, su uso combinado solo permite predecir entre un 20-30% de los eventos de toxicidad graves de capecitabina. Además, es relevante destacar que estas variantes específicas presentan una baja frecuencia en la población mundial. Lo que implica que la mayoría de los pacientes que experimentan eventos de toxicidad grave no se benefician de la información genética disponible. Esto, sumado al hecho que hasta la fecha no existen biomarcadores genéticos que puedan predecir de manera confiable la efectividad de esta terapia en términos de respuesta o supervivencia, plantea la posibilidad de que otros SNPs en genes implicados en el metabolismo, transporte y mecanismo de acción de capecitabina puedan influenciar significativamente los resultados de la terapia.

Por lo anteriormente mencionado se plantea la siguiente hipótesis “SNPs en genes involucrados en la PD y PK de capecitabina pueden ser considerados potenciales biomarcadores de toxicidad o efectividad del tratamiento antineoplásico adyuvante en pacientes con CCR”.

Dado que la evidencia disponible sobre la influencia de estos SNPs en la efectividad y seguridad del tratamiento antineoplásico basado en capecitabina es en su mayoría escasa y, en ocasiones, contradictoria, es crucial generar mayor evidencia que aclare y permita validar estos hallazgos a futuro.



OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Evaluar el impacto de SNPs en genes pertenecientes a la PK y PD de capecitabina (*ABCB1*, *ABCC4*, *ABCG2*, *CDA*, *CES1/2*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1/2*, *ENOSF1*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMP*, *TYMS*, *UMPS*, *UPB1* y *XRCC1/3*), sobre la efectividad y seguridad de la terapia adyuvante basada en capecitabina, en pacientes con CCR.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar la presencia de los SNPs rs1045642 (*ABCB1*), rs1128503 (*ABCB1*), rs2032582 (*ABCB1*), rs3742106 (*ABCC4*), rs2231142 (*ABCG2*), rs532545 (*CDA*), rs602950 (*CDA*), rs2072671 (*CDA*), rs1048977 (*CDA*), rs2244613 (*CES1*), rs71647871 (*CES1*), rs7187684 (*CES1P1*), rs11861118 (*CES1P1*), rs11075646 (*CES2*), rs17376848 (*DPYD*), rs1801160 (*DPYD*), rs1801159 (*DPYD*), rs1801158 (*DPYD*), rs2297595 (*DPYD*), rs1801265 (*DPYD*), rs12022243 (*DPYD*), rs2612091 (*ENOSF1*), rs11615 (*ERCC1*), rs3212986 (*ERCC1*), rs1799787 (*ERCC2*), rs13181 (*ERCC2*), rs1799793 (*ERCC2*), rs1801131 (*MTHFR*), rs1801133 (*MTHFR*), rs4149178 (*SLC22A7*), rs2270860 (*SLC22A7*), rs2853741 (*TYMS*), rs2790 (*TYMS/ENOSF1*), rs699517 (*TYMS/ENOSF1*), rs11479 (*TYMP*), rs1801019 (*UMPS*), rs2279199 (*UMPS*), rs4678145 (*UMPS*), rs2070474 (*UPB1*), rs25487 (*XRCC1*), rs861539 (*XRCC3*) en pacientes con CCR en tratamiento adyuvante basados en capecitabina.
- Medir la efectividad del tratamiento basado en capecitabina según la SLE.
- Medir la seguridad del tratamiento basado en capecitabina según toxicidad general, toxicidad limitante de dosis (anemia, diarrea, dolor abdominal, SMP, hiperbilirrubinemia, leucopenia linfocitopenia, mucositis, náuseas, neutropenia, y trombocitopenia) y modificación del tratamiento por eventos de toxicidad (retraso, reducción de dosis y suspensión).
- Estudiar la asociación de las variables independientes sociodemográficas (edad de diagnóstico de CCR, sexo, historia familiar de cáncer y de CCR, y hábitos enólico y tabáquico) y clínicas (localización tumor primario, tamaño tumor primario, histopatología tumoral, estadio al diagnóstico, grado histológico, PS. ECOG., tipo de tratamiento adyuvante, línea de tratamiento) con las efectividad y seguridad del tratamiento basado en capecitabina.
- Estudiar la asociación de las variables genéticas (SNPs y haplotipos) con la efectividad y seguridad de la terapia basada en capecitabina.



**MATERIAL
Y MÉTODOS**

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes ambispectivo.

4.2 Comité de ética

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. La investigación fue aprobada por Comité Ético de Investigación provincial de Granada (CEI/CEIM), perteneciente a la Red de Comités de Ética del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) (código de identificación: 0632-M2-20, 2020) (Anexo I). Se solicitó la gestión de las muestras al Biobanco del SSPA, las cuales fueron identificadas mediante una codificación alfanumérica.

4.3 Población de estudio

Pacientes con CCR en QT adyuvante con capecitabina.

4.4 Ámbito geográfico

Este estudio incluyó pacientes diagnosticados de CCR en tratamiento adyuvante con capecitabina en monoterapia o combinación (con oxaliplatino, RT o bevacizumab) en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), Granada, España.

4.5 Criterios de inclusión

- Edad \geq 18 años.
- Pacientes diagnosticados con CCR mediante estudio histológico o citológico.
- Escala de estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (PS. ECOG) \leq 2.
- Pacientes tratados con capecitabina adyuvante (en monoterapia o combinación).
- Muestra disponible con firma del consentimiento del biobanco (Anexo II).
- Análítica normal de función hematológica, hepática y renal.

4.6 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que quisieran quedar embarazadas durante el periodo del estudio.
- Otros diagnósticos de cáncer.

- Historia clínica no disponible para realizar el seguimiento.
- Pérdidas durante el seguimiento.
- Duración de tratamiento ≤ 12 semanas o menor a la mitad de los ciclos prescritos (para análisis de supervivencia).
- Hipersensibilidad a capecitabina o a cualquiera de los excipientes de su formulación.
- Tratamiento reciente o activo con Brivudina.

4.7 Variables

4.7.1 Variables dependientes

4.7.1.1 Medidas de efectividad

La variable utilizada para evaluar la efectividad al tratamiento adyuvante basado en capecitabina fue la SLE. Esta variable fue recogida a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos registrados por los médicos del Servicio de Oncología Médica del HUVN y se describe con mayor detalle a continuación.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE). Variable de tiempo a suceso. Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de recurrencia de la enfermedad o muerte del paciente (165). Variable cuantitativa continua (meses).

4.7.1.2 Medidas de seguridad

Las variables utilizadas para evaluar la seguridad observada durante el tratamiento adyuvante basado en capecitabina fueron toxicidad y modificación del tratamiento debido a evento adverso de toxicidad asociada a la terapia. Estas variables fueron recogidas a partir de las historias clínicas de los pacientes y de las analíticas de laboratorio, procedentes de los datos registrados por el equipo profesional de Oncología Médica y Laboratorio Clínico del HUVN y se describen con mayor detalle a continuación.

Toxicidad. Variable cualitativa ordinal que toma los valores GRADO 0/GRADO 1/GRADO 2/GRADO 3/ GRADO 4, según las directrices de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 (166). Se registró el grado de toxicidad más alto observado durante el tratamiento. Estos valores fueron categorizados en GRADO 0-2 (toxicidad leve) y GRADO 3-4 (toxicidad severa). Los tipos de toxicidad evaluados se agruparon de la siguiente manera: en toxicidad general y según el tipo específico de toxicidad limitante de dosis, que incluye astenia,

diarrea, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, mielosupresión (anemia, linfocitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia), mucositis, náuseas y SMP.

Modificación del tratamiento. Se evaluó mediante las variables reducción de dosis, retraso del tratamiento y suspensión del tratamiento. Se definen a continuación:

- Reducción de dosis. Definida como la reducción de la dosis inicial de capecitabina prescrita durante el tratamiento debido a la aparición de eventos de toxicidad. Variable cualitativa nominal que toma los valores SI/NO.
- Retraso del tratamiento. Se define como el retraso del esquema de tratamiento basado en capecitabina pautado inicialmente, durante cualquier ciclo de la QT, a causa de algún evento de toxicidad. Sólo se consideró retraso cuando el tratamiento fue retomado. Variable cualitativa nominal que toma los valores SI/NO.
- Suspensión del tratamiento. Definido como la interrupción total del tratamiento a causa de un evento de toxicidad. Variable cualitativa nominal que toma los valores SI/NO.

4.7.2 Variables independientes

4.7.2.1 Variables sociodemográficas

Edad de diagnóstico CCR. Edad del paciente a la fecha de diagnóstico de la patología de estudio. Variable cuantitativa continua (años).

Sexo. Variable cualitativa nominal que toma los valores Femenino/Masculino.

Historia familiar de CCR. Variable cualitativa nominal que toma los valores Si/No.

Historia familiar de cáncer. Variable cualitativa nominal que toma los valores Si/No.

Hábito tabáquico. Variable cualitativa nominal que toma los valores Fumador/ No Fumador/ Exfumador.

Hábito enólico. Variable cualitativa nominal que toma los valores Bebedor/ No Bebedor/ Exbebedor.

Estas variables fueron recogidas a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos registrados por los médicos del Servicio de Oncología Médica del HUVN.

4.7.2.2 Variables clínicas

Diagnóstico de CCR. Diagnóstico de CCR según localización de tumor primario. Variable cualitativa nominal que toma los valores Colon Ascendente/ Colon Descendente/ Colon Transverso/ Ciego/ Sigma/ Rectal. A su vez, esta variable fue categorizada en la nueva variable Localización tumor 1º que toma los valores Colon/Recto.

Tamaño tumor primario. Variable cuantitativa continua (cm).

Histopatología tumoral. Variable cualitativa nominal que toma los valores ADC/ ADC Mucinoso/ ADC de Células de Anillo de Sello/ Tumor Escirroso/ Neuroendocrino.

Estadio al diagnóstico. Evaluado según el Sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)* de 2017 (19). Variable cualitativa ordinal que toma los valores 0/ I/ IIA/ IIB/ IIC/ IIIA/ IIIB/ IIIC/ IVA/ IVB/ IVC. A su vez, esta variable fue categorizada según extensión en I-IIC/IIIA-IV.

Grado histológico. Variable cualitativa ordinal que toma los valores Alto/ Moderado/ Bajo. A su vez, esta variable fue categorizada en Alto/Bajo.

PS. ECOG. Escala que describe el nivel de funcionamiento del paciente en términos de su capacidad para cuidar de sí mismo, su actividad diaria y su capacidad física (167). Variable cualitativa ordinal que toma los valores: ECOG 0: Paciente totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades anteriores a la enfermedad sin restricciones. / ECOG 1: Paciente restringido en actividades físicamente extenuantes, pero es capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria (trabajos domésticos ligeros, trabajos de oficina). / ECOG 2: Paciente deambula y es capaz de cuidar de sí mismo, pero no puede realizar ninguna actividad laboral. Permanece en pie más del 50% de las horas de vigilia. / ECOG 3: Paciente capaz de cuidar de sí mismo sólo de forma limitada. Permanece confinado en la cama o en una silla más del 50% de las horas de vigilia. / ECOG 4: Paciente completamente incapacitado. No puede realizar ningún autocuidado. Se encuentra totalmente confinado a la cama o a la silla. / ECOG 5: Paciente fallecido.

Esquema terapéutico. Agentes quimioterapéuticos prescritos. Variable cualitativa nominal que toma los valores de los medicamentos pautados. A su vez, esta variable fue categorizada en una nueva variable Tipo de tratamiento adyuvante, que toma los valores: Capecitabina en Monoterapia/Capecitabina en Combinación.

Línea de tratamiento. Variable cualitativa ordinal que toma los valores: 1º línea/ 2º línea/ 3º línea o +.

Estas variables fueron recogidas a partir de las historias clínicas de los pacientes, procedentes de los datos registrados por los médicos del Servicio de Oncología Médica del HUVN.

4.7.2.3 Variables genéticas

Genotipo: Genotipo de los pacientes para cada uno de los SNPs estudiados. Variable cualitativa ordinal que toma los valores Homocigoto AA /Heterocigoto Aa/ Homocigoto aa. De forma particular, el estatus genético de las variantes de relevancia clínica del gen *DPYD* (rs3918290, rs55886062, rs67376798 y rs56038477/rs75017182) fue obtenido desde el informe de farmacogenética *DPYD* disponible en la historia clínica de los pacientes. A su vez, se definió una variable cualitativa nominal representativa del conjunto de variantes *DPYD* de relevancia clínica, denominada: Portador de variantes de *DPYD* clínicamente validadas, que toma los valores: Portador: Si porta al menos una variante de *DPYD* de actividad disminuida o nula de relevancia clínica. / No portador: Si no porta variantes *DPYD* de actividad disminuida o nula de relevancia clínica. El resto de las variables genéticas del estudio fueron obtenidas a partir de análisis de detección de SNPs realizados en la Unidad de Farmacogenética (UFG) del Servicio de Farmacia del HUVN. Tanto la obtención de las muestras de ADN como la técnica empleada se detallan a continuación.

Haplotipo: Combinación específica de alelos 2 o más SNPs ubicados en el mismo cromosoma organizados en función del desequilibrio de ligamiento (LD). Variable cualitativa ordinal que toma los valores de todas las combinaciones posibles de alelos en los loci considerados. Estos valores se representan como las secuencias de nucleótidos.

4.7.2.3.1 Obtención de muestras de ADN

Se solicitó al Biobanco de Andalucía un conjunto de muestras de 50 µl de ADN extraído a partir de hisopo bucal de pacientes con patologías oncológicas a quienes se les determinó el genotipo *DPYD* previa administración de FPs. Durante el periodo de la investigación, las muestras solicitadas se almacenaron en la UFG del Servicio de Farmacia del HUVN a -40° C, cumpliendo con el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y que regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. A partir de esa colección se seleccionaron aquellas muestras de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

4.7.2.3.2 Detección de polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real

La determinación de los genotipos de los SNPs estudiados en los genes *CES1*, *CES1P1*, *CES2*, *CDA*, *TYMP*, *DPYD*, *UPB1*, *UMPS*, *ABCG2*, *ABCC4*, *SLC22A7*, *ABCB1*, *TYMS*, *ENOSF1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*, *XRCC3* se efectuó a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real (RT-PCR) con sondas TaqMan™ específicas de cada SNP. El ID de las sondas utilizadas para cada uno de los SNPs estudiados se exponen en la **Tabla 15**. Las RT-PCR se llevaron a cabo utilizando el equipo QuantStudio™ 3 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) en placas de 96 pocillos y 0.2 ml. La discriminación de alelos se realizó con el software QuantStudio 3 and 5 Real-Time PCR System Software versión v1.5.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Las sondas de identificación de genotipos de SNP TaqMan™ utilizan la composición química del ensayo de 5' nucleasa TaqMan para amplificar y detectar alelos de SNP específicos en muestras de ADN genómico purificado. Cada ensayo de identificación cuenta con dos sondas de MGB TaqMan™ específicas de alelos que contienen colorantes fluorescentes diferentes (VIC: para alelo 1; FAM: para alelo 2) ubicados en el extremo 5', un quencher en el extremo 3' y un par de cebadores para la detección de un SNP determinado mediante RT-PCR. Tanto el cebador como la sondas específicas se alinean de manera exclusiva con el sitio del genoma a analizar, demostrando una elevada especificidad para detectar el alelo del SNP de interés (168,169). Durante la fase de extensión de la reacción de PCR la ADN polimerasa rompe la(s) sonda/as hibridada(s) con el ADN genómico, separando el fluorocromo del quencher y detectándose emisión de fluorescencia de una de las sondas o de ambas. A medida que pasa cada ciclo, se liberan más moléculas de fluorocromo notificador, lo que conlleva a un aumento progresivo de la intensidad de fluorescencia. La fluorescencia detectada VIC es indicativa de Homocigosis del alelo 1, La fluorescencia detectada FAM es indicativa de Homocigosis del alelo 2, y la detección de ambas fluorescencias es indicativo de heterocigosis (170). El procedimiento comenzó con un paso de prelectura a 60 °C durante 30 s. A continuación, se llevó a cabo un paso inicial de desnaturalización y activación de la enzima a 95 °C durante 10 min. La fase de desnaturalización subsiguiente tuvo lugar a 95 °C durante 15 s, repetida a lo largo de 40 ciclos. Este paso de desnaturalización fue seguido por una fase de hibridación y extensión a 60 °C durante 60 s en cada ciclo. Finalmente la etapa de post lectura tuvo lugar a 60 °C durante 30 s. El análisis de determinación de SNPs fue realizado en duplicado para un 10% de las muestras de forma aleatoria.

Tabla 15. Características de los SNPs analizados y metodología de genotipado empleada

Gen	SNP número rs	Alelos*	Variante/ Consecuencia genética	ID de la sonda	Técnica de genotipado
Genes involucrados en la bioactivación					
<i>CES1</i>	rs2244613	G>T	<i>Intron variant</i>	C_11290377_10	TaqMan™
<i>CES1</i>	rs71647871	G>A	<i>Missense variant</i>	-	TaqMan™
<i>CES1P1</i>	rs7187684	T>C	<i>Intron variant</i>	C_31071358_20	TaqMan™
<i>CES1P1</i>	rs11861118	A>G	<i>2KB upstream variant</i>	-	TaqMan™
<i>CES2</i>	rs11075646	C>G	<i>5'UTR variant</i>	-	TaqMan™
<i>CDA</i>	rs532545	C>T	<i>2KB upstream variant</i>	C_7477400_20	TaqMan™
<i>CDA</i>	rs602950	A>G	<i>2KB upstream variant</i>	-	TaqMan™
<i>CDA</i>	rs2072671	A>C	<i>Missense variant</i>	C_25472931_20	TaqMan™
<i>CDA</i>	rs1048977	C>T	<i>Synonymous variant</i>	C_7477307_30	TaqMan™
<i>TYMP</i>	rs11479	C>T	<i>Missense variant</i>	C_11946264_20	TaqMan™
Genes involucrados en el metabolismo					
<i>DPYD</i>	rs17376848	T>C	<i>Synonymous variant</i>	C_25471727_20	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs1801160	G>A	<i>Missense variant</i>	C_11372171_10	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs1801159	A>G	<i>Missense variant</i>	C_8383855_20	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs1801158	G>A	<i>Missense variant</i>	C_1823316_20	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs2297595	A>G	<i>Initiator codon variant</i>	C_16187014_20	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs1801265	T>C	<i>Missense variant</i>	C_9491497_10	TaqMan™
<i>DPYD</i>	rs12022243	G>A	<i>Intron variant</i>	C_30737209_10	TaqMan™
<i>UPB1</i>	rs2070474	C>G	<i>Non-coding transcript variant</i>	C_22272006_10	TaqMan™
<i>UMPS</i>	rs1801019	G>C	<i>Missense variant</i>	C_1901477_10	TaqMan™
<i>UMPS</i>	rs2279199	T>C	<i>2KB upstream variant</i>	C_15967269_20	TaqMan™
<i>UMPS</i>	rs4678145	G>C	<i>Intron variant</i>	C_27974001_10	TaqMan™
<i>TYMP</i>	rs11479	C>T	<i>Missense variant</i>	C_11946264_20	TaqMan™
Genes involucrados en el transporte					
<i>ABCG2</i>	rs2231142	C>A	<i>Missense variant</i>	C_15854163_70	TaqMan™
<i>ABCC4</i>	rs3742106	T>G	<i>3'UTR variant</i>	C_8059522_1	TaqMan™
<i>SLC22A7</i>	rs4149178	A>G	<i>Intron variant</i>	C_11542962_10	TaqMan™
<i>SLC22A7</i>	rs2270860	C>T	<i>Synonymous variant</i>	C_15958756_10	TaqMan™
<i>ABCB1</i>	rs1045642	T>C	<i>Synonymous variant</i>	C_7586657_20	TaqMan™
<i>ABCB1</i>	rs1128503	T>C	<i>Synonymous variant</i>	C_7586662_10	TaqMan™
<i>ABCB1</i>	rs2032582	T>G	<i>Missense variant</i>	C_11711720C_30	TaqMan™
Genes involucrados en la farmacodinamia					
<i>TYMS</i>	rs2853741	T>C	<i>2KB upstream variant</i>	C_26612342_10	TaqMan™
<i>TYMS-ENOSF1</i>	rs2790	A>G	<i>3'UTR variant / Intron variant</i>	C_7486263_10	TaqMan™
<i>TYMS-ENOSF1</i>	rs699517	C>T	<i>3'UTR variant / Non-coding transcript variant</i>	C_7486269_10	TaqMan™
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	G>A	<i>Intron variant</i>	C_15908768_10	TaqMan™
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A>C	<i>Missense variant</i>	C_850486_20	TaqMan™
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C>T	<i>Missense variant</i>	C_1202883_20	TaqMan™
<i>ERCC1</i>	rs11615	T>C	<i>Synonymous variant</i>	C_2532959_10	TaqMan™
<i>ERCC1</i>	rs3212986	G>T	<i>3'UTR variant</i>	C_2532948_10	TaqMan™
<i>ERCC2</i>	rs1799787	C>T	<i>Intron variant</i>	C_11973901_10	TaqMan™
<i>ERCC2</i>	rs13181	A>C	<i>Missense variant</i>	C_3145033_10	TaqMan™
<i>ERCC2</i>	rs1799793	G>A	<i>Missense variant</i>	C_3145050_10	TaqMan™
<i>XRCC1</i>	rs25487	A>G	<i>Missense variant</i>	C_622564_10	TaqMan™
<i>XRCC3</i>	rs861539	C>T	<i>Missense variant</i>	C_8901525_10	TaqMan™

rs: reference SNP. SNP: single nucleotide polymorphism. * Alelos según placement: GRCh38.p14

4.7.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recolectadas con el software R 4.2.2 (*The R Foundation*, Vienna, Austria) (171). La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar (SD) cuando cumplían con la normalidad, y como mediana y percentiles [p25, p75] cuando no presentaban una distribución normal.

Se llevó a cabo un análisis bivalente con el software R 4.2.2 (*The R Foundation*, Vienna, Austria) (171) entre las variables de efectividad (SLE) y seguridad (toxicidad y modificación del tratamiento) de la terapia con las variables sociodemográficas, clínicas y genéticas. El estudio de asociación entre las variables genéticas y las medidas de efectividad y seguridad se realizó aplicando los modelos: genotípico, dominante y recesivo. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron mediante regresión logística. El análisis bivalente de supervivencia se llevó a cabo utilizando la prueba de Kaplan-Meier, log-rank y regresión de Cox univariante. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se calculó la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC95%) mediante regresión logística binaria a aquellas asociaciones que resultaron ser significativas.

Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se estimaron las frecuencias de haplotipos. En el análisis de LD, se calculó Lewontin's D prime (D') y el coeficiente de desequilibrio de ligamiento (r^2) con el programa PLINK v1.07. A su vez, mediante el software PLINK v1.07 se realizó el análisis de tag-SNP (172). Los gráficos de LD se presentaron mediante el uso del software HaploView (173). El análisis de estimación de las frecuencias de haplotipos y su asociación con las variables de efectividad y seguridad a la terapia analizadas se llevó a cabo con los programas HaploView 4.1, SNPstats y Thesias 3.1.1 (173–175).

Se realizó un análisis multivariante con el software R 4.2.2 (*The R Foundation*, Vienna, Austria) (171) mediante regresión logística, lineal o de Cox para el cálculo de OR o hazards ratio (HR) y el IC95% en las variables predictivas potenciales de efectividad y seguridad de la terapia de capecitabina. Para la definición del modelo multivariante final se utilizó el método de "pasos hacia atrás". Las variables predictivas se incluyeron si presentaban un valor de $p \leq 0.05$ en el análisis bivalente. Se aplicó el procedimiento de corrección de comparaciones múltiples utilizando el método de Benjamini-Hochberg o False Discovery rate (FDR) para ajustar los valores de p . Un valor de $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa



RESULTADOS

RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes

El estudio incluyó un total de 161 pacientes con CCR tratados con esquemas basados en capecitabina adyuvante. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos se exponen en la **Tabla 16**. La mediana de edad de diagnóstico de CCR fue de 65 [56, 73] años. Del total de pacientes incluidos, el 38.51% (62/161) eran mujeres, el 28.57% (46/161) presentaba antecedentes familiares de CCR y el 59.63% (96/161) presentaba historial familiar de cáncer de cualquier tipo. En relación con el hábito tabáquico, el 19.88% (32/161) del total de pacientes era fumador, el 55.90% (90/161) era no fumador y el 24.22% (39/161) era exfumador. Con respecto al hábito enólico, el 21.74% (35/161) del total de pacientes era bebedor, el 72.67% (117/161) era no bebedor y el 5.59% (9/161) era ex bebedor. La localización tumoral mayoritaria fue en colon en un 59.01% (95/161) de los pacientes, mientras que el 40.99% (66/161) de los tumores primarios se localizó en el recto. La localización más frecuente del tumor primario a nivel del colon fue a nivel del sigma en un 19.25% (31/161) del total de pacientes, seguido de colon ascendente en un 16.15% (26/161), colon descendente en un 11.18% (18/161) y ciego en un 9.32% (15/161). La mediana del tamaño del tumor primario fue de 4.20 [3.00, 6.00] cm. El 78.88% (127/161) de los tumores eran de tipo histológico ADC, mientras que el 21.12% (34/161) eran de tipo ADC con componente mucinoso. El 83.23% (134/161) de los estadios al diagnóstico se agruparon en el segmento IIIA-IV y el 87.58% (141/161) de los tumores presentaban un grado histológico bajo. El 72.50% (116/161) de los pacientes se encontraba en el segmento 0 de la escala ECOG, el 21.74% (35/161) en el segmento 1 y el 6.21% (10/161) en el segmento 2. Un 48.45% (78/161) de los pacientes se encontraba en tratamiento con capecitabina adyuvante en monoterapia, mientras que un 51.55% (83/161) se encontraba en terapia combinada. El 49.69% (80/161) de los regímenes terapéuticos de capecitabina fueron CAPOX. Un 91.93% (148/161) de los pacientes se encontraba en 1º línea de tratamiento adyuvante, un 6.21% (10/161) en 2º línea de tratamiento y un 1.86% (3/161) en 3º línea de tratamiento o más. La mediana del tiempo de tratamiento con capecitabina fue de 5.26 [3.96 - 5.80] meses y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 12.83 [6.26 - 21.56] meses.

Tabla 16. Características sociodemográficas y clínicas de los 161 pacientes incluidos

Característica	n	(%)	
Sexo	Femenino	62	38.51
	Masculino	99	61.49
Historia familiar de CCR	Si	46	28.57
	No	115	71.43
Historia familiar de cáncer	Si	96	59.63
	No	65	40.37
Hábito tabáquico	Fumador	32	19.88
	No fumador	90	55.90
	Exfumador	39	24.22
Hábito enólico	Bebedor	35	21.74
	No bebedor	117	72.67
	Exbebedor	9	5.59
Edad al diagnóstico (años)	65 [56, 73]		
Tipo de CCR	Cáncer de colon ascendente	26	16.15
	Cáncer de colon descendente	18	11.18
	Cáncer de ciego	15	9.32
	Cáncer de sigma	31	19.25
	Cáncer de colon transverso	5	3.11
	Cáncer de recto	66	40.99
Localización tumor primario	Colon	95	59.01
	Recto	66	40.99
Tamaño tumor primario (cm)	4.20 [3.00, 6.00]		
Estadio	0-IIIC	20	16.77
	IIIA-IV	141	83.23
Histopatología tumoral	ADC	127	78.88
	ADC mucinoso	34	21.12
Grado histológico	Alto	20	12.42
	Bajo	141	87.58
PS ECOG	0	116	72.05
	1	35	21.74
	2	10	6.21
Régimen terapéutico	Capecitabina	78	48.45
	Capecitabina + RT	2	1.24
	CAPOX	80	49.69
	CAPOX + Bevacizumab	1	0.62
Tipo de tratamiento adyuvante	Capecitabina monoterapia	78	48.45
	Capecitabina en combinación	83	51.55
Línea de tratamiento	1º línea	148	91.93
	2º línea	10	6.21
	3º línea o más	3	1.86

Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje). Variables cuantitativas: p50 [p25, p75] (distribución no paramétrica). ADC: adenocarcinoma, CAPOX: Capecitabina + Oxaliplatino, CCR: cáncer colorrectal, n: número, RT: radioterapia.

5.2 Efectividad de la terapia adyuvante basada en capecitabina

Del total de 161 pacientes incluidos en el estudio, se pudo determinar la efectividad de la terapia en 142 pacientes. Diecinueve pacientes no pudieron evaluarse con relación al fármaco, ya que presentaron una duración de tratamiento ≤ 12 semanas o menor a la mitad de los ciclos prescritos. En este grupo de pacientes, la mediana del tiempo de tratamiento con capecitabina fue de 5.43 [4.18 - 5.83] meses y la mediana del tiempo de seguimiento fue de 13.80 [7.28 - 22.05] meses.

En cuanto a la supervivencia, 31 pacientes presentaron el evento de estudio (evidencia de recurrencia de la enfermedad), lo que se traduce en una tasa de supervivencia del 78.17% (111/142). Ninguno de los pacientes incluidos en el análisis de supervivencia falleció durante el tiempo de seguimiento. La mediana de la SLE no pudo ser calculada, ya que el evento no se manifestó en al menos el 50% de los sujetos de la cohorte estudiada (**Figura 17**). La mediana del tiempo libre de enfermedad en los pacientes que presentaron el evento fue de 8.66 [4.18 - 13.48] meses.

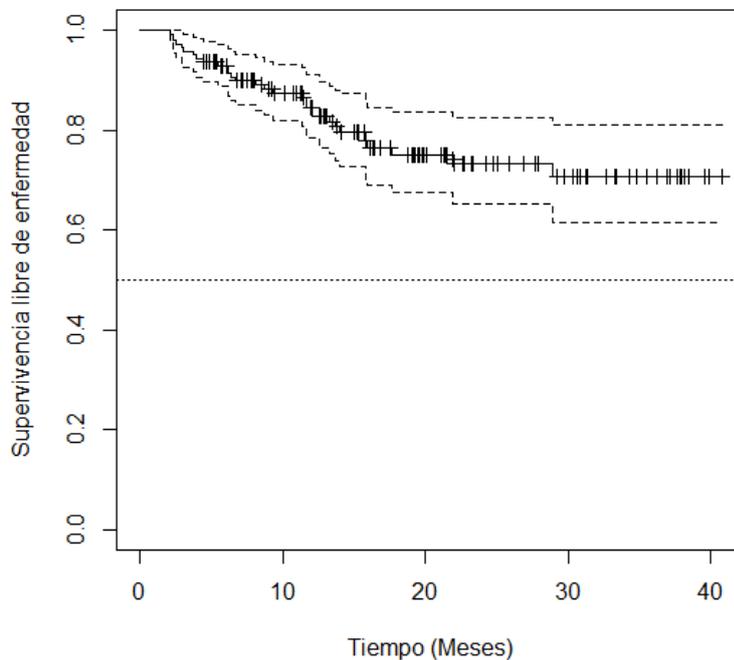


Figura 17. Estimación de la SLE en la población de estudio.
(percentiles p25, p50 y p75)

5.3 Seguridad de la terapia adyuvante basada en capecitabina

Las variables destinadas a medir la seguridad de la terapia adyuvante basada en capecitabina pudieron ser evaluadas en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio (n = 161) y se exponen en las **Tablas 17-18**.

5.3.1 Toxicidad observada durante la terapia adyuvante basada en capecitabina

Durante el tratamiento basado en capecitabina el 44.1% (71/161) de los pacientes experimentó toxicidad general (de cualquier tipo) severa (Grado \geq 3). Con respecto a la toxicidad no hematológica limitante de dosis, el 6,21% (10/161) presentó astenia severa, 3.73% (6/161) dolor abdominal grave, 8.07% (13/161) diarrea severa, 1.24% (2/161) hiperbilirrubinemia severa, 3.73% (6/161) náusea severa, 4.35% (7/161) SMP severo. Ningún paciente presentó mucositis severa. En cuanto a la toxicidad hematológica limitante de dosis, un 1.86% (3/161) de los pacientes experimentó leucopenia severa, un 5.59% (9/161) linfocitopenia severa, un 3.11% (5/161) neutropenia severa y, un 1.24% (2/161) trombocitopenia severa. Ningún paciente presentó anemia severa durante el tratamiento basado en capecitabina (**Tabla 17**).

5.3.2 Modificación del tratamiento por toxicidad durante la terapia adyuvante basada en capecitabina

Durante el tratamiento adyuvante basado en capecitabina el 42.24% (68/161) de los pacientes presentó retraso del inicio de alguno de los ciclos de tratamiento, al 33.54% (54/161) se les redujo la dosis inicial prescrita de capecitabina y el 27.33% (44/161) debió suspender el tratamiento antes de lo pautado producto de la ocurrencia de algún evento adverso de toxicidad asociado a capecitabina (**Tabla 18**).

Tabla 17. Toxicidad observada en los pacientes del estudio

Variable		n	(%)
Toxicidad general	Grado < 3	90	55.9
	Grado ≥ 3	71	44.1
Anemia	Grado < 3	161	100
	Grado ≥ 3	0	0.00
Astenia	Grado < 3	151	93.79
	Grado ≥ 3	10	6.21
Dolor abdominal	Grado < 3	155	96.27
	Grado ≥ 3	6	3.73
Diarrea	Grado < 3	148	91.93
	Grado ≥ 3	13	8.07
Hiperbilirrubinemia	Grado < 3	159	98.76
	Grado ≥ 3	2	1.24
Leucopenia	Grado < 3	158	98.14
	Grado ≥ 3	3	1.86
Linfocitopenia	Grado < 3	152	94.41
	Grado ≥ 3	9	5.59
Mucositis	Grado < 3	161	100
	Grado ≥ 3	0	0.00
Náuseas	Grado < 3	155	96.7
	Grado ≥ 3	6	3.73
Neutropenia	Grado < 3	156	96.89
	Grado ≥ 3	5	3.11
SMP	Grado < 3	154	95.65
	Grado ≥ 3	7	4.35
Trombocitopenia	Grado < 3	159	98.76
	Grado ≥ 3	2	1.24

Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje). n: número, SMP: Síndrome de manos y pies.

Tabla 18. Variables de modificación del tratamiento por toxicidad

Variable		n	(%)
Retraso de tratamiento	Sí	68	42.24
	No	93	57.76
Reducción de dosis	Sí	54	33.54
	No	107	66.46
Suspensión de tratamiento	Sí	44	27.33
	No	117	72.67

Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje). n: número

5.4 Influencia de las características sociodemográficas y clínicas en los resultados de la terapia basada en capecitabina

5.4.1 Supervivencia libre de enfermedad

En el análisis bivalente, la SLE fue significativamente superior en los pacientes con grado histológico tumoral bajo ($p_{\text{logrank}} = 0.009$; HR = 0.34; IC95% = 0.14 - 0.79) y con historia familiar de cáncer ($p_{\text{logrank}} = 0.040$; HR = 0.48; IC95% = 0.23 - 0.99). No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con la SLE. El análisis bivalente de asociación ente las características sociodemográficas y clínicas con la SLE se exponen en la **Tabla 19**.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la asociaciones de SLE con el grado histológico, historia familiar de cáncer y localización de tumor 1º, se exponen en las **Figuras 18-20**.

Tabla 19. Asociación de las características sociodemográficas y clínicas con la SLE

Característica		Supervivencia libre de enfermedad								
		N	Ev.	MST (m)	IC 95%	p-valor ^a	Cat. de ref.	Modelo de Cox bivariante		
								HR	IC 95%	p-valor
Sexo	Femenino	53	12	NA	29 - NA	0.800	Hombre	1.12	0.54 - 2.31	0.800
	Masculino	89	19	NA	NA - NA					
Historia familiar de CCR	Si	42	7	NA	NA - NA	0.400	No	0.71	0.30 - 1.66	0.400
	No	100	24	NA	NA - NA					
Historia familiar de cáncer	Si	85	13	NA	NA - NA	0.040	No	0.48	0.23 - 0.99	0.050
	No	57	18	NA	29.00 - NA					
Hábito tabáquico	Fumador	29	6	NA	NA - NA	1.000	Exfumador	1.00	0.33 - 2.97	1.000
	No fumador	77	18	NA	NA - NA			1.08	0.45 - 2.60	
	Exfumador	36	7	NA	NA - NA			1.00	-	
Hábito enólico	Bebedor	33	7	NA	NA - NA	1.000	Bebedor	1.00	-	1.000
	No bebedor	101	22	NA	NA - NA			1.03	0.44 - 2.43	
	Exbebedor	8	2	NA	22 - NA			1.07	0.22 - 5.19	
Localización tumor primario	Colon	81	22	NA	29 - NA	0.080	Colon	0.51	0.23 - 1.10	0.080
	Recto	61	9	NA	NA - NA					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	17	3	NA	NA - NA	0.500	0-IIC	1.47	0.44 - 4.87	0.500
	IIIA-IV	125	28	NA	NA - NA					
Histopatología tumoral	ADC	114	25	NA	NA - NA	1.000	ADC	0.99	0.40 - 2.43	1.000
	ADC muc.	28	6	NA	NA - NA					
Grado histológico	Alto	16	7	NA	8.67 - NA	0.009	Alto	0.34	0.14 - 0.79	0.030
	Bajo	126	24	NA	NA - NA					
PS ECOG	0	107	23	NA	NA - NA	0.700	0	1.00	-	0.700
	1	28	7	NA	29.00 - NA			1.31	0.56 - 3.06	
	2	7	1	NA	NA - NA			0.65	0.08 - 4.88	
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	65	13	NA	NA - NA	0.700	Mono-terapia	1.14	0.56 - 2.33	0.700
	Combinación	77	18	NA	NA - NA					
Línea de tratamiento	1º línea	131	28	NA	NA - NA	0.700	1º línea	1.00	-	0.600
	2º línea	10	3	NA	15.90 - NA			1.37	0.41 - 4.52	
	3º línea o +	1	0	NA	NA - NA			0.00	0.00 - Inf	
Edad de diagnóstico		142	31	-	-	0.400	-	1.01	0.97 - 1.05	0.400
Tamaño tumor primario		142	31	-	-	0.080	-	1.14	0.97 - 1.32	0.100

ADC: adenocarcinoma; Cat. de ref.: categoría de referencia; CCR: cáncer colorrectal; Ev: eventos; m: meses; MST: mediana del tiempo de supervivencia; n: número de pacientes; NA: no disponible (*not available*). HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%. Muc.: mucinoso. PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de log-rank

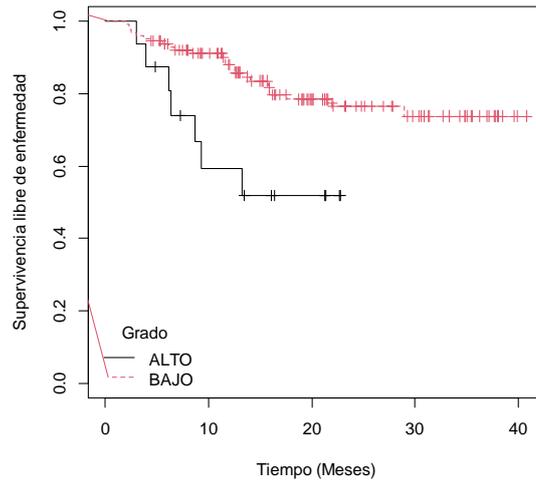


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según grado histológico

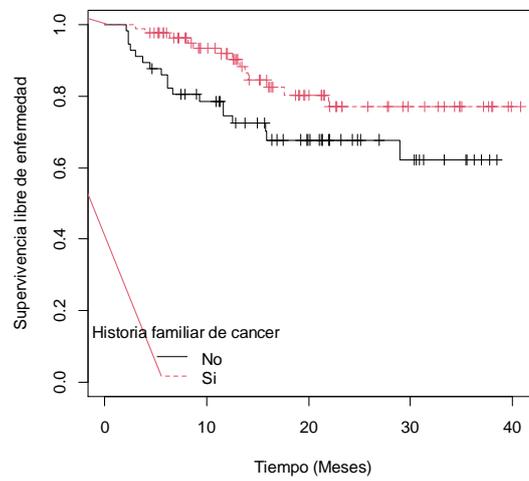


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según historia familiar de cáncer

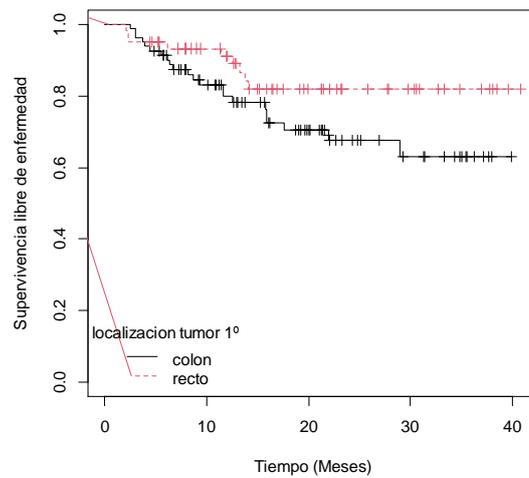


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según localización de tumor primario

5.4.3 Toxicidad

5.4.3.1 Toxicidad general

El análisis bivalente de asociación entre la toxicidad general observada y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 20**. Ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas recolectadas se asoció de forma significativa con la toxicidad general al tratamiento basado en capecitabina. Sin embargo, se observó una tendencia de los pacientes con cáncer de origen rectal a presentar toxicidad general severa ($p = 0.057$; OR = 1.85; IC95% = 0.98 - 3.51).

5.4.3.2 Toxicidad específica

5.4.3.2.1 Astenia

En el análisis bivalente se observó que la aparición de astenia severa se asoció con el sexo femenino ($p = 0.045$; OR = 4.07; IC95% = 1.08 - 19.48). No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con la aparición de astenia severa. El análisis bivalente de asociación entre la aparición de astenia severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 21**.

5.4.3.2.2 Diarrea

En el análisis bivalente se halló asociación significativa entre la aparición de diarrea severa con el hábito enólico ($p = 0.035$) y la histología tumoral de tipo ADC mucinoso ($p = 0.032$; OR = 3.67; IC95% = 1.10 - 11.91). No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con la aparición de diarrea severa. Se encontró una tendencia de asociación de la aparición de diarrea severa en los pacientes bajo tratamiento adyuvante con capecitabina en combinación ($p = 0.056$; OR = 3.42; IC95% = 1.00 - 15.72). El análisis bivalente de asociación entre la aparición de diarrea severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 22**.

5.4.3.2.3 Dolor abdominal

No se encontró asociación significativa entre la aparición de dolor abdominal severo y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados en el análisis bivalente ($p > 0.05$) (**Tabla 23**).

5.4.3.2.4 Hiperbilirrubinemia

En el análisis bivalente, la aparición de hiperbilirrubinemia severa se asoció de forma significativa con el estadio al diagnóstico ($p = 0.014$) y la línea de tratamiento ($p = 0.040$).

No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con la aparición de hiperbilirrubinemia severa. El análisis bivalente de asociación entre la aparición de hiperbilirrubinemia severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 24**.

5.4.3.2.5 Náuseas

No se encontró asociación significativa entre la aparición de náusea severa y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio en el análisis bivalente ($p > 0.05$) (**Tabla 25**).

5.4.3.2.6 Síndrome de manos y pies

No se encontró asociación significativa entre la aparición de SMP severo y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados en el análisis bivalente ($p > 0.05$). El análisis bivalente de asociación entre la aparición de SMP severo y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 26**.

5.4.3.2.7 Linfocitopenia

No se encontró asociación significativa entre la aparición de linfocitopenia severa y las características sociodemográficas y clínicas en el análisis bivalente ($p > 0.05$). El análisis bivalente de asociación entre la aparición de linfocitopenia severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 27**.

5.4.3.2.8 Leucopenia

No se encontró asociación significativa entre la aparición de leucopenia severa y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados en el análisis bivalente ($p > 0.05$). El análisis bivalente de asociación entre la aparición de leucopenia severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 28**.

5.4.3.2.9 Neutropenia

No se encontró asociación significativa entre la aparición de neutropenia severa y las características sociodemográficas y clínicas en el análisis bivalente ($p > 0.05$). El análisis

bivariante de asociación entre la aparición de neutropenia severa y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 29**.

5.4.3.2.10 Trombocitopenia

No se encontró asociación significativa entre la aparición de trombocitopenia severa y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio en el análisis bivariante ($p > 0.05$) (**Tabla 30**).

Tabla 20. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la toxicidad general

Característica		n	Toxicidad general		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	30 (48.4)	32 (51.6)	0.751	0.385	-	-	-
	Masculino	99	41 (41.4)	58 (58.6)					
Historia familiar de CCR	Si	46	20 (43.50)	26 (56.50)	0.010	0.920	-	-	-
	No	115	51 (44.30)	64 (55.70)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	44 (45.80)	52 (54.20)	0.290	0.590	-	-	-
	No	65	27 (41.50)	38 (58.50)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	15 (46.90)	17 (53.1)	0.763	0.682	-	-	-
	No fumador	90	37 (41.10)	53 (58.90)					
	Exfumador	39	19 (48.70)	20 (51.30)					
Hábito enólico	Bebedor	35	16 (45.70)	19 (54.30)	-	0.959*	-	-	-
	No bebedor	117	51 (43.60)	66 (56.40)					
	Exbebedor	9	4 (44.40)	5 (55.60)					
Localización tumor primario	Colon	95	36 (37.90)	59 (62.10)	3.619	0.057	Colon	1.85	0.98 - 3.51
	Recto	66	35 (53.00)	31 (47.00)					
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	7 (35.00)	13 (65.6)	0.767	0.381	-	-	-
	IIIA-IV	141	64 (45.40)	77 (54.60)					
Histopatología tumoral	ADC	127	53 (41.70)	74 (58.30)	1.366	0.242	-	-	-
	ADC muc.	34	18 (52.90)	16 (47.10)					
Grado histológico	Alto	20	7 (35.00)	13 (65.00)	0.767	0.381	-	-	-
	Bajo	141	64 (45.40)	77 (54.60)					
PS ECOG	0	116	52 (44.80)	64 (55.20)	-	1.000*	-	-	-
	1	35	15 (42.90)	20 (57.10)					
	2	10	4 (40.00)	6 (60.00)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	33 (42.30)	45 (57.70)	0.197	0.657	-	-	-
	Combinación	83	38 (45.80)	45 (54.20)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	64 (43.20)	84 (56.80)	-	0.168*	-	-	-
	2º línea	10	4 (40.00)	6 (60.00)					
	3º línea o +	3	3 (100)	0 (0.00)					
Característica		Toxicidad general		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅]]	Grado < 3 (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])						
Edad al diagnóstico		65.00 [56.00 - 72.50]	67.00 [60.00 - 75.00]	0.275	-	-			
Tamaño tumor primario		4.10 [3.00 - 6.00]	4.40 [3.00 - 6.00]	0.575	-	-			

ADC: adenocarcinoma; Cat. de ref.: categoría de referencia; CCR: cáncer colorrectal; muc.: mucinoso.; n: número de pacientes; OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%. PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 21. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con astenia

Característica	n	Astenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)						
Sexo	Femenino	62	7 (11.30)	55 (88.70)	-	0.045*	Masculino	4.07	1.08 - 19.48
	Masculino	99	3 (3.00)	96 (97.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	4 (8.70)	42 (91.30)	-	0.473*	-	-	-
	No	115	6 (5.20)	109 (94.80)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	6 (6.20)	90 (93.80)	-	1.000*	-	-	-
	No	65	4 (6.20)	61 (93.80)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	2 (6.20)	30 (93.80)	-	0.139*	-	-	-
	No fumador	90	8 (8.90)	82 (91.10)					
	Exfumador	39	0 (0.00)	39 (100)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.237*	-	-	-
	No bebedor	117	10 (8.50)	107 (91.50)					
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)					
Localización tumor primario	Colon	95	4 (4.20)	91 (95.80)	-	0.319*	-	-	-
	Recto	66	6 (9.10)	60 (90.90)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	0 (0.00)	20 (100)	-	0.614*	-	-	-
	IIIA-IV	141	10 (7.10)	131 (92.90)					
Histopatología tumoral	ADC	127	7 (5.50)	120 (94.50)	-	0.441*	-	-	-
	ADC muc.	34	3 (8.80)	31 (91.20)					
Grado histológico	Alto	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	9 (6.40)	132 (93.60)					
PS ECOG	0	116	7 (6.00)	109 (94.00)	-	0.125*	-	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)					
	2	10	2 (20.00)	8 (80.00)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	3 (3.80)	75 (96.20)	-	0.330*	-	-	-
	Combinación	83	7 (8.40)	76 (91.60)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	8 (5.40)	140 (94.60)	-	0.099*	-	-	-
	2º línea	10	1 (10.00)	9 (90.00)					
	3º línea o +	3	1 (33.30)	2 (66.70)					

Característica	Astenia		p-valor ^b	OR	IC 95%
	Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])			
Edad al diagnóstico	68.50 [59.00 - 72.00]	66.00 [57.00 - 74.50]	0.953	-	-
Tamaño tumor primario	4.50 [3.30 - 5.87]	4.20 [3.00 - 6.00]	0.449	-	-

ADC: adenocarcinoma; Cat. de ref.: categoría de referencia; CCR: cáncer colorrectal; muc.: mucinoso; n: número de pacientes; OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%. PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 22. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con diarrea

Característica		n	Diarrea		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	8 (12.90)	54 (87.10)	3.167	0.075	-	-	-
	Masculino	99	5 (5.10)	94 (94.90)					
Historia familiar de CCR	Si	46	5 (10.90)	41 (89.10)	-	0.522*	-	-	-
	No	115	8 (7.00)	107 (93.00)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	10 (10.40)	86 (89.60)	1.757	0.185	-	-	-
	No	65	3 (4.60)	62 (95.40)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.537*	-	-	-
	No fumador	90	8 (8.90)	82 (91.10)					
	Exfumador	39	4 (10.30)	35 (89.70)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.035*	-	-	-
	No bebedor	117	11 (9.40)	106 (90.60)					
	Exbebedor	9	2 (22.20)	7 (77.80)					
Localización tumor primario	Colon	95	110 (10.50)	85 (89.50)	1.876	0.170	-	-	-
	Recto	66	3 (4.50)	63 (95.50)					
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	0 (0.00)	20 (100)	-	0.372*	-	-	-
	IIIA-IV	141	13 (9.20)	128 (90.80)					
Histopatología tumoral	ADC	127	7 (5.50)	120 (94.50)	-	0.032*	ADC	3.67	1.10 - 11.91
	ADC muc.	34	6 (17.60)	28 (82.40)					
Grado histológico	Alto	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	12 (8.50)	129 (91.50)					
PS ECOG	0	116	12 (10.30)	104 (89.70)	-	0.372*	-	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	3 (3.80)	75 (96.20)	3.644	0.056	Mono-terapia	3.42	1.00 - 15.72
	Combinación	83	10 (12.00)	73 (88.00)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	11 (7.40)	137 (92.60)	-	0.161*	-	-	-
	2º línea	10	1 (10.00)	9 (90.00)					
	3º línea o +	3	1 (33.00)	2 (66.70)					
Característica		Diarrea		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅]]	Grado < 3 (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])						
Edad al diagnóstico		65.00 [55.00 - 72.00]	67.00 [56.75 - 74.25]	0.191	-	-			
Tamaño tumor primario		3.50 [2.50 - 4.10]	4.40 [3.05 - 6.00]	0.154	-	-			

ADC: adenocarcinoma; Cat. de ref.: categoría de referencia; CCR: cáncer colorrectal; muc.: mucinoso; n: número de pacientes; OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%. PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 23. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con dolor abdominal

Característica	n	Dolor abdominal		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
		Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	3 (4.80)	59 (95.20)	-	0.676*	-	-
	Masculino	99	3 (3.00)	96 (97.00)				
Historia familiar de CCR	Si	46	2 (4.30)	44 (95.70)	-	1.000*	-	-
	No	115	4 (3.50)	111 (96.50)				
Historia familiar de cáncer	Si	96	5 (5.20)	91 (94.80)	-	0.402*	-	-
	No	65	1 (1.50)	64 (98.5)				
Hábito tabáquico	Fumador	32	2 (6.20)	30 (93.80)	-	0.330*	-	-
	No fumador	90	4 (4.40)	86 (95.60)				
	Exfumador	39	0 (0.00)	39 (100)				
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.533*	-	-
	No bebedor	117	6 (5.10)	111 (94.90)				
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)				
Localización tumor primario	Colon	95	3 (3.20)	92 (96.80)	-	0.689*	-	-
	Recto	66	3 (4.50)	63 (95.50)				
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	0.554*	-	-
	IIIA-IV	141	5 (3.50)	136 (96.50)				
Histopatología tumoral	ADC	127	5 (3.90)	122 (96.10)	-	1.000*	-	-
	ADC muc.	34	1 (2.90)	33 (97.10)				
Grado histológico	Alto	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	0.554*	-	-
	Bajo	141	5 (3.50)	136 (96.50)				
PS ECOG	0	116	3 (2.60)	113 (97.40)	-	0.154*	-	-
	1	35	2 (5.70)	33 (94.30)				
	2	10	1 (10.00)	9 (90.00)				
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	3 (3.80)	75 (96.20)	-	1.000*	-	-
	Combinación	83	3 (3.60)	80 (96.40)				
Línea de tratamiento	1º línea	148	5 (3.40)	143 (96.60)	-	0.401*	-	-
	2º línea	10	1 (10.00)	9 (90.00)				
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)				
Característica	Dolor abdominal		p-valor ^b	OR	IC 95%			
	Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]						
Edad al diagnóstico	69.00 [57.00 - 81.00]	66.00 [57.00 - 73.50]	0.463	-	-			
Tamaño tumor primario	3.50 [2.62 - 7.75]	4.25 [3.00 - 6.00]	0.700	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes; OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional.
^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. ^b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 24. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con hiperbilirrubinemia

Característica		n	Hiperbilirrubinemia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	0 (0.00)	62 (100)	-	0.523*	-	-	-
	Masculino	99	2 (2.00)	97 (98.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	0 (0.00)	46 (100)	-	1.000*	-	-	-
	No	115	2 (1.70)	113 (98.30)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	0 (0.00)	96 (100)	-	0.161*	-	-	-
	No	65	2 (3.10)	63 (96.90)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.416*	-	-	-
	No fumador	90	1 (1.10)	89 (98.90)					
	Exfumador	39	0 (0.00)	39 (100)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	1.000*	-	-	-
	No bebedor	117	2 (1.70)	115 (98.30)					
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)					
Localización tumor primario	Colon	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	1.000*	-	-	-
	Recto	66	1 (1.50)	65 (98.50)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	2 (10.00)	18 (90.00)	-	0.014*	-	-	-
	IIIA-IV	141	0 (0.00)	141 (100)					
Histopatología tumoral	ADC	127	2 (1.60)	125 (98.40)	-	1.000*	-	-	-
	ADC muc.	34	0 (0.00)	34 (100)					
Grado histológico	Alto	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	2 (1.40)	139 (98.60)					
PS ECOG	0	116	2 (1.70)	114 (98.30)	-	1.000*	-	-	-
	1	35	0 (0.00)	35 (100)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	2 (2.60)	76 (97.40)	-	0.233*	-	-	-
	Combinación	83	0 (0.00)	83 (100)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	1 (0.70)	147 (99.30)	-	0.040*	-	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3º línea o +	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
Característica		Hiperbilirrubinemia		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]						
Edad al diagnóstico		73.00 [71.00 - 75.00]	66.00 [57.00 - 74.00]	0.321	-	-			
Tamaño tumor primario		4.40 [2.30 - 6.50]	4.20 [3.00 - 6.00]	0.856	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 25. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con náuseas

Característica		n	Náuseas		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	4 (6.50)	58 (93.50)	-	0.205*	-	-	-
	Masculino	99	2 (2.00)	97 (98.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	2 (4.30)	44 (95.70)	-	1.000*	-	-	-
	No	115	4 (3.50)	111 (96.50)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	4 (4.20)	92 (95.80)	-	1.000*	-	-	-
	No	65	2 (3.10)	63 (96.90)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.855*	-	-	-
	No fumador	90	3 (3.30)	87 (96.70)					
	Exfumador	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.533*	-	-	-
	No bebedor	117	6 (5.10)	111 (94.90)					
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)					
Localización tumor primario	Colon	95	3 (3.20)	92 (96.80)	-	0.689*	-	-	-
	Recto	66	3 (4.50)	63 (95.50)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	0.554*	-	-	-
	IIIA-IV	141	5 (3.50)	136 (96.50)					
Histopatología tumoral	ADC	127	4 (3.10)	123 (96.90)	-	0.607*	-	-	-
	ADC muc.	34	2 (5.90)	32 (94.10)					
Grado histológico	Alto	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	6 (4.30)	135 (95.70)					
PS ECOG	0	116	5 (4.30)	111 (95.70)	-	1.000*	-	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	2 (2.60)	76 (97.40)	-	0.682*	-	-	-
	Combinación	83	4 (4.80)	79 (95.20)					
Línea de tratamiento	1ª línea	148	5 (3.40)	143 (96.60)	-	0.150*	-	-	-
	2ª línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3ª línea o +	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
Característica		Náuseas		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]						
Edad al diagnóstico		69.00 [58.50 - 72.75]	66.00 [57.00 - 74.00]	0.895	-	-			
Tamaño tumor primario		3.25 [2.50 - 4.07]	4.35 [3.00 - 6.00]	0.377	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 26. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con SMP

Característica	n	SMP		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
		Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	2 (3.20)	60 (96.80)	-	0.707*	-	-
	Masculino	99	5 (5.10)	94 (94.90)				
Historia familiar de CCR	Si	46	2 (4.30)	44 (95.70)	-	1.000*	-	-
	No	115	5 (4.30)	110 (95.70)				
Historia familiar de cáncer	Si	96	3 (3.10)	93 (96.90)	-	0.441*	-	-
	No	65	4 (6.20)	61 (93.80)				
Hábito tabáquico	Fumador	32	0 (0.00)	32 (100)	-	0.386*	-	-
	No fumador	90	4 (4.40)	86 (95.60)				
	Exfumador	39	3 (7.70)	36 (92.30)				
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.462*	-	-
	No bebedor	117	7 (6.00)	110 (94.00)				
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)				
Localización tumor primario	Colon	95	3 (3.20)	92 (96.80)	-	0.446*	-	-
	Recto	66	4 (6.10)	62 (93.90)				
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-
	IIIA-IV	141	6 (4.30)	135 (95.70)				
Histopatología tumoral	ADC	127	6 (4.70)	121 (95.30)	-	1.000*	-	-
	ADC muc.	34	1 (2.90)	33 (97.10)				
Grado histológico	Alto	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-
	Bajo	141	6 (4.30)	135 (95.70)				
PS ECOG	0	116	4 (3.40)	112 (96.60)	-	0.074*	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)				
	2	10	2 (20.00)	8 (80.00)				
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	5 (6.40)	73 (93.60)	-	0.265*	-	-
	Combinación	83	2 (2.40)	81 (97.60)				
Línea de tratamiento	1º línea	148	7 (4.70)	141 (95.30)	-	1.000*	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)				
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)				
Característica	SMP		p-valor ^b	OR	IC 95%			
	Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]						
Edad al diagnóstico	69.00 [61.50 - 73.00]	66.00 [57.00 - 74.00]	0.734	-	-			
Tamaño tumor primario	3.20 [2.60 - 5.75]	4.30 [3.00 - 6.00]	0.967	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 27. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con linfocitopenia

Característica		n	Linfocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	3 (4.80)	59 (95.20)	-	1.000*	-	-	-
	Masculino	99	6 (6.10)	93 (93.90)					
Historia familiar de CCR	Si	46	1 (2.20)	45 (97.80)	-	0.448*	-	-	-
	No	115	8 (7.00)	107 (93.00)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	4 (4.20)	92 (95.80)	-	0.486*	-	-	-
	No	65	5 (7.70)	60 (92.30)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.898*	-	-	-
	No fumador	90	6 (6.70)	84 (93.30)					
	Exfumador	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.217*	-	-	-
	No bebedor	117	9 (7.70)	108 (92.30)					
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)					
Localización tumor primario	Colon	95	4 (4.20)	91 (95.80)	-	0.488*	-	-	-
	Recto	66	5 (7.60)	61 (92.40)					
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-	-
	IIIA-IV	141	8 (5.70)	133 (94.30)					
Histopatología tumoral	ADC	127	7 (5.50)	120 (94.50)	-	1.000*	-	-	-
	ADC muc.	34	2 (5.90)	32 (94.10)					
Grado histológico	Alto	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	8 (5.70)	133 (94.30)					
PS ECOG	0	116	6 (5.20)	110 (94.80)	-	0.564*	-	-	-
	1	35	2 (5.70)	33 (94.30)					
	2	10	1 (10.00)	9 (90.00)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	7 (9.00)	71 (91.00)	-	0.091*	-	-	-
	Combinación	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	9 (6.10)	139 (93.90)	-	1.000*	-	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)					
Característica		Linfocitopenia		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]						
Edad al diagnóstico		74.00 [67.00 - 77.00]	65.50 [57.00 - 73.00]	0.114	-	-			
Tamaño tumor primario		4.00 [3.50 - 5.00]	4.30 [3.00 - 6.00]	0.658	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 28. Asociación de las variables sociodemográficas y clínicas con la leucopenia

Característica	n	Leucopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)						
Sexo	Femenino	62	2 (3.20)	60 (96.80)	-	0.559*	-	-	-
	Masculino	99	1 (1.00)	98 (99.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	0 (0.00)	46 (100)	-	0.558*	-	-	-
	No	115	3 (2.60)	112 (97.40)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	0 (0.00)	96 (100)	-	0.063*	-	-	-
	No	65	3 (4.60)	62 (95.40)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	0 (0.00)	32 (96.90)	-	1.000*	-	-	-
	No fumador	90	2 (2.20)	88 (97.80)					
	Exfumador	39	1 (2.60)	38 (97.40)					
Hábito enólico	Bebedor	35	1 (2.90)	34 (97.10)	-	0.618*	-	-	-
	No bebedor	117	2 (1.70)	115 (98.30)					
	Exbebedor	9	0 (0.00)	9 (100)					
Localización tumor primario	Colon	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	0.568*	-	-	-
	Recto	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	IIIA-IV	141	3 (2.10)	138 (97.90)					
Histopatología tumoral	ADC	127	3 (2.40)	124 (97.60)	-	1.000*	-	-	-
	ADC muc.	34	0 (0.00)	34 (100)					
Grado histológico	Alto	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	3 (2.10)	138 (97.90)					
PS ECOG	0	116	2 (1.70)	114 (98.30)	-	0.628*	-	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	1 (1.30)	77 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
	Combinación	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	3 (2.00)	145 (98.00)	-	1.000*	-	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)					

Característica	Leucopenia		p-valor ^b	OR	IC 95%
	Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]			
Edad al diagnóstico	72.00 [63.00 - 76.50]	66.00 [57.00 - 74.00]	0.552	-	-
Tamaño tumor primario	5.30 [5.15 - 7.15]	4.20 [3.00 - 6.00]	0.199	-	-

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 29. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con neutropenia

Característica		n	Neutropenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
			Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Sexo	Femenino	62	3 (4.80)	59 (95.20)	-	0.374*	-	-	-
	Masculino	99	2 (2.00)	97 (98.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	1 (2.20)	45 (97.80)	-	1.000*	-	-	-
	No	115	4 (3.50)	111 (96.50)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	3 (3.1)	93 (96.90)	-	1.000*	-	-	-
	No	65	2 (3.1)	63 (96.90)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.709*	-	-	-
	No fumador	90	2 (2.20)	88 (97.80)					
	Exfumador	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
Hábito enólico	Bebedor	35	1 (2.90)	34 (97.10)	-	0.312*	-	-	-
	No bebedor	117	3 (2.60)	114 (97.40)					
	Exbebedor	9	1 (11.10)	8 (88.90)					
Localización tumor primario	Colon	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	0.159*	-	-	-
	Recto	66	4 (6.10)	62 (93.90)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	IIIA-IV	141	5 (3.50)	136 (96.50)					
Histopatología tumoral	ADC	127	2 (1.60)	125 (98.40)	-	0.063*	-	-	-
	ADC muc.	34	3 (8.80)	31 (91.20)					
Grado histológico	Alto	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	5 (3.50)	136 (96.50)					
PS ECOG	0	116	2 (1.70)	114 (98.30)	-	0.147*	-	-	-
	1	35	3 (8.60)	32 (91.40)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	1 (1.30)	77 (98.70)	-	0.368*	-	-	-
	Combinación	83	4 (4.80)	79 (95.20)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	5 (3.40)	143 (96.60)	-	1.000*	-	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)					
Característica		Neutropenia		p-valor ^b	OR	IC 95%			
		Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])						
Edad al diagnóstico		61.00 [56.00 - 72.00]	66.00 [57.00 - 74.25]	0.668	-	-			
Tamaño tumor primario		5.00 [4.00 - 5.00]	4.20 [3.00 - 6.00]	0.949	-	-			

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 30. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con trombocitopenia

Característica	n	Trombocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)						
Sexo	Femenino	62	1 (1.60)	61 (98.40)	-	1.000*	-	-	-
	Masculino	99	1 (1.00)	98 (99.00)					
Historia familiar de CCR	Si	46	1 (2.20)	45 (97.80)	-	0.491*	-	-	-
	No	115	1 (0.90)	114 (99.1)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	2 (2.10)	94 (97.90)	-	0.515*	-	-	-
	No	65	0 (0.00)	65 (100)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	0 (0.00)	32 (100)	-	0.689*	-	-	-
	No fumador	90	1 (1.10)	89 (98.90)					
	Exfumador	39	1 (2.60)	38 (97.40)					
Hábito enólico	Bebedor	35	0 (0.00)	35 (100)	-	0.155*	-	-	-
	No bebedor	117	1 (0.90)	116 (99.10)					
	Exbebedor	9	1 (11.10)	8 (88.90)					
Localización tumor primario	Colon	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	1.000*	-	-	-
	Recto	66	1 (1.50)	65 (98.50)					
Histopatología tumoral	ADC	127	1 (0.80)	126 (99.20)	-	0.378*	-	-	-
	ADC muc.	34	1 (2.90)	33 (97.10)					
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	IIIA-IV	141	2 (1.40)	139 (98.60)					
Grado histológico	Alto	20	0 (0.00)	20 (100)	-	1.000*	-	-	-
	Bajo	141	2 (1.40)	139 (98.60)					
PS ECOG	0	116	1 (0.90)	115 (99.10)	-	0.482*	-	-	-
	1	35	1 (2.90)	34 (97.10)					
	2	10	0 (0.00)	10 (100)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	1 (1.30)	77 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
	Combinación	83	1 (1.20)	82 (98.80)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	2 (1.40)	146 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
	2º línea	10	0 (0.00)	10 (100)					
	3º línea o +	3	0 (0.00)	3 (100)					
Característica	Trombocitopenia		p-valor ^b	OR	IC 95%				
	Grado ≥ 3 [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	Grado < 3 (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])							
Edad al diagnóstico	64.50 [60.75 - 68.25]	66.00 [57.00 - 74.00]	0.904	-	-				
Tamaño tumor primario	6.00 [4.50 - 7.50]	4.20 [3.00 - 6.00]	0.425	-	-				

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

5.4.4 Modificación del tratamiento

5.4.4.1 Retraso del tratamiento

Una menor edad al diagnóstico de CCR se asoció significativamente con el retraso en el tratamiento de capecitabina ($p = 0.013$; OR = 0.96; IC95% = 0.93 - 0.99). No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con el retraso del tratamiento. El análisis bivariante de asociación entre el retraso del tratamiento basado en capecitabina y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 31**.

5.4.4.2 Reducción de dosis

Ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas registradas se asoció de forma significativa con la reducción de dosis ($p > 0.05$). El análisis bivariante de asociación entre la reducción de dosis de capecitabina y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 32**.

5.4.4.3 Suspensión del tratamiento

Las variables escala ECOG-1 ($p = 0.021$; OR = 2.42; IC95% = 1.07 - 5.44, para PS ECOG 0 vs PS ECOG 1), tratamiento adyuvante de capecitabina en monoterapia ($p = 0.002$; OR = 3.08; IC95% = 1.50 - 6.56) y una mayor edad al diagnóstico de CCR ($p = 0.038$; OR = 1.03; IC95% = 1.00 - 1.07) se asociaron de forma significativa con la suspensión del tratamiento de capecitabina. No se halló una asociación significativa entre el resto de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas con la suspensión del tratamiento. El análisis bivariante de asociación entre la suspensión del tratamiento basado en capecitabina y las características sociodemográficas y clínicas se expone en la **Tabla 33**.

Tabla 31. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con el retraso del tratamiento

Característica	n	Retraso tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Si n (%)	No n (%)						
Sexo	Femenino	62	30 (48.40)	32 (51.60)	1.563	0.211	-	-	-
	Masculino	99	38 (38.40)	61 (61.60)					
Historia familiar de CCR	Si	46	19 (41.30)	27 (58.70)	0.022	0.879	-	-	-
	No	115	49 (42.60)	66 (57.40)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	41 (42.70)	55 (57.30)	0.021	0.882	-	-	-
	No	65	27 (41.50)	38 (58.50)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	12 (37.50)	20 (62.50)	1.012	0.602	-	-	-
	No fumador	90	37 (41.10)	53 (58.90)					
	Exfumador	39	19 (48.70)	20 (51.30)					
Hábito enólico	Bebedor	35	16 (45.70)	19 (54.30)	-	0.246*	-	-	-
	No bebedor	117	46 (39.30)	71 (60.70)					
	Exbebedor	9	6 (66.70)	3 (33.30)					
Localización tumor primario	Colon	95	44 (46.30)	51 (53.70)	1.581	0.208	-	-	-
	Recto	66	24 (36.40)	42 (63.60)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	6 (30.00)	14 (63.00)	1.401	0.236	-	-	-
	IIIA-IV	141	62 (44.00)	79 (56.00)					
Histopatología tumoral	ADC	127	54 (42.50)	73 (57.50)	0.019	0.888	-	-	-
	ADC muc.	34	14 (41.20)	20 (58.80)					
Grado histológico	Alto	20	8 (40.00)	12 (60.00)	0.046	0.828	-	-	-
	Bajo	141	60 (42.60)	81 (57.40)					
PS ECOG	0	116	51 (44.00)	65 (56.00)	-	0.671*	-	-	-
	1	35	14 (40.00)	21 (60.00)					
	2	10	3 (30.00)	7 (70.00)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	30 (38.50)	48 (61.50)	0.883	0.347	-	-	-
	Combinación	83	38 (45.80)	45 (54.20)					
Línea de tratamiento	1ª línea	148	63 (42.60)	85 (57.40)	-	1.000*	-	-	-
	2ª línea	10	4 (40.00)	6 (60.00)					
	3ª línea o +	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
Característica	Retraso tratamiento		p-valor ^b	OR	IC 95%				
	Si [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	No (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])							
Edad al diagnóstico	62.50 [56.00 - 72.00]	69.00 [60.00 - 76.00]	0.013	0.96	0.93 - 0.99				
Tamaño tumor primario	4.10 [3.00 - 6.00]	4.40 [3.00 - 6.00]	0.572	-	-				

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional.
a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 32. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la reducción de dosis

Característica	n	Reducción dosis		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Si n (%)	No n (%)						
Sexo	Femenino	62	23 (37.10)	39 (62.90)	0.572	0.449	-	-	-
	Masculino	99	31 (31.30)	68 (68.70)					
Historia familiar de CCR	Si	46	16 (34.80)	30 (65.20)	0.044	0.832	-	-	-
	No	115	38 (33.00)	77 (67.00)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	35 (36.50)	61 (63.50)	0.908	0.340	-	-	-
	No	65	19 (29.20)	46 (70.80)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	10 (31.20)	22 (68.80)	2.348	0.309	-	-	-
	No fumador	90	27 (30.00)	63 (70.00)					
	Exfumador	39	17 (43.60)	22 (56.40)					
Hábito enólico	Bebedor	35	11 (31.40)	24 (68.60)	-	0.382*	-	-	-
	No bebedor	117	38 (32.50)	79 (67.50)					
	Exbebedor	9	5 (55.60)	4 (44.40)					
Localización tumor primario	Colon	95	31 (32.60)	64 (67.40)	0.085	0.769	-	-	-
	Recto	66	23 (34.80)	43 (65.20)					
Estadio al diagnóstico	0-IIC	20	5 (25.00)	15 (75.00)	0.747	0.387	-	-	-
	IIIA-IV	141	49 (34.80)	92 (65.20)					
Histopatología tumoral	ADC	127	41 (32.30)	86 (67.70)	0.426	0.530	-	-	-
	ADC muc.	34	13 (38.20)	21 (61.80)					
Grado histológico	Alto	20	5 (25.00)	15 (75.00)	0.747	0.387	-	-	-
	Bajo	141	49 (34.80)	92 (65.20)					
PS ECOG	0	116	37 (31.90)	79 (68.10)	-	0.769*	-	-	-
	1	35	13 (37.10)	22 (62.90)					
	2	10	4 (40.00)	6 (60.00)					
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	25 (32.10)	53 (67.90)	0.150	0.698	-	-	-
	Combinación	83	29 (34.90)	54 (65.10)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	47 (31.80)	101 (68.20)	-	0.160*	-	-	-
	2º línea	10	6 (60.00)	4 (40.00)					
	3º línea o +	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
Característica	Reducción dosis		p-valor ^b	OR	IC 95%				
	Si [P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)]	No (P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅])							
Edad al diagnóstico	64.00 [56.00 - 72.00]	67.00 [59.00 - 75.00]	0.156	-	-				
Tamaño tumor primario	4.10 [3.00 - 6.00]	4.40 [3.00 - 6.00]	0.915	-	-				

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional.
^a a prueba de Chi cuadrado de Pearson. ^b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

Tabla 33. Asociación de variables sociodemográficas y clínicas con la suspensión del tratamiento

Característica	n	Suspensión tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
		Si n (%)	No n (%)						
Sexo	Femenino	62	20 (32.30)	42 (67.70)	1.233	0.266	-	-	-
	Masculino	99	24 (24.20)	75 (75.80)					
Historia familiar de CCR	Si	46	8 (17.40)	38 (82.60)	3.202	0.073	-	-	-
	No	115	36 (31.30)	79 (68.70)					
Historia familiar de cáncer	Si	96	23 (24.00)	73 (76.00)	1.360	0.243	-	-	-
	No	65	21 (32.30)	42 (67.70)					
Hábito tabáquico	Fumador	32	8 (25.00)	24 (75.00)	0.765	0.681	-	-	-
	No fumador	90	27 (30.00)	63 (70.00)					
	Exfumador	39	9 (23.10)	30 (76.90)					
Hábito enólico	Bebedor	35	8 (22.90)	27 (77.10)	-	0.773*	-	-	-
	No bebedor	117	34 (29.10)	83 (70.90)					
	Exbebedor	9	2 (22.20)	7 (77.80)					
Localización tumor primario	Colon	95	29 (30.50)	66 (69.50)	1.192	0.274	-	-	-
	Recto	66	15 (22.70)	51 (77.30)					
Estadio al diagnóstico	0-IIIC	20	6 (30.00)	14 (70.00)	0.082	0.774	-	-	-
	IIIA-IV	141	38 (27.00)	103 (73.00)					
Histopatología tumoral	ADC	127	33 (74.00)	94 (26.00)	0.547	0.459	-	-	-
	ADC muc.	34	11 (67.60)	23 (32.40)					
Grado histológico	Alto	20	6 (30.00)	14 (70.00)	0.082	0.774	-	-	-
	Bajo	141	38 (27.00)	103 (73.00)					
PS ECOG	0	116	25 (21.60)	91 (78.40)	-	0.021*	0	1.00	-
	1	35	14 (40.00)	21 (60.00)				2.42	1.07 - 5.44
	2	10	5 (50.00)	5 (50.00)				3.64	0.94 - 14.07
Tipo de tratamiento adyuvante de capecitabina	Monoterapia	78	30 (38.50)	48 (61.50)	9.441	0.002	Combinación	3.08	1.50 - 6.56
	Combinación	83	14 (16.90)	69 (83.10)					
Línea de tratamiento	1º línea	148	40 (27.00)	108 (73.00)	-	0.295*	-	-	-
	2º línea	10	2 (20.00)	8 (80.00)					
	3º línea o +	3	2 (66.70)	1 (33.30)					
Característica	Suspensión tratamiento		p-valor ^b	OR	IC 95%				
	Si [P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅]]	No [P ₅₀ [P ₂₅ -P ₇₅]]							
Edad al diagnóstico	70.50 [60.75 - 76.00]	65.00 [57.00 - 73.00]	0.038	1.03	1.00 - 1.07				
Tamaño tumor primario	4.00 [2.70 - 6.00]	4.40 [3.17 - 6.00]	0.775	-	-				

ADC: adenocarcinoma, Cat. de ref.: categoría de referencia, CCR: cáncer colorrectal, muc.: mucinoso, n: número de pacientes, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, PS. ECOG: Escala de estado funcional. a prueba de Chi cuadrado de Pearson. b regresión logística. * prueba exacta de Fisher

5.5 Distribución de genotipos

5.5.1 Equilibrio de Hardy-Weinberg

La mayoría de los SNPs estudiados estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg a excepción *ABCG2* rs2231142 ($p < 0.001$), por lo que se eliminó del análisis de asociación (**Tabla 34**).

Tabla 34. Equilibrio de Hardy-Weinberg de los SNPs incluidos en el estudio

Chr	SNP	Gen	Alelo menor	Alelo mayor	RG	FHO	FHE	p-valor
1	rs532545	<i>CDA</i>	T	C	24/69/68	0.4286	0.4627	0.394
1	rs602950	<i>CDA</i>	G	A	23/66/72	0.4099	0.4537	0.226
1	rs2072671	<i>CDA</i>	C	A	23/70/68	0.4348	0.4609	0.495
1	rs1048977	<i>CDA</i>	T	C	18/59/84	0.3665	0.4160	0.132
1	rs3918290	<i>DPYD</i>	-	C	0/0/161	0.0000	0.0000	1.000
1	rs67376798	<i>DPYD</i>	A	T	0/2/159	0.0124	0.0124	1.000
1	rs55886062	<i>DPYD</i>	-	A	0/0/161	0.0000	0.0000	1.000
1	rs75017182	<i>DPYD</i>	C	G	0/5/156	0.0312	0.0306	1.000
1	rs56038477	<i>DPYD</i>	T	C	0/5/156	0.0312	0.0306	1.000
1	rs17376848	<i>DPYD</i>	C	T	0/13/148	0.0808	0.0775	1.000
1	rs1801160	<i>DPYD</i>	A	G	0/13/148	0.0808	0.0775	1.000
1	rs1801159	<i>DPYD</i>	G	A	5/51/105	0.3168	0.3071	0.803
1	rs1801158	<i>DPYD</i>	A	G	1/8/152	0.0497	0.0609	0.134
1	rs2297595	<i>DPYD</i>	G	A	2/25/134	0.1553	0.1639	0.368
1	rs1801265	<i>DPYD</i>	C	T	11/48/102	0.2981	0.3403	0.111
1	rs12022243	<i>DPYD</i>	A	G	6/59/96	0.3665	0.3438	0.497
1	rs1801131	<i>MTHFR</i>	C	A	11/66/84	0.4099	0.3972	0.843
1	rs1801133	<i>MTHFR</i>	T	C	29/78/54	0.4845	0.4879	1.000
3	rs1801019	<i>UMPS</i>	C	G	7/42/112	0.2609	0.2873	0.267
3	rs2279199	<i>UMPS</i>	T	C	41/79/41	0.4907	0.5000	0.875
3	rs4678145	<i>UMPS</i>	C	G	0/39/122	0.2422	0.2129	0.132
4	rs2231142	<i>ABCG2</i>	A	C	29/21/111	0.1304	0.3703	<0.001
6	rs4149178	<i>SLC22A7</i>	G	A	3/49/109	0.3043	0.2833	0.575
6	rs2270860	<i>SLC22A7</i>	T	C	17/80/64	0.4969	0.4574	0.306
7	rs1045642	<i>ABCB1</i>	T	C	34/78/49	0.4845	0.4957	0.753
7	rs1128503	<i>ABCB1</i>	T	C	30/73/58	0.4534	0.4849	0.418
7	rs2032582	<i>ABCB1</i>	T	G	24/74/63	0.4596	0.4707	0.740
13	rs3742106	<i>ABCC4</i>	G	T	29/79/53	0.4907	0.4889	1.000
14	rs861539	<i>XRCC3</i>	T	C	32/72/57	0.4472	0.4879	0.332
16	rs2244613	<i>CES1</i>	G	T	4/48/109	0.2981	0.2873	0.788
16	rs71647871	<i>CES1</i>	A	G	0/7/154	0.0435	0.0425	1.000
16	rs7187684	<i>CES1P1</i>	T	C	4/53/104	0.3292	0.3071	0.451
16	rs11861118	<i>CES1P1</i>	G	A	2/47/112	0.2919	0.2666	0.373
16	rs11075646	<i>CES2</i>	G	C	3/27/131	0.1677	0.1840	0.216
18	rs2853741	<i>TYMS</i>	T	C	20/69/72	0.4286	0.4478	0.599
18	rs2790	<i>TYMS/ENOSF1</i>	G	A	16/54/91	0.3354	0.3915	0.071
18	rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i>	T	C	28/67/66	0.4161	0.4721	0.135
18	rs2612091	<i>ENOSF1</i>	G	A	29/71/61	0.4410	0.4802	0.325
19	rs11615	<i>ERCC1</i>	C	T	21/83/57	0.5155	0.4750	0.322
19	rs3212986	<i>ERCC1</i>	T	G	10/58/93	0.3602	0.3671	0.830
19	rs1799787	<i>ERCC2</i>	T	C	11/67/83	0.4161	0.4000	0.696
19	rs13181	<i>ERCC2</i>	C	A	19/72/70	0.4472	0.4498	1.000
19	rs1799793	<i>ERCC2</i>	A	G	14/70/77	0.4348	0.4234	0.853
19	rs25487	<i>XRCC1</i>	A	G	19/77/65	0.4783	0.4592	0.731
22	rs11479	<i>TYMP</i>	T	C	2/19/140	0.1180	0.1327	0.180
22	rs2070474	<i>UPB1</i>	C	G	22/74/65	0.4596	0.4643	0.867

Chr: cromosoma; FHE: frecuencia de heterocigosidad esperada. FHO: frecuencia de heterocigosidad observada. RG: recuento de genotipo. SNP: polimorfismo de nucleótido único.

5.5.2 Desequilibrio de ligamiento

El LD de los SNPs analizados y los valores de D' y r^2 se exponen en la **Tabla 35**. Las **Figuras 21-27** exponen los gráficos de LD de los SNPs incluidos. De acuerdo con los valores obtenidos de r^2 , el SNP *CDA* rs602950 resultó ser tagSNP para para los SNPs *CDA* rs532545 ($r^2 = 0.892538$; $D' = 0.986$) y *CDA* rs2072671 ($r^2 = 0.855574$; $D' = 0.943$). De igual forma, el SNP *DPYD* rs56038477 es tagSNP para el SNP *DPYD* rs75017182 o viceversa ($r^2 = 1$; $D' = 1$). Por lo tanto, a efectos del análisis estadístico se consideraron sólo los SNPs *CDA* rs602950 y *DPYD* rs56038477.

Tabla 35. Desequilibrio de ligamiento de los SNPs estudiados

Chr	BP	SNP	Gen	Chr	BP	SNP	Gen	r^2	D'
1	20588679	rs532545	<i>CDA</i>	1	20589038	rs602950	<i>CDA</i>	0.892538	0.986
1	20588679	rs532545	<i>CDA</i>	1	20589208	rs2072671	<i>CDA</i>	0.774629	0.889
1	20589038	rs602950	<i>CDA</i>	1	20589208	rs2072671	<i>CDA</i>	0.855574	0.943
1	97579893	rs75017182	<i>DPYD</i>	1	97573863	rs56038477	<i>DPYD</i>	1.00000	1.000
1	11794419	rs1801131	<i>MTHFR</i>	1	11796321	rs1801133	<i>MTHFR</i>	0.348878	1.000
3	124737895	rs1801019	<i>UMPS</i>	3	124730405	rs2279199	<i>UMPS</i>	0.262867	1.000
3	124730405	rs2279199	<i>UMPS</i>	3	124731234	rs4678145	<i>UMPS</i>	0.138000	1.000
6	43304450	rs4149178	<i>SLC22A7</i>	6	43302413	rs2270860	<i>SLC22A7</i>	0.339608	0.965
7	87509329	rs1045642	<i>ABCB1</i>	7	87550285	rs1128503	<i>ABCB1</i>	0.452293	0.726
7	87509329	rs1045642	<i>ABCB1</i>	7	87531302	rs2032582	<i>ABCB1</i>	0.634480	0.918
7	87550285	rs1128503	<i>ABCB1</i>	7	87531302	rs2032582	<i>ABCB1</i>	0.700819	0.897
16	55810697	rs2244613	<i>CES1</i>	16	55761039	rs7187684	<i>CES1P1</i>	0.463807	0.719
16	55810697	rs2244613	<i>CES1</i>	16	55759367	rs11861118	<i>CES1P1</i>	0.398762	0.697
16	55761039	rs7187684	<i>CES1P1</i>	16	55759367	rs11861118	<i>CES1P1</i>	0.754666	0.999
18	657352	rs2853741	<i>TYMS</i>	18	673086	rs2790	<i>TYMS/ENOSF1</i>	0.421185	0.746
18	657352	rs2853741	<i>TYMS</i>	18	683607	rs2612091	<i>ENOSF1</i>	0.209894	0.724
18	673086	rs2790	<i>TYMS/ENOSF1</i>	18	673016	rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i>	0.554657	0.958
18	673086	rs2790	<i>TYMS/ENOSF1</i>	18	683607	rs2612091	<i>ENOSF1</i>	0.238405	0.920
18	673016	rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i>	18	683607	rs2612091	<i>ENOSF1</i>	0.449695	0.975
19	45420395	rs11615	<i>ERCC1</i>	19	45409478	rs3212986	<i>ERCC1</i>	0.427666	0.925
19	45352886	rs1799787	<i>ERCC2</i>	19	45351661	rs13181	<i>ERCC2</i>	0.752211	1.000
19	45352886	rs1799787	<i>ERCC2</i>	19	45364001	rs1799793	<i>ERCC2</i>	0.605466	0.828
19	45351661	rs13181	<i>ERCC2</i>	19	45364001	rs1799793	<i>ERCC2</i>	0.604313	0.850

Chr: cromosoma; BP: posición física (pares de bases); SNP: polimorfismo de nucleótido único.

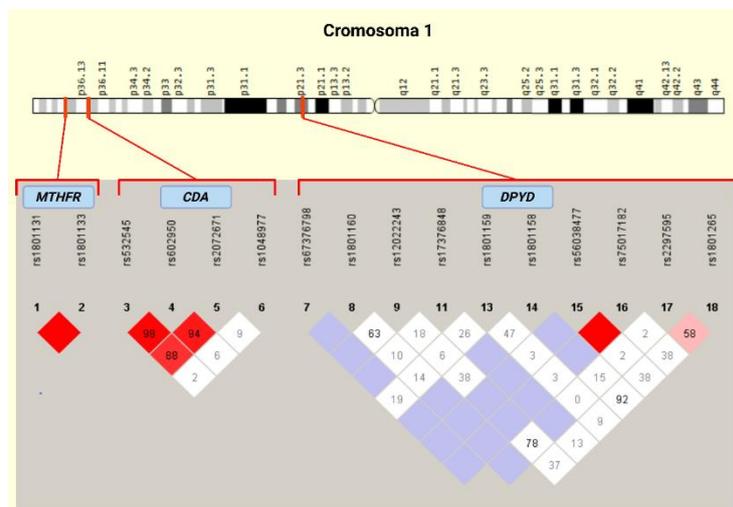


Figura 21. Desequilibrio de ligamiento para los genes *MTHFR*, *CDA* y *DPYD* ubicados en el cromosoma 1. Creado con BioRender.com

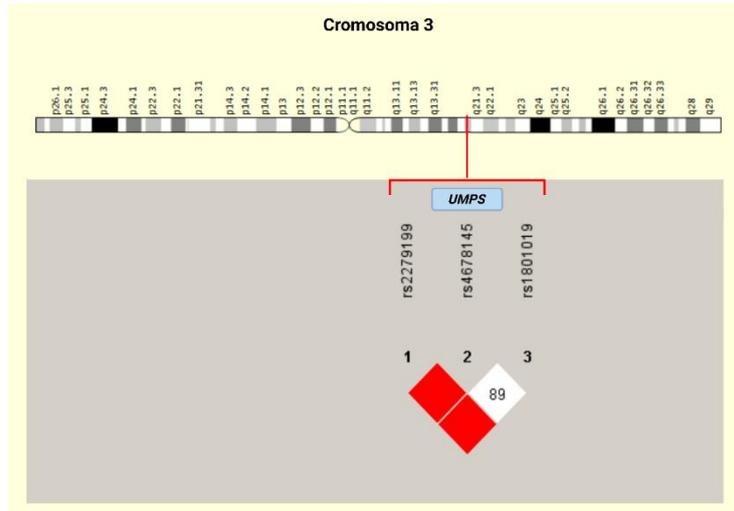


Figura 22. Desequilibrio de ligamiento para el gen UMPS ubicado en el cromosoma 3. Creado con BioRender.com

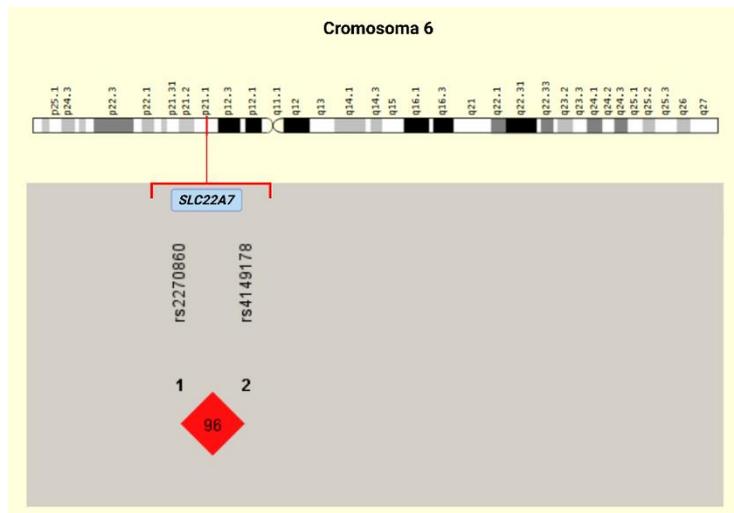


Figura 23. Desequilibrio de ligamiento para el gen SLC22A7 ubicado en el cromosoma 6. Creado con BioRender.com

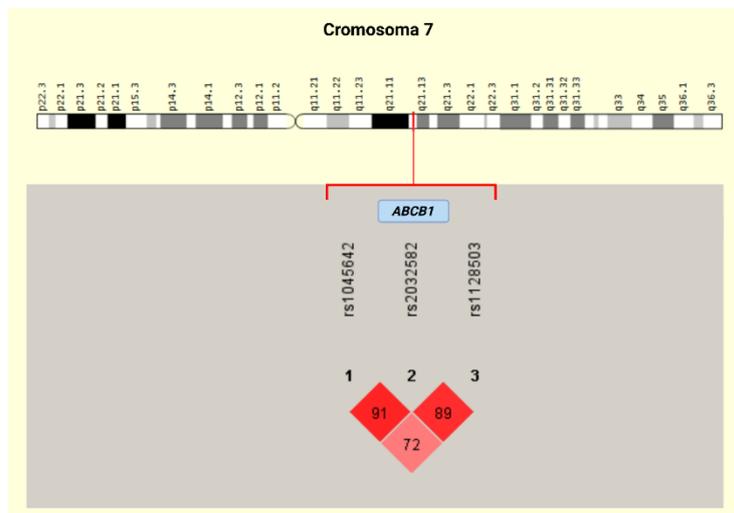


Figura 24. Desequilibrio de ligamiento para el gen ABCB1 ubicado en el cromosoma 7. Creado con BioRender.com

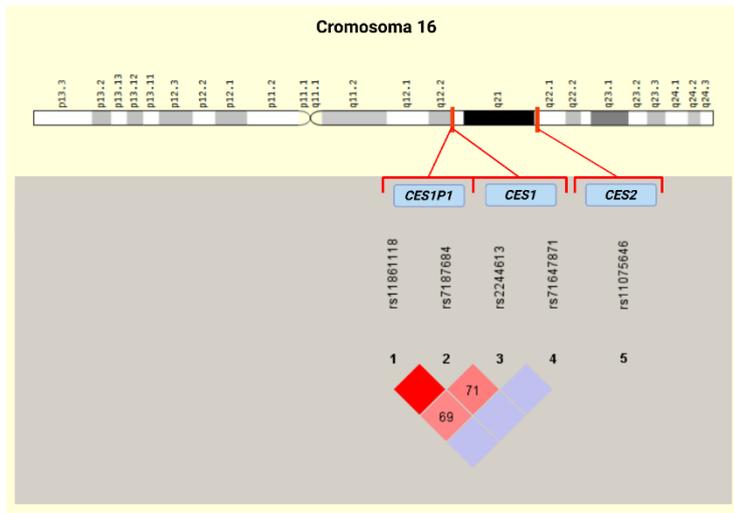


Figura 25. Desequilibrio de ligamiento para los genes CES1P1, CES1/2 ubicados en el cromosoma 16. Creado con BioRender.com

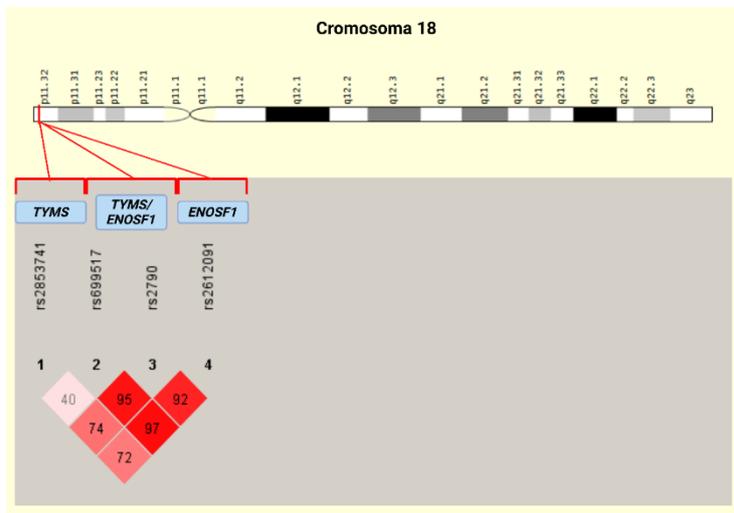


Figura 26. Desequilibrio de ligamiento para los genes TYMS y ENOSF1 ubicados en el cromosoma 18. Creado con BioRender.com

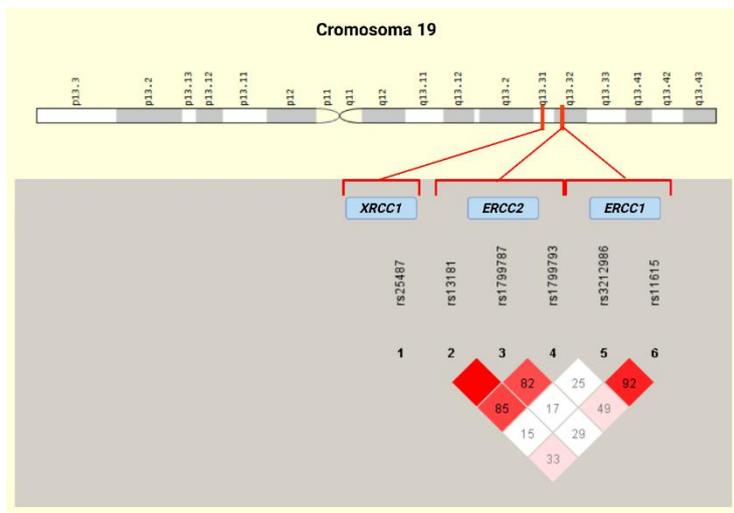


Figura 27. Desequilibrio de ligamiento para los genes XRCC1, ERCC1/2 ubicados en el cromosoma 19. Creado con BioRender.com

5.5.3 Frecuencia de alelo menor

Los SNPs *DPYD* rs3918290, *DPYD* rs67376798 y *DPYD* rs55886062 presentan frecuencias de alelo menor (MAF) menores al 1%. Las MAF de los SNPs analizados se exponen en la **Tabla 36**.

Tabla 36. MAF de los SNPs incluidos en el estudio

Chr	SNP	Gen	Alelo menor	Alelo mayor	MAF
1	rs532545	<i>CDA</i>	T	C	0.3634
1	rs602950	<i>CDA</i>	G	A	0.3478
1	rs2072671	<i>CDA</i>	C	A	0.3602
1	rs1048977	<i>CDA</i>	T	C	0.2950
1	rs3918290	<i>DPYD</i>	0	C	0.0000
1	rs67376798	<i>DPYD</i>	A	T	0.0062
1	rs55886062	<i>DPYD</i>	0	A	0.0000
1	rs75017182	<i>DPYD</i>	C	G	0.0155
1	rs56038477	<i>DPYD</i>	T	C	0.0155
1	rs17376848	<i>DPYD</i>	C	T	0.0404
1	rs1801160	<i>DPYD</i>	A	G	0.0404
1	rs1801159	<i>DPYD</i>	G	A	0.1894
1	rs1801158	<i>DPYD</i>	A	G	0.0311
1	rs2297595	<i>DPYD</i>	G	A	0.0901
1	rs1801265	<i>DPYD</i>	C	T	0.2174
1	rs12022243	<i>DPYD</i>	A	G	0.2205
1	rs1801131	<i>MTHFR</i>	C	A	0.2733
1	rs1801133	<i>MTHFR</i>	T	C	0.4224
3	rs1801019	<i>UMPS</i>	C	G	0.1739
3	rs2279199	<i>UMPS</i>	T	C	0.5000
3	rs4678145	<i>UMPS</i>	C	G	0.1211
4	rs2231142	<i>ABCG2</i>	A	C	0.2453
6	rs4149178	<i>SLC22A7</i>	G	A	0.1708
6	rs2270860	<i>SLC22A7</i>	T	C	0.3540
7	rs1045642	<i>ABCB1</i>	T	C	0.4534
7	rs1128503	<i>ABCB1</i>	T	C	0.4130
7	rs2032582	<i>ABCB1</i>	T	G	0.3789
13	rs3742106	<i>ABCC4</i>	G	T	0.4255
14	rs861539	<i>XRCC3</i>	T	C	0.4224
16	rs2244613	<i>CES1</i>	G	T	0.1739
16	rs71647871	<i>CES1</i>	A	G	0.0217
16	rs7187684	<i>CES1P1</i>	T	C	0.1894
16	rs11861118	<i>CES1P1</i>	G	A	0.1584
16	rs11075646	<i>CES2</i>	G	C	0.1025
18	rs2853741	<i>TYMS</i>	T	C	0.3385
18	rs2790	<i>TYMS/ENOSF1</i>	G	A	0.2671
18	rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i>	T	C	0.3820
18	rs2612091	<i>ENOSF1</i>	G	A	0.4006
19	rs11615	<i>ERCC1</i>	C	T	0.3882
19	rs3212986	<i>ERCC1</i>	T	G	0.2422
19	rs1799787	<i>ERCC2</i>	T	C	0.2764
19	rs13181	<i>ERCC2</i>	C	A	0.3416
19	rs1799793	<i>ERCC2</i>	A	G	0.3043
19	rs25487	<i>XRCC1</i>	A	G	0.3571

Tabla 36. (Continuación)

Chr	SNP	Gen	Alelo menor	Alelo mayor	MAF
22	rs11479	<i>TYMP</i>	T	C	0.0714
22	rs2070474	<i>UPB1</i>	C	G	0.3665

Chr: cromosoma, SNP: polimorfismo de nucleótido único, MAF: frecuencia alelo menor

5.5.4 Portadores de variantes de *DPYD* clínicamente validadas

Se encontró que solo el 4.35% de los pacientes (7/161) portaban variantes clínicamente relevantes de *DPYD*, específicamente como portadores heterocigotos de las variantes de *DPYD* con actividad reducida *DPYD* rs67376798 y *DPYD* rs56038477 (**Tabla 37**).

Tabla 37. Pacientes portadores de variantes *DPYD* de relevancia clínica

Variable	n	(%)
Portador de variantes de <i>DPYD</i> clínicamente validadas	Portador	4.35
	No portador	95.65

n: número

5.5.6 Estimación de la frecuencia de haplotipos

Se estimó la frecuencia de haplotipos en el cromosoma 1 (para los genes *MTHFR*, *CDA* y *DPYD*), cromosoma 3 (para el gen *UMPS*), cromosoma 6 (para el gen *SLC22A7*), cromosoma 7 (para el gen *ABCB1*), cromosoma 16 (para los genes *CES1* y *CES1P1*), cromosoma 18 (para los genes en la región *TYMS/ENOSF1*) y, cromosoma 19 (para los genes *ERCC1* y *ERCC2*).

Los haplotipos más frecuentes en la población de estudio (n = 161) para cada gen o región génica fueron los siguientes: el haplotipo 3 *MTHFR*-AT (rs1801131-rs1801133) (0.422%), el haplotipo 1 *DPYD* - CG (rs56038477-rs75017182) (98.40%), el haplotipo 1 *SLC22A7*-CA (rs2270860-rs4149178) (64.20%), el haplotipo 1 *CES1P1*-AC (rs11861118-rs7187684) (81.10%), el haplotipo *ERCC2*-AC (rs13181-rs1799787) (65.90%), el haplotipo 1 *ERCC1*-GT (rs3212986-rs11615) (60.10%), el haplotipo 1 *CDA*-CAA (rs532545-rs602950-rs2072671) (60.80%), el haplotipo 2 *UMPS*-TGG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) (37.90%), el haplotipo 7 *ABCB1*-CGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) (47.80%) y, el haplotipo 1 *TYMS/ENOF1*-CAG (rs699517-rs2790-rs2612091) (39.30%), Las frecuencias de haplotipos estimadas en el total de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en las **Tablas 38-39**.

Tabla 38. Estimación de la frecuencia de haplotipos en los genes *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1*

Gen <i>MTHFR</i>					
Haplotipo	<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	C	C	0.273	-	-
2	A	C	0.304	0.029	10.371
3	A	T	0.422	0.031	13.298
Gen <i>DPYD</i>					
Haplotipo	<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	C	G	0.984	-	-
2	T	C	0.016	0.006	2.236
Gen <i>SLC22A7</i>					
Haplotipo	<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	C	A	0.642	-	-
2	C	G	0.004	0.004	1.000
3	T	A	0.187	0.023	8.138
4	T	G	0.167	0.021	7.605
Gen <i>CES1P1</i>					
Haplotipo	<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	A	C	0.811	-	-
2	A	T	0.031	0.008	3.461
3	G	T	0.158	0.021	7.410
Gen <i>ERCC2</i>					
Haplotipo	<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	A	C	0.659	-	-
3	C	C	0.065	0.014	4.519
5	C	T	0.276	0.026	10.390
Gen <i>ERCC1</i>					
Haplotipo	<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	G	T	0.601	-	-
2	G	C	0.157	0.021	7.431
3	T	T	0.011	0.006	1.733
4	T	C	0.231	0.024	9.612

En gris: color de haplotipo más frecuente.

Tabla 39. Estimación de la frecuencia de haplotipos en el gen *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1*

Gen <i>CDA</i>						
Haplotipo	<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	C	A	A	0.608	-	-
2	C	A	C	0.025	0.008	2.816
3	C	G	A	0.003	0.003	1.000
4	T	A	A	0.019	0.006	2.828
5	T	G	A	0.010	0.005	1.713
6	T	G	C	0.335	0.027	11.980
Gen <i>UMPS</i>						
Haplotipo	<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	T	C	G	0.121	-	-
2	T	G	G	0.379	0.030	12.342
3	C	G	G	0.326	0.029	10.929
4	C	G	C	0.174	0.021	8.187
Gen <i>ABCB1</i>						
Haplotipo	<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	T	T	T	0.339	-	-
2	T	T	C	0.023	0.009	2.479
3	T	G	T	0.006	0.005	1.124
4	T	G	C	0.086	0.016	5.246
5	C	T	T	0.017	0.008	2.101
6	C	G	T	0.051	0.012	4.159
7	C	G	C	0.478	0.032	14.893
Región génica <i>TYMS/ENOSF1</i>						
Haplotipo	<i>TYMS/</i> <i>ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/</i> <i>ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia estimada	Error estándar	Prueba T
1	C	A	G	0.393	-	-
2	C	A	A	0.218	0.026	8.337
3	C	G	G	0.003	0.097	0.034
4	C	G	A	0.004	0.101	0.034
5	T	A	A	0.122	0.018	6.557
6	T	G	G	0.004	0.003	1.000
7	T	G	A	0.256	0.024	10.363

En gris: color de haplotipo más frecuente.

5.6 Influencia de polimorfismos genéticos en los resultados de la terapia basada en capecitabina

5.6.1 Supervivencia libre de enfermedad

El análisis bivalente de asociación entre la SLE y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 40**. Se halló asociación significativa entre SNPs en genes involucrados en el metabolismo (*DPYD*) y PD (*ENOSF1*) de capecitabina con la SLE. En cuanto a los genes relacionados con el metabolismo de capecitabina, la presencia del alelo A del SNP *DPYD* rs12022243 ($p_{\text{logrank}} = 0.050$; HR = 0.38; IC95% = 0.15 - 0.93, para GG vs. GA y $p_{\text{logrank}} = 0.020$; HR = 0.34; IC95% = 0.14 - 0.85, para GG vs. A) se asoció con mayores SLE. Por otro lado, el genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA ($p_{\text{logrank}} = 0.040$; HR = 0.31; IC95% = 0.10 - 0.90, para GG vs. AA y $p_{\text{logrank}} = 0.010$; HR = 0.34; IC95% = 0.14 - 0.83, para G vs. AA) se asoció con una mayor SLE. No se halló una asociación significativa entre el resto de los SNPs estudiados con la SLE. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para las asociaciones de la SLE con los SNPs *DPYD* rs12022243-GA/A y *ENOSF1* rs2612091-AA se exponen en las **Figuras 28-31**.

En el análisis multivariante se encontró asociación de las variables historia familiar de cáncer ($p = 0.015$; HR = 0.40; IC95% = 0.19 - 0.84), bajo grado tumoral al diagnóstico ($p = 0.008$; HR = 0.31; IC95% = 0.13 - 0.73), alelo A del SNP *DPYD* rs12022243 ($p = 0.037$; HR = 0.38; IC95% = 0.15 - 0.94; GG vs. A) y el genotipo AA del SNP *ENOSF1* rs2612091 ($p = 0.009$; HR = 0.30; IC95% = 0.12 - 0.74; G vs. AA) con una mayor SLE. Todas las asociaciones permanecieron significativas después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación de la SLE con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 41**.

En cuanto al análisis de haplotipos, se observó asociación significativa entre el haplotipo *TYMS/ENOF1*-CAA (rs699517-rs2790-rs2612091) y una mayor SLE ($p = 0.012$; HR = 0.37; IC95% = 0.17 - 0.80, para CAG vs. CAA) (**Tabla 43**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la SLE. El análisis de asociación entre la SLE y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 42-43**.

Tabla 40. Análisis bivariante de asociación de los SNPs estudiados con la SLE

Gen	SNP	Genotipo	Supervivencia libre de enfermedad								
			n	Eventos	MST (m)	IC 95%	p-valor ^a	Cat. de ref.	Modelo de Cox bivariante		
									HR	IC 95%	p-valor
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina											
CES1	rs2244613	GG	2	0	NA	NA - NA	0.700	-	-	-	-
		GT	43	9	NA	NA - NA					
		TT	97	22	NA	NA - NA					
		G	45	9	NA	NA - NA					
	rs71647871	T	140	31	NA	NA - NA	-	-	-	-	-
		GG	136	30	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
		GA	6	1	NA	NA - NA					
		AA	-	-	-	-					
G	142	31	NA	NA - NA							
CES1P1	rs7187684	A	6	1	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
		CC	95	21	NA	NA - NA	0.700	-	-	-	-
		TC	45	9	NA	NA - NA					
		TT	2	1	11.40	11.40 - NA					
	C	140	30	NA	NA - NA						
	rs11861118	T	47	10	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		AA	101	21	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		AG	40	10	NA	NA - NA					
GG		1	0	NA	NA - NA						
A	141	31	NA	NA - NA							
CES2	rs11075646	G	41	10	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		CC	115	24	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-
		CG	24	7	NA	17.60 - NA					
		GG	3	0	NA	NA - NA					
C	139	31	NA	NA - NA							
CDA	rs602950	G	27	7	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
		AA	63	13	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		AG	59	14	NA	NA - NA					
		GG	20	4	NA	29.00 - NA					
	A	122	27	NA	NA - NA						
	rs1048977	G	79	18	NA	NA - NA	0.900	-	-	-	-
		CC	71	18	NA	29.00 - NA	0.600	-	-	-	-
		CT	57	10	NA	NA - NA					
TT		14	3	NA	15.90 - NA						
C	128	28	NA	NA - NA							
TYMP	rs11479	T	71	13	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-
		TT	2	0	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		CT	17	3	NA	NA - NA					
		CC	123	28	NA	NA - NA					
T	19	3	NA	NA - NA							
		C	140	31	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	3	NA	4.40 - NA	0.100	-	-	-	-
		No portador	135	28	NA	NA-NA					
	rs56038477	CC	137	29	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
		CT	5	2	NA	6.70 - NA					
		TT	-	-	-	-					
		C	142	31	NA	NA - NA					
	rs17376848	T	5	2	NA	6.70 - NA	0.200	-	-	-	-
		TT	129	30	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
		TC	13	1	NA	NA - NA					
		CC	-	-	-	-					
	T	142	31	NA	NA - NA						
	rs1801160	C	13	1	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
GG		130	30	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-	
GA		12	1	NA	NA - NA						
AA		-	-	-	-						
G	142	31	NA	NA - NA							
		A	12	1	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-

Tabla 40. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	Supervivencia libre de enfermedad						Modelo de Cox bivariante		
			n	Ev	MST (m)	IC 95%	p-valor ^a	Cat. de ref.	HR	IC 95%	P-valor
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	rs1801159	GG	4	0	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-
		AG	45	11	NA	NA - NA					
		AA	93	20	NA	NA - NA					
		G	49	11	NA	NA - NA					
		A	138	31	NA	NA - NA					
	rs1801158	GG	134	30	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		GA	7	1	NA	NA - NA					
		AA	1	0	NA	NA - NA					
		G	141	31	NA	NA - NA					
	rs2297595	A	8	1	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
		GG	2	0	NA	NA - NA	0.700	-	-	-	-
		AG	20	6	NA	NA - NA					
		AA	120	25	NA	NA - NA					
	G	22	6	NA	NA - NA						
	rs1801265	A	140	31	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-
		TT	90	19	NA	NA - NA	0.900	-	-	-	-
		TC	42	9	NA	NA - NA					
		CC	10	3	NA	13.20 - NA					
	T	132	28	NA	NA - NA						
	rs12022243	C	52	12	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
GG		85	25	NA	29.00 - NA	0.050	GG	1.00 0.38 0.00	-	0.15 - 0.93 0.00 - Inf	0.020
GA		51	6	NA	NA - NA						
AA		6	0	NA	NA - NA						
G		136	31	NA	NA - NA						
A	57	6	NA	NA - NA							
UPB1	rs2070474	CC	18	6	NA	13.70 - NA	0.500	-	-	-	-
		CG	67	13	NA	NA - NA					
		GG	57	12	NA	NA - NA					
		C	85	19	NA	NA - NA					
		G	124	25	NA	NA - NA					
UMPS	rs1801019	CC	6	1	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
		GC	37	4	NA	NA - NA					
		GG	99	26	NA	NA - NA					
		C	43	5	NA	NA - NA					
		G	136	30	NA	NA - NA					
	rs2279199	CC	37	7	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-
		TC	66	14	NA	NA - NA					
		TT	39	10	NA	29.00 - NA					
		C	103	21	NA	NA - NA					
	rs4678145	T	105	24	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-
		CC	-	-	-	-	0.700	-	-	-	-
		GC	35	6	NA	NA - NA					
		GG	107	25	NA	NA - NA					
		C	35	6	NA	NA - NA					
G	142	31	NA	NA - NA							
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina											
TYMS	rs2853741	CC	63	18	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-
		TC	60	10	NA	NA - NA					
		TT	19	3	NA	NA - NA					
		C	123	28	NA	NA - NA					
		T	79	13	NA	NA - NA					

Tabla 40. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	Supervivencia libre de enfermedad										
			n	Ev	MST (m)	IC 95%	p-valor ^a	Cat. de ref.	Modelo de Cox bivariante				
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina													
								HR	IC 95%	p-valor			
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	80	21	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-		
		AG	46	7	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		GG	16	3	NA	29.00 - NA		-	-	-	-		
		A	126	28	NA	NA - NA		0.700	-	-	-	-	
	rs699517	G	62	10	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-		
		CC	56	12	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-		
		CT	60	16	NA	22 - NA		-	-	-	-		
		TT	26	3	NA	NA - NA		-	-	-	-		
C	116	28	NA	NA - NA	0.200	-		-	-	-			
		T	86	19	NA	NA - NA	0.900	-	-	-	-		
ENOSF1	rs2612091	GG	24	8	NA	13.20 - NA	0.040	GG	1.00	-	0.030		
		GA	62	17	NA	NA - NA			0.87	0.37 - 2.03			
		AA	56	6	NA	NA - NA			0.31	0.10 - 0.90			
		G	86	25	NA	NA - NA			0.010	G		0.34	0.14 - 0.83
		A	118	23	NA	NA - NA			0.200	-		-	-
MTHFR	rs1801131	CC	9	0	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-		
		AC	59	16	NA	29.00 - NA		-	-	-	-		
		AA	74	15	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		C	68	16	NA	NA - NA		0.600	-	-	-	-	
	rs1801133	A	133	31	NA	NA - NA	0.100	-	-	-	-		
		TT	26	6	NA	NA - NA	1.000	-	-	-	-		
		CT	69	15	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		CC	47	10	NA	29.00 - NA		-	-	-	-		
T	95	21	NA	NA - NA	0.800	-		-	-	-			
		C	116	25	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-		
ERCC1	rs11615	TT	50	12	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-		
		TC	74	15	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		CC	18	4	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		T	124	27	NA	NA - NA		1.000	-	-	-	-	
	rs3212986	C	92	19	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-		
		TT	8	1	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-		
		GT	55	11	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		GG	79	19	NA	NA - NA		-	-	-	-		
T	63	12	NA	NA - NA	0.400	-		-	-	-			
		G	134	30	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-		
ERCC2	rs1799787	TT	9	3	NA	15.80 - NA	0.200	-	-	-	-		
		CT	61	8	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		CC	72	20	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		T	70	11	NA	NA - NA		0.300	-	-	-	-	
	rs13181	C	133	28	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-		
		CC	16	4	NA	15.80 - NA	0.400	-	-	-	-		
		AC	65	10	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		AA	61	17	NA	29.00 - NA		-	-	-	-		
		C	81	14	NA	NA - NA		0.300	-	-	-	-	
	A	126	27	NA	NA - NA	0.500		-	-	-	-		
	rs1799793	GG	70	18	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-		
		GA	60	9	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		AA	12	4	NA	15.80 - NA		-	-	-	-		
G		130	27	NA	NA - NA	0.200		-	-	-	-		
		A	72	13	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-		
XRCC1	rs25487	GG	55	11	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-		
		AG	70	16	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		AA	17	4	NA	22.00 - NA		-	-	-	-		
		G	125	27	NA	NA - NA		0.700	-	-	-	-	
		A	87	20	NA	NA - NA		0.600	-	-	-	-	
XRCC3	rs861539	TT	26	4	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-		
		CT	63	14	NA	NA - NA		-	-	-	-		
		CC	53	13	NA	29.00 - NA		-	-	-	-		
		T	89	18	NA	NA - NA		0.400	-	-	-	-	
		C	116	27	NA	NA - NA		0.300	-	-	-	-	

Tabla 40. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	Supervivencia libre de enfermedad								
			n	Ev.	MST (m)	IC 95%	p-valor ^a	Cat. de ref.	Modelo de Cox bivariante		
									HR	IC 95%	p-valor
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)											
ABCC4	rs3742106	TT	46	12	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-
		TG	70	15	NA	NA - NA					
		GG	26	4	NA	29.00 - NA					
		T	116	27	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-
		G	96	19	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
SLC22A7	rs4149178	AA	95	21	NA	NA - NA	0.700	-	-	-	-
		AG	44	10	NA	NA - NA					
		GG	3	0	NA	NA - NA					
		A	139	31	NA	NA - NA	0.400	-	-	-	-
	G	47	10	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-	
	rs2270860	CC	53	13	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
		CT	75	15	NA	NA - NA					
		TT	14	3	NA	15.90 - NA					
		C	128	28	NA	NA - NA	0.800	-	-	-	-
T		89	18	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-	
ABCB1	rs1045642	TT	28	3	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-
		TC	69	16	NA	NA - NA					
		CC	45	12	NA	17.60 - NA					
		T	97	19	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-
		C	114	28	NA	NA - NA	0.070	-	-	-	-
	rs1128503	TT	27	5	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-
		TC	63	12	NA	NA - NA					
		CC	52	14	NA	29.00-NA					
		T	90	17	NA	NA - NA	0.300	-	-	-	-
	C	115	26	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-	
	rs2032582	TT	22	4	NA	NA - NA	0.500	-	-	-	-
		TG	62	12	NA	NA - NA					
		GG	58	15	NA	29 - NA					
T		84	16	NA	NA - NA	0.200	-	-	-	-	
G	120	27	NA	NA - NA	0.600	-	-	-	-		

Cat. de ref.: categoría de referencia; Ev: eventos; m: meses; MST: mediana del tiempo de supervivencia; n: número de pacientes; NA: no disponible (*not available*). HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.
^a a prueba de log-rank

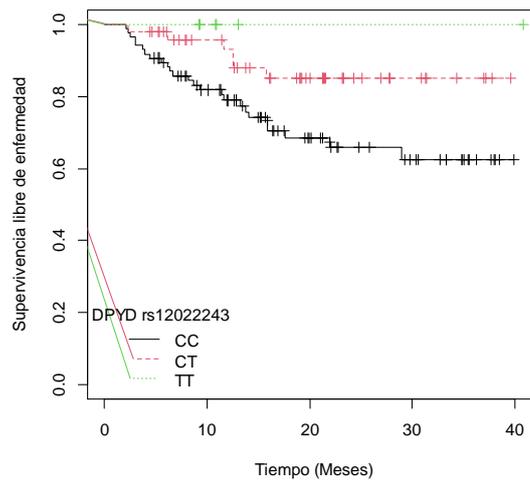


Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según el SNP DPYD rs1202243 (para CC vs CT).

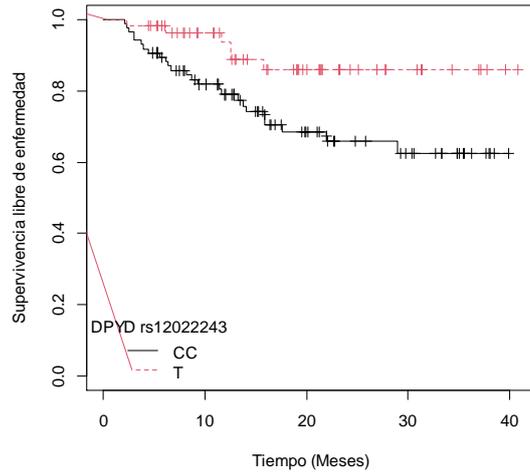


Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según el SNP DPYD rs1202243 (para CC vs T).

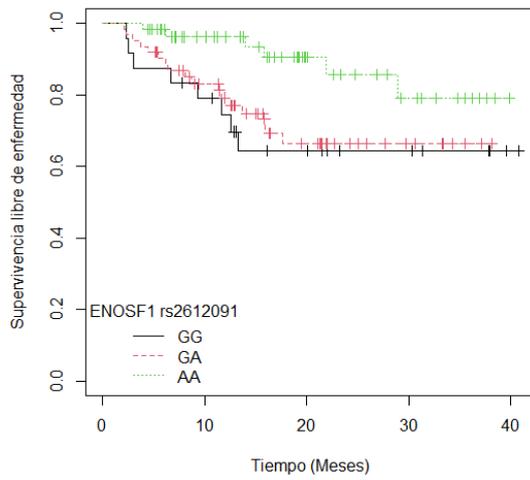


Figura 30. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según SNP ENOSF1 rs2612091 (para GG vs. AA).

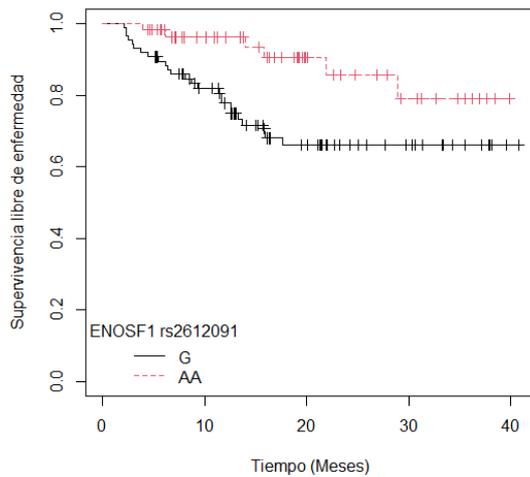


Figura 31. Curva de Kaplan-Meier para la SLE según SNP ENOSF1 rs2612091 (para G vs. AA).

Tabla 41. Análisis multivariante de asociación de la SLE con las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs

	Supervivencia libre de enfermedad			
	HR (IC95%)	p-valor	p-FDR*	Significancia**
DPYD rs12022243 (Alelo A)	0.38 (0.15 - 0.94)	0.037	0.037	VERDADERA
ENOSF1 rs2612091 (AA)	0.30 (0.12 - 0.74)	0.009	0.018	VERDADERA
Historia familiar de cáncer (Si)	0.40 (0.19 - 0.84)	0.015	0.020	VERDADERA
Grado (Bajo)	0.31 (0.13 - 0.73)	0.008	0.018	VERDADERA

HR: Hazard ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%. *p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 42. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la SLE

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
A	T	0.426	1.00	-
A	C	0.303	0.93 (0.48 - 1.79)	0.833
C	C	0.271	0.93 (0.46 - 1.89)	0.852
p-valor modelo: 0.965				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
C	G	0.982	1.00	-
T	C	0.018	2.36 (0.55 - 10.09)	0.245
p-valor modelo: 0.763				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
C	A	0.633	1.00	-
C	G	0.004	-	-
T	A	0.191	0.88 (0.46 - 1.71)	0.728
T	G	0.172	0.83 (0.38 - 1.80)	0.643
p-valor modelo: 0.876				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
A	C	0.827	1.00	-
A	T	0.025	0.74 (0.09 - 5.83)	0.778
G	T	0.148	1.06 (0.48 - 2.32)	0.871
p-valor modelo: 0.938				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
A	C	0.659	1.00	-
C	T	0.278	0.84 (0.49 - 1.46)	0.556
C	C	0.063	0.97 (0.33 - 2.79)	0.958
p-valor modelo: 0.867				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
G	T	0.600	1.00	-
G	C	0.150	0.96 (0.44 - 2.09)	0.930
T	T	0.012	-	-
T	C	0.238	0.76 (0.40 - 1.44)	0.400
p-valor modelo: 0.676				

HR: Hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 43. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la SLE

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.605	1.00	-
C	A	C	0.025	0.56 (0.07 - 4.11)	0.570
C	G	A	0.004	-	-
T	A	A	0.021	0.90 (0.11 - 7.01)	0.925
T	G	A	0.011	1.39 (0.18 - 10.66)	0.747
T	G	C	0.334	0.91 (0.51 - 1.62)	0.765
p-valor modelo: 0.966					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.384	1.00	-
T	G	C	0.123	0.79 (0.30 - 2.03)	0.632
C	G	G	0.320	0.93 (0.55 - 1.59)	0.815
C	G	C	0.173	0.49 (0.22 - 1.09)	0.082
p-valor modelo: 0.299					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	HR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.490	1.00	-
T	T	T	0.336	0.68 (0.38 - 1.20)	0.186
T	T	C	0.022	0.99 (0.22 - 4.41)	0.997
T	G	T	0.006	-	-
T	G	C	0.076	0.61 (0.17 - 2.17)	0.446
C	T	T	0.016	-	-
C	G	T	0.054	1.15 (0.48 - 2.78)	0.744
p-valor modelo: 0.609					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	HR (IC95%)	p-value
C	A	G	0.383	1.00	-
T	G	A	0.267	0.58 (0.31 - 1.07)	0.083
C	A	A	0.215	0.37 (0.17 - 0.80)	0.012
T	A	A	0.127	0.89 (0.36 - 2.15)	0.796
C	G	G	0.004	-	-
C	G	A	0.004	-	-
p-valor modelo: 0.052					

HR: Hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

5.6.2 Toxicidad

5.6.2.1 Toxicidad general

El análisis bivalente de asociación entre la toxicidad general del tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 44**. SNPs en genes involucrados en la bioactivación (*CES1*), la PD (*TYMS/ENOSF1*, *ENOSF1* y *ERCC1*) y el metabolismo (*UMPS*) de capecitabina mostraron asociación significativa con la aparición de toxicidad general severa. En cuanto a los genes involucrados en la bioactivación de capecitabina, se halló que los pacientes portadores del genotipo *CES1* rs71647871-GA ($p = 0.044$; OR = 8.21; IC95% = 1.35 - 157.14, para GG vs. GA) presentaron un mayor riesgo de toxicidad general grave. De igual manera, los portadores del alelo *CES1* rs71647871-A ($p = 0.044$; OR = 8.21; IC95% = 1.35 - 157.14, para GG vs. A) se asociaron con una mayor probabilidad de aparición de toxicidad general grave. En relación con SNPs en los genes involucrados en la PD de capecitabina, se observó que los pacientes portadores del genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-CC ($p = 0.026$; OR = 2.05; IC95% = 1.08 - 3.92, para T vs. CC), el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG ($p = 0.031$; OR = 2.43; IC95% = 1.08 - 5.72, para A vs. GG) o, el genotipo *ERCC1* rs3212986-GG ($p = 0.010$; OR = 2.32; IC95% = 1.22 - 4.51, para T vs. GG) presentaron un riesgo incrementado de toxicidad general severa. Por otra parte, los portadores del alelo C del SNP rs4678145 del gen *UMPS*, involucrado en el metabolismo de capecitabina, también presentaron una mayor probabilidad de aparición de toxicidad general severa ($p = 0.031$; OR = 2.21; IC95% = 1.07 - 4.68, para GG vs. C).

En el análisis multivariante se encontró asociación del alelo A del SNP *CES1* rs71647871 ($p = 0.047$; OR = 9.32; IC95% 1.41- 185.27, para GG vs. A), del genotipo GG del SNP *ENOSF1* rs2612091 ($p = 0.009$; OR = 3.30; IC95% 1.36 - 8.43, para A vs. GG), del genotipo GG del SNP *ERCC1* rs3212986 ($p = 0.002$; OR = 2.95; IC95% 1.47 - 6.16, para T vs. GG) y, del alelo C del SNP *UMPS* rs4678145 ($p = 0.017$; OR = 2.65; IC95% 1.20 - 6.04, para GG vs. C) con la toxicidad severa al tratamiento basado en capecitabina. Todas las asociaciones permanecieron con significancia estadística después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación de la aparición de toxicidad general con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 45**.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) presentaron un menor riesgo de toxicidad general severa ($p = 0.032$; OR = 0.52; IC95% = 0.29 - 0.94, para GT vs. TC) (**Tabla 46**). Por el contrario, se observó que los pacientes portadores del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) presentaron

un mayor riesgo de presentar toxicidad general severa ($p = 0.024$; OR = 2.56; IC95% = 1.14 - 5.77, para TGG vs. TCG) (**Tabla 47**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la ocurrencia de toxicidad general severa. El análisis de asociación entre la aparición de toxicidad general y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 46-47**.

Tabla 44. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la toxicidad general

Gen	SNP	Genotipo	n	Toxicidad general		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
<i>CES1</i>	rs2244613	GG	4	1 (25.00)	3 (75.00)	-	0.852*	-	-	-
		GT	48	21 (43.80)	27 (56.20)	-	-	-	-	-
		TT	109	49 (45.00)	60 (55.00)	-	-	-	-	-
		G	52	22 (42.30)	30 (57.70)	0.100	0.751	-	-	-
	rs71647871	T	157	70 (44.60)	87 (55.40)	-	0.630*	-	-	-
		GG	154	65 (42.20)	89 (57.80)	-	-	-	-	-
		GA	7	6 (85.70)	1 (14.30)	-	0.044*	GG	1.00	-
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	-	8.21	1.35 - 157.14	
	G	-	-	-	-	-	-	-	-	
	A	7	6 (85.70)	1 (14.30)	-	0.044*	GG	8.21	1.35 - 157.14	
<i>CES1P1</i>	rs7187684	CC	104	46 (44.20)	58 (55.80)	-	1.000*	-	-	-
		TC	53	23 (43.40)	30 (56.60)	-	-	-	-	-
		TT	4	2 (50.00)	2 (50.00)	-	-	-	-	-
		C	157	69 (43.90)	88 (56.10)	-	1.000*	-	-	-
	rs11861118	T	57	25 (43.90)	32 (56.10)	0.002	0.963	-	-	-
		AA	112	50 (44.60)	62 (55.40)	-	-	-	-	-
		AG	47	20 (42.60)	27 (57.40)	-	0.931*	-	-	-
		GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	-	-	-	-
	A	159	70 (44.00)	89 (56.00)	-	1.000*	-	-	-	
	G	49	21 (42.90)	28 (57.10)	0.044	0.833	-	-	-	
<i>CES2</i>	rs11075646	CC	131	57 (43.50)	74 (56.50)	-	-	-	-	-
		CG	27	13 (48.10)	14 (51.90)	-	0.865*	-	-	-
		GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)	-	-	-	-	-
		C	158	70 (44.30)	88 (55.70)	-	1.000*	-	-	-
	G	30	14 (46.70)	16 (53.30)	0.098	0.753	-	-	-	
<i>CDA</i>	rs602950	AA	72	30 (41.70)	42 (58.30)	-	-	-	-	-
		AG	66	34 (51.50)	32 (48.50)	3.387	0.183	-	-	-
		GG	23	7 (30.40)	16 (69.60)	-	-	-	-	-
		A	138	64 (46.40)	74 (53.60)	2.032	0.154	-	-	-
	rs1048977	G	89	41 (46.10)	48 (53.90)	0.312	0.576	-	-	-
		CC	84	42 (50.00)	42 (50.00)	-	-	-	-	-
		CT	59	19 (32.20)	40 (67.80)	5.531	0.062	-	-	-
		TT	18	10 (55.60)	8 (44.40)	-	-	-	-	-
	C	143	61 (42.70)	82 (57.30)	1.078	0.298	-	-	-	
	T	77	29 (37.70)	48 (62.30)	2.480	0.115	-	-	-	
<i>TYMP</i>	rs11479	TT	2	2 (100)	0 (0.00)	-	-	-	-	-
		CT	19	7 (36.80)	12 (63.20)	-	0.291*	-	-	-
		CC	140	62 (44.30)	78 (55.70)	-	-	-	-	-
		T	21	9 (42.90)	12 (57.10)	0.015	0.902	-	-	-
		C	159	69 (43.40)	90 (56.60)	-	0.192*	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
<i>DPYD</i>	Portador de variantes <i>DPYD</i>	Portador	7	2 (44.80)	5 (55.20)	-	0.466*	-	-	-
		No portador	154	69 (28.60)	85 (71.40)	-	-	-	-	-
	rs56038477	CC	156	69 (44.20)	87 (55.80)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	2 (40.00)	3 (60.00)	-	-	-	-	-
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	-	-	-	-
		C	161	-	-	-	-	-	-	-
	rs17376848	T	5	2 (40.00)	3 (60.00)	-	1.000*	-	-	-
		TT	148	67 (45.30)	81 (54.70)	-	-	-	-	-
		TC	13	4 (30.80)	9 (69.20)	1.019	0.312	-	-	-
		CC	0	-	-	-	-	-	-	-
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-
		C	13	4 (30.80)	9 (69.20)	1.019	0.312	-	-	-
		GG	148	65 (43.90)	83 (56.10)	-	-	-	-	-
GA		13	6 (46.20)	7 (53.80)	0.024	0.876	-	-	-	
AA		0	-	-	-	-	-	-	-	
	G	161	-	-	-	-	-	-	-	
	A	13	6 (46.20)	7 (53.80)	0.024	0.876	-	-	-	

Tabla 44. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Toxicidad general		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	3 (60.00)	2 (40.00)	-	0.788*	-	-	-
		AG	51	23 (45.10)	28 (54.90)					
		AA	105	45 (42.90)	60 (57.10)					
		G	56	26 (46.40)	30 (53.60)					
		A	156	68 (43.60)	88 (56.40)					
	rs1801158	GG	152	68 (44.70)	84 (55.30)	-	1.000*	-	-	-
		GA	8	3 (37.50)	5 (62.50)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	71 (44.40)	89 (55.60)					
		A	9	3 (33.30)	6 (66.70)					
	rs2297595	GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	0.152*	-	-	-
		AG	25	15 (60.00)	10 (40.00)					
		AA	134	55 (41.00)	79 (59.00)					
		G	27	16 (59.30)	11 (40.70)					
		A	159	70 (44.00)	89 (56.00)					
	rs1801265	TT	102	41 (40.20)	61 (59.80)	-	0.367*	-	-	-
		TC	48	25 (52.10)	23 (47.90)					
		CC	11	5 (45.50)	6 (54.50)					
		T	150	66 (44.00)	84 (56.00)					
		C	59	30 (50.80)	29 (49.20)					
rs12022243	GG	96	42 (43.80)	54 (56.20)	-	0.845*	-	-	-	
	GA	59	27 (45.80)	32 (54.20)						
	AA	6	2 (33.30)	4 (66.70)						
	G	155	69 (44.50)	86 (55.50)						
	A	65	29 (44.60)	36 (55.40)						
UPB1	rs2070474	CC	22	10 (45.50)	12 (54.50)	0.045	0.977	-	-	-
		CG	74	32 (43.20)	42 (56.80)					
		GG	65	29 (44.60)	36 (55.40)					
		C	96	42 (43.80)	54 (56.20)					
		G	139	61 (43.90)	78 (56.10)					
UMPS	rs1801019	CC	7	3 (42.90)	4 (57.10)	-	0.650*	-	-	-
		GC	42	21 (50.00)	21 (50.00)					
		GG	112	47 (42.00)	65 (58.00)					
		C	49	24 (49.00)	25 (51.00)					
		G	154	68 (44.20)	86 (55.80)					
	rs2279199	CC	41	19 (46.30)	22 (53.70)	0.120	0.941	-	-	-
		TC	79	34 (43.00)	45 (57.00)					
		TT	41	18 (43.90)	23 (56.10)					
		C	120	53 (44.20)	67 (55.80)					
		T	120	52 (43.30)	68 (56.70)					
	rs4678145	CC	0	-	-	4.619	0.031	GG	2.21	1.07 - 4.68
		GC	39	23 (59.00)	16 (41.00)					
		GG	122	48 (39.30)	74 (60.70)					
		C	39	23 (59.00)	16 (41.00)	4.619	0.031	GG	2.21	1.07 - 4.68
		G	161	-	-	-	-	-	-	-
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	33 (45.80)	39 (54.20)	0.778	0.677	-	-	-
		TC	69	31 (44.90)	38 (55.10)					
		TT	20	7 (35.00)	13 (65.00)					
		C	141	64 (45.40)	77 (54.60)					
		T	89	38 (42.70)	51 (57.30)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	43 (47.30)	48 (52.70)	1.488	0.475	-	-	-
		AG	54	23 (42.60)	31 (57.40)					
		GG	16	5 (31.20)	11 (68.80)					
		A	145	66 (45.50)	79 (54.50)					
		G	70	28 (40.00)	42 (60.00)					
	rs699517	CC	66	36 (54.50)	30 (45.50)	5.538	0.062	-	-	-
		CT	67	23 (34.30)	44 (65.70)					
		TT	28	12 (42.90)	16 (57.10)					
		C	133	59 (44.40)	74 (55.60)					
		T	95	36 (36.80)	59 (63.20)	4.951	0.026	T	2.05	1.08 - 3.92

Tabla 44. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Toxicidad general		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)						
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina											
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	18 (62.10)	11 (37.90)	4.908	0.085	-	-	-	
		GA	71	30 (42.30)	41 (57.70)						
		AA	61	23 (37.70)	38 (62.30)	1.629	0.201	-	-	-	
		G	100	48 (48.00)	52 (52.00)						
		A	132	53 (40.20)	79 (59.80)						4.633
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	5 (45.50)	6 (54.50)	-	0.824*	-	-	-	
		AC	66	27 (40.90)	39 (59.10)						
		AA	84	39 (46.40)	45 (53.60)	0.386	0.534	-	-	-	
		C	77	32 (41.60)	45 (58.40)						
	rs1801133	A	150	66 (44.00)	84 (56.00)	-	1.000*	-	-	-	
		TT	29	15 (51.70)	14 (48.30)	1.297	0.522	-	-	-	
		CT	78	35 (44.90)	43 (55.10)						
		CC	54	21 (38.90)	33 (61.10)	0.894	0.344	-	-	-	
		T	107	50 (46.70)	57 (53.30)						
		C	132	56 (42.40)	76 (57.60)						0.834
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	29 (50.90)	28 (49.10)	1.709	0.425	-	-	-	
		TC	83	33 (39.80)	50 (60.20)						
		CC	21	9 (42.90)	12 (57.10)	0.015	0.902	-	-	-	
		T	140	62 (44.30)	78 (55.70)						
	rs3212986	C	104	42 (40.40)	62 (59.60)	1.644	0.199	-	-	-	
		TT	10	3 (30.00)	7 (70.00)	-	0.035*	GG	0.38	0.07 - 1.47	
		GT	58	19 (32.80)	39 (67.20)				0.43	0.21 - 0.85	
		GG	93	49 (52.70)	44 (47.30)	6.588	0.010	T	1.00	-	
		T	68	22 (32.40)	46 (67.60)				2.32	1.22 - 4.51	
		G	151	68 (45.00)	83 (55.00)	-	0.514*	-	-	-	
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	3 (27.30)	8 (72.70)	-	0.278*	-	-	-	
		CT	67	27 (40.30)	40 (59.70)						
		CC	83	41 (49.40)	42 (50.60)	1.950	0.162	-	-	-	
		T	78	30 (38.50)	48 (61.50)						
	rs13181	C	150	68 (45.30)	82 (54.70)	-	0.349*	-	-	-	
		CC	19	6 (31.60)	13 (68.40)	1.474	0.478	-	-	-	
		AC	72	32 (44.40)	40 (55.60)						
		AA	70	33 (47.10)	37 (52.90)	0.465	0.495	-	-	-	
		C	91	38 (41.80)	53 (58.20)						
		A	142	65 (45.80)	77 (54.20)	1.369	0.241	-	-	-	
		rs1799793	GG	77	34 (44.20)	43 (55.80)	0.473	0.789	-	-	-
			GA	70	32 (45.70)	38 (54.30)					
			AA	14	5 (35.70)	9 (64.30)	0.437	0.508	-	-	-
	G		147	66 (44.90)	81 (55.10)						
	A		84	37 (44.00)	47 (56.00)	<0.001	0.989	-	-	-	
<i>XRCC1</i>	rs25487		GG	65	28 (43.10)	37 (56.90)	0.115	0.943	-	-	-
		AG	77	35 (45.50)	42 (54.50)						
		AA	19	8 (42.10)	11 (57.90)	0.034	0.852	-	-	-	
		G	142	63 (44.40)	79 (55.60)						
		A	96	43 (44.80)	53 (55.20)						0.046
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	15 (46.90)	17 (53.10)	0.195	0.906	-	-	-	
		CT	72	32 (44.40)	40 (55.60)						
		CC	57	24 (42.10)	33 (57.90)	0.142	0.706	-	-	-	
		T	104	47 (45.20)	57 (54.80)						
		C	129	56 (43.40)	73 (56.60)						0.124
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)											
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	24 (45.30)	29 (54.70)	0.118	0.942	-	-	-	
		TG	79	35 (44.30)	44 (55.70)						
		GG	29	12 (41.40)	17 (58.60)	0.106	0.744	-	-	-	
		T	132	59 (44.70)	73 (55.30)						
		G	108	47 (43.50)	61 (56.50)						0.044

Tabla 44. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Toxicidad general		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 N (%)	Grado < 3 N (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	47 (43.10)	62 (56.90)	-	0.887*	-	-	-
		AG	49	23 (46.90)	26 (53.10)					
		GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
		A	158	70 (44.30)	88 (55.70)					
	rs2270860	G	52	24 (46.20)	28 (53.80)	0.131	0.716	-	-	-
		CC	64	26 (40.60)	38 (59.40)	2.930	0.231	-	-	-
		CT	80	40 (50.00)	40 (50.00)					
		TT	17	5 (29.40)	12 (70.60)					
C	144	66 (45.80)	78 (54.20)							
ABCB1	rs1045642	T	97	45 (46.40)	52 (53.60)	0.520	0.470	-	-	-
		TT	34	18 (52.90)	16 (47.10)	1.407	0.494	-	-	-
		TC	78	32 (41.00)	46 (59.00)					
		CC	49	21 (42.90)	28 (57.10)					
	T	112	50 (44.60)	62 (55.40)						
	rs1128503	C	127	53 (41.70)	74 (58.30)	1.366	0.242	-	-	-
		TT	30	15 (50.00)	15 (50.00)	0.924	0.629	-	-	-
		TC	73	33 (45.20)	40 (54.80)					
		CC	58	25 (39.70)	35 (60.30)					
	T	103	48 (46.60)	55 (53.40)						
	rs2032582	C	131	56 (42.70)	75 (57.30)	0.520	0.470	-	-	-
		TT	24	13 (54.20)	11 (45.80)	1.492	0.474	-	-	-
TG		74	33 (44.60)	41 (55.40)						
GG		63	25 (39.70)	38 (60.30)						
T		98	46 (46.90)	52 (53.10)						
G	137	58 (42.30)	79 (57.70)							

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.
a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 45. Análisis multivariante de asociación entre la toxicidad general y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs

	Toxicidad general			Significancia**
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	
<i>CES1</i> rs71647871 (Alelo A)	9.32 (1.41 - 185.27)	0.047	0.047	VERDADERA
<i>ENOSF1</i> rs2612091 (GG)	3.30 (1.36 - 8.43)	0.009	0.018	VERDADERA
<i>ERCC1</i> rs3212986 (GG)	2.95 (1.47 - 6.16)	0.002	0.008	VERDADERA
<i>UMPS</i> rs4678145 (Alelo C)	2.65 (1.20 - 6.04)	0.017	0.022	VERDADERA

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 46. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la toxicidad general severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.423	1.00	-
A	C	0.304	0.74 (0.42 - 1.29)	0.290
C	C	0.273	0.85 (0.49 - 1.47)	0.560
p-valor modelo: 0.540				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	1.10 (0.17 - 6.91)	0.920
p-valor modelo: 0.920				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.85 (0.46 - 1.58)	0.610
T	G	0.167	1.05 (0.55 - 1.97)	0.890
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.760				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.8106	1.00	-
G	T	0.1584	0.90 (0.47 - 1.73)	0.760
A	T	0.0311	1.03 (0.31 - 3.41)	0.960
p-valor modelo = 0.950				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.71 (0.42 - 1.21)	0.210
C	C	0.065	1.37 (0.54 - 3.50)	0.510
p-valor modelo = 0.320				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.52 (0.29 - 0.94)	0.032
G	C	0.157	1.33 (0.67 - 2.62)	0.410
T	T	0.011	0.41 (0.03 - 4.94)	0.480
p-valor modelo = 0.049				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por localización tumor 1º. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 47. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* la toxicidad general severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	0.98 (0.61 - 1.57)	0.930
C	A	C	0.025	3.47 (0.66 - 18.19)	0.140
T	A	A	0.019	0.36 (0.05 - 2.86)	0.340
*	*	*	0.013	0.40 (0.04 - 4.02)	0.440
p-valor modelo: 0.330					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.23 (0.70 - 2.17)	0.470
C	G	C	0.174	1.41 (0.77 - 2.61)	0.270
T	C	G	0.121	2.56 (1.14 - 5.77)	0.024
p-valor modelo = 0.120					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	1.26 (0.77 - 2.07)	0.350
T	G	C	0.086	0.91 (0.38 - 2.20)	0.840
C	G	T	0.052	1.58 (0.57 - 4.35)	0.380
T	T	C	0.016	8.44 (0.49 - 146.18)	0.140
C	T	T	0.010	1.02 (0.08 - 12.68)	0.980
*	*	*	0.012	0.55 (0.04 - 7.03)	0.650
p-valor modelo = 0.560					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.65 (0.38 - 1.11)	0.120
C	A	A	0.218	0.64 (0.35 - 1.19)	0.160
T	A	A	0.122	0.59 (0.28 - 1.23)	0.160
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.150					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por localización tumor 1^o. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

5.6.3.2 Toxicidad específica

5.6.3.2.1 Astenia

No se encontró asociación significativa entre la aparición de astenia severa y los SNPs investigados en el análisis bivariante ($p > 0.05$) (**Tabla 48**).

Debido a que sólo la variable independiente sexo femenino ($p = 0.045$; OR = 4.07; IC95% = 1.08 - 19.48) resultó ser significativamente asociada con la aparición de astenia severa, el análisis multivariante no pudo realizarse.

No se halló una asociación significativa entre los haplotipos estudiados y la aparición de astenia severa. El análisis de asociación entre la aparición de astenia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 49-50**.

5.6.3.2.2 Diarrea

En el análisis bivariante, la aparición de diarrea severa se asoció de forma significativa con SNPs involucrados en el metabolismo (*DPYD*) de capecitabina. En específico, los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs2297595-G ($p = 0.009$; OR = 5.18; IC95% = 1.53 - 17.14, para AA vs. G) presentaron un mayor riesgo de diarrea severa. A su vez, el SNP *DPYD* rs1801265 también se asoció con la aparición de diarrea ($p = 0.042$). El análisis bivariante de asociación entre la aparición de diarrea severa durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 51**.

En el análisis multivariante, las variables asociadas con la ocurrencia de diarrea severa fueron el tratamiento adyuvante con capecitabina en monoterapia ($p = 0.019$; OR = 4.40; IC95% 1.24 - 15.77) y alelo G del SNP *DPYD* rs2297595 ($p = 0.004$; OR = 6.08; IC95% 1.71 - 21.93, para AA vs. G). Estas asociaciones permanecieron significativas después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación de la aparición de diarrea severa con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 52**.

No se halló una asociación significativa entre los haplotipos estudiados y la aparición de diarrea severa. El análisis de asociación entre la aparición de diarrea y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 53-54**.

5.6.3.2.3 Dolor abdominal

Se halló asociación significativa entre la aparición de dolor abdominal severo y un SNP en *DPYD* en el análisis bivariante. Los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs12022243-A mostraron una mayor probabilidad de ocurrencia de dolor abdominal severo ($p = 0.039$; OR = 7.91; IC95% = 1.23 - 153.64, para GG vs. A). El análisis bivariante de asociación entre la ocurrencia de dolor abdominal severo durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 55**.

El análisis multivariante no pudo realizarse, ya que sólo la variable independiente alelo *DPYD* rs12022243-A ($p = 0.039$; OR = 7.91; IC95% = 1.23 - 153.64, para GG vs. A) resultó estar asociada de forma significativa con la aparición de dolor abdominal severo.

No se halló una asociación significativa entre los haplotipos estudiados con la aparición de dolor abdominal severo. Sin embargo, se observó una tendencia de asociación en los pacientes portadores del haplotipo *ABCB1*-TTT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.054$; OR = 4.81; IC95% = 0.98 - 23.53, para CGC vs. TTT) (**Tabla 57**). El análisis de asociación entre la ocurrencia de dolor abdominal severo y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 56-57**.

5.6.3.2.4 Hiperbilirrubinemia

No se encontró asociación significativa entre la ocurrencia de hiperbilirrubinemia severa y los SNPs investigados en el análisis bivariante ($p > 0.05$) (**Tabla 58**).

En el análisis multivariante no se encontró relación significativa entre las variables sociodemográficas y clínicas asociadas en el análisis bivariante y la aparición de hiperbilirrubinemia severa.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores de los haplotipos *CES1P1*-GT (rs11861118-rs7187684) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para AC vs. GT) (**Tabla 59**), *CDA*-*** (rs532545-rs602950-rs2072671) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para CAA vs. ***) y, *ABCB1*-TTT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.045$; OR = 5.76; IC95% = 1.06 - 31.34, para CGC vs. TTT) (**Tabla 60**) presentaron un riesgo incrementado de ocurrencia de hiperbilirrubinemia severa. Sin embargo, la OR para los haplotipos *CES1P1*-GT y *CDA*-*** en relación con la aparición de hiperbilirrubinemia severa no pudo calcularse debido a la falta de casos en este grupo. Esto resulta en una estimación de OR infinita y un intervalo de confianza indeterminado (Inf - Inf). Estos resultados deben interpretarse con precaución. No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de

hiperbilirrubinemia severa. El análisis de asociación entre la hiperbilirrubinemia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 59-60**.

5.6.3.2.5 Náuseas

En el análisis bivariante, la aparición de náusea severa se asoció de forma significativa con SNPs involucrados en la PD (*TYMS/ENOSF1* y *ENOSF1*) de capecitabina. Particularmente, Se encontró asociación significativa entre el SNP *TYMS/ENOSF1* rs2790 ($p = 0.036$), el genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-CC ($p = 0.042$; OR = 7.70; IC95% = 1.20 - 149.52, para T vs. CC), y el SNP *ENOSF1* rs2612091 ($p = 0.042$) y la ocurrencia de náusea severa. Se observó una tendencia de asociación entre un SNP involucrado en la bioactivación y el metabolismo (*TYMP*) de capecitabina/5-FU con la ocurrencia de náusea severa. Los pacientes portadores del genotipo SNP *TYMP* rs11479-TT tendieron a presentar un incremento de la probabilidad de ocurrencia de náusea severa ($p = 0.056$; OR = 34.00; IC95% = 1.20 - 976.66, para CC vs. TT). El análisis bivariante de asociación entre la aparición de náusea severa durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 61**.

En el análisis multivariante se encontró que la variables genotipo *TYMP* rs11479-TT ($p = 0.027$; OR = 50.37; IC95% 1.32 - 2830.73, para CC vs. TT) se asoció de forma significativa con la aparición de náusea severa. A su vez, se halló tendencia de asociación entre náusea severa y el genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-CC ($p = 0.056$; OR = 9.69; IC95% 1.33 - 226.94, para T vs. CC). Tras la aplicación de la corrección para comparaciones múltiples ninguna asociación del análisis multivariante permaneció significativa. El análisis multivariante de asociación de la aparición de náusea severa con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 62**.

No se halló una asociación significativa entre los haplotipos estudiados con la aparición de náusea severa. El análisis de asociación entre la ocurrencia de náusea y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 63-64**.

5.6.3.2.6 Síndrome de manos y pies

En el análisis bivariante, la aparición de SMP severo se asoció de forma significativa con SNPs involucrados en la bioactivación (*CES1*) y el metabolismo (*UMPS*) de capecitabina. En específico, los pacientes portadores del alelo *CES1* rs-71647871-A ($p = 0.030$; OR = 11.92; IC95% = 1.46 - 73.47, para GG vs. A) y del alelo *UMPS* rs4678145-C ($p = 0.009$; OR = 8.82; IC95% = 1.81 - 63.57, para GG vs. C) presentaron un mayor riesgo de SMP severo. El análisis bivariante de asociación

entre la aparición de SMP severo durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 65**.

En el análisis multivariante las variables asociadas con la ocurrencia de SMP severo fueron el alelo A del SNP *CES1* rs71647871 ($p = 0.027$; OR = 9.88; IC95% = 1.07 - 75.66, para GG vs. A), y el alelo C del SNP *UMPS* rs4678145 ($p = 0.017$; OR = 8.05; IC95% = 1.57 - 60.02, para GG vs. C). Estas asociaciones permanecieron significativas después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación de la aparición de SMP severo con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 66**.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) presentaron un mayor riesgo de SMP severo durante la terapia basada en capecitabina ($p = 0.009$; OR = 16.00; IC95% = 2.00 - 127.88, para TGG vs. TCG) (**Tabla 68**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de SMP severo. El análisis de asociación entre el SMP y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 67-68**.

5.6.3.2.7 Linfocitopenia

Se halló asociación significativa entre el genotipo *ABCB1* rs2032582-TG ($p = 0.044$; OR = 0.09; IC95% = 0.00 - 0.79, para TT vs. TG) y una menor probabilidad de ocurrencia de linfocitopenia severa. El análisis bivariante de asociación entre la ocurrencia de linfocitopenia severa durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 69**.

Debido a que, sólo la variable independiente genotipo *ABCB1* rs2032582-TG ($p = 0.044$; OR = 0.09; IC95% = 0.00 - 0.79, para TT vs. TG) resultó asociarse de forma significativa con la aparición de linfocitopenia severa, el análisis multivariante no pudo realizarse.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores de los haplotipos *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) ($p = 0.013$; OR = 6.17; IC95% = 1.49 - 25.62, para AC vs. CC) (**Tabla 70**) y *ABCB1*-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p = 0.039$; OR = 4.45; IC95% = 1.09 - 18.19, para CGC vs. TGC) (**Tabla 71**) presentaron un mayor riesgo de linfocitopenia severa. No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de linfocitopenia severa. Se observó una tendencia de asociación entre el haplotipo *ERCC1*-GC (rs3212986-rs11615) y la aparición de linfocitopenia severa ($p = 0.050$; OR = 3.29; IC95% = 1.01 - 10.69, para GT vs. GC) (**Tabla 70**). El análisis de asociación entre la linfocitopenia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 70-71**.

5.6.3.2.8 Leucopenia

No se halló asociación significativa entre la aparición de leucopenia severa y los SNPs investigados en el análisis bivariante ($p > 0.05$) (**Tabla 72**).

El análisis multivariante no pudo realizarse, dado que ninguna variable independiente se asoció de forma significativa con la aparición de leucopenia severa.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-GC (rs3212986-rs11615) presentaron un mayor riesgo de leucopenia severa ($p = 0.021$; OR = 13.78; IC95% = 1.51 - 125.62, para GT vs. GC) (**Tabla 73**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de leucopenia severa. Se observó una tendencia de asociación entre el haplotipo *CDA*-CAC (rs532545-rs602950-rs2072671) y la leucopenia severa ($p = 0.052$; OR = 16.38; IC95% = 1.00 - 267.89, para CAA vs. CAC) (**Tabla 74**). El análisis de asociación entre la leucopenia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 73-74**.

5.6.3.2.9 Neutropenia

En el análisis bivariante, se encontró una asociación significativa entre la aparición de neutropenia severa y un SNP en *MTHFR*, gen relacionado con la PD de capecitabina. Los pacientes portadores del genotipo *MTHFR* rs1801131-CC mostraron un mayor riesgo de neutropenia severa durante el tratamiento basado en capecitabina ($p = 0.038$; OR = 10.88; IC95% = 1.31 - 74.38, para A vs. CC). El análisis bivariante de asociación entre la ocurrencia de dolor abdominal severo durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 75**.

Dado que, sólo la variable independiente genotipo *MTHFR* rs1801131-CC ($p = 0.038$; OR = 10.88; IC95% = 1.31 - 74.38, para A vs. CC) resultó asociarse de forma significativa con la neutropenia severa, el análisis multivariante no pudo realizarse.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores del haplotipo *ABCB1*-TTC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) presentaron un mayor riesgo de neutropenia severa ($p = 0.030$; OR = 28.70; IC95% = 1.42 - 579.28, para CGC vs. TTC) (**Tabla 77**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de neutropenia severa. El análisis de asociación entre la neutropenia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 76-77**.

5.6.3.2.10 Trombocitopenia

En el análisis bivariante, la aparición de trombocitopenia severa se asoció de forma significativa con SNPs en un gen relacionado con la PD (*ERCC2*) de capecitabina. En específico, los SNPs *ERCC2* rs13181 ($p = 0.013$) y *ERCC2* rs1799793 ($p = 0.007$) se asociaron con la aparición de trombocitopenia. El análisis bivariante de asociación entre la aparición de trombocitopenia severa durante el tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 78**.

En el análisis multivariante no se encontró relación significativa entre las variables asociadas en el análisis bivariante y la ocurrencia de trombocitopenia severa.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores de los haplotipos *ERCC2*-CT/CC (rs13181-rs1799787) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para AC vs. CT/CC) (**Tabla 79**), *UMPS*-CGG/CGC/TCG (rs2279199- rs4678145-rs1801019) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para TGG vs. CGG/CGC/TCG), *ABC1*-TTT/TGC/CGT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para CGC vs. TTT/TGC/CGT) y, *TYMS/ENOF1*-TGA/CAA/*** (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para CAG vs. TGA/CAA/***) (**Tabla 80**) presentaron un riesgo incrementado de trombocitopenia severa. Sin embargo, la OR de estos haplotipos en relación con la trombocitopenia severa no pudo calcularse debido a la ausencia de casos. Este hallazgo subraya la importancia de interpretar con precaución los resultados cuando la frecuencia de eventos es baja o nula. No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la aparición de trombocitopenia severa. El análisis de asociación entre la trombocitopenia y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 79-80**.

Tabla 48. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con astenia

Gen	SNP	Genotipo	n	Astenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%					
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)										
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina															
CES1	rs2244613	GG	4	1 (25.00)	3 (75.00)	-	0.281*	-	-	-					
		GT	48	3 (6.20)	45 (93.80)										
		TT	109	6 (5.50)	103 (94.50)										
		G	52	4 (7.70)	48 (92.30)										
	rs71647871	T	157	9 (5.70)	148 (94.30)	-	0.228*	-	-	-					
		GG	154	9 (5.80)	145 (94.20)										
		GA	7	1 (14.30)	6 (85.70)										
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)										
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-					
		A	7	1 (14.30)	6 (85.70)										
		CC	104	6 (5.80)	98 (94.20)						-	0.296*	-	-	-
		TC	53	3 (5.70)	50 (94.30)										
	TT	4	1 (25.00)	3 (75.00)											
	C	157	9 (5.70)	148 (94.30)											
	rs11861118	T	57	4 (7.00)	53 (93.00)	-	0.743*	-	-	-					
		AA	112	7 (6.20)	105 (93.80)										
AG		47	2 (4.30)	45 (95.70)											
GG		2	1 (50.00)	1 (50.00)											
CES2	rs11075646	A	159	9 (5.70)	150 (94.30)	-	0.120*	-	-	-					
		G	49	3 (6.10)	46 (93.90)										
		CC	131	7 (5.30)	124 (94.70)						-	0.175*	-	-	-
		CG	27	2 (7.40)	25 (92.60)										
	GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)											
	C	158	9 (5.70)	149 (94.30)											
	CDA	rs602950	G	30	3 (10.00)	27 (90.00)	-	0.397*	-	-	-				
			AA	72	6 (8.30)	66 (91.70)									
AG			66	3 (4.50)	63 (95.50)										
GG			23	1 (4.30)	22 (95.70)										
rs1048977		A	138	9 (6.50)	129 (93.50)	-	1.000*	-	-	-					
		G	89	4 (4.50)	85 (95.50)										
		CC	84	7 (8.30)	77 (91.70)						-	0.461*	-	-	-
		CT	59	2 (3.40)	57 (96.60)										
TT	18	1 (5.60)	17 (94.40)												
C	143	9 (6.30)	134 (93.70)												
TYMP	rs11479	T	77	3 (3.90)	74 (96.10)	-	0.332*	-	-	-					
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)										
		CT	19	0 (0.00)	19 (100)										
		CC	140	10 (7.10)	130 (92.90)										
		T	21	0 (0.00)	21 (100)										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		No portador	154	10 (6.50)	144 (93.50)										
	rs56038477	CC	156	10 (6.40)	146 (93.60)	-	1.000*	-	-	-					
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)										
		TT	0	-	-										
		C	161	-	-										
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	148	8 (5.40)	140 (94.60)										
		TC	13	2 (15.40)	11 (84.60)										
		CC	0	-	-										
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-					
		C	13	2 (15.40)	11 (84.60)										
		GG	148	9 (6.10)	139 (93.90)										
		GA	13	1 (7.70)	12 (92.30)										
		AA	0	-	-										
rs1801160	G	161	-	-	-	-	-	-	-						
	A	13	1 (7.70)	12 (92.30)											

Tabla 48. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Astenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.804*	-	-	-
		AG	51	4 (7.80)	47 (92.20)					
		AA	105	6 (5.70)	99 (94.30)					
		G	56	4 (7.10)	52 (92.90)					
		A	156	10 (6.40)	146 (93.60)					
	rs1801158	GG	152	10 (6.60)	142 (93.40)	-	1.000*	-	-	-
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	10 (6.20)	150 (93.80)					
	rs2297595	A	9	0 (0.00)	9 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
		AG	25	2 (8.00)	23 (92.00)					
		AA	134	8 (6.00)	126 (94.00)					
		G	27	2 (7.40)	25 (92.60)					
	rs1801265	A	159	10 (6.30)	149 (93.70)	-	1.000*	-	-	-
		TT	102	4 (3.90)	98 (96.10)					
		TC	48	6 (12.50)	42 (87.50)					
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)					
		T	150	10 (6.70)	140 (93.30)					
	rs12022243	C	59	6 (10.20)	53 (89.80)	-	0.172*	-	-	-
GG		96	6 (6.20)	90 (93.80)						
GA		59	4 (6.80)	55 (93.20)						
AA		6	0 (0.00)	6 (100)						
G		155	10 (6.50)	145 (93.50)						
UPB1	rs2070474	A	65	4 (6.20)	61 (93.80)	-	1.000*	-	-	-
		CC	22	2 (9.10)	20 (90.90)					
		CG	74	6 (8.10)	68 (91.90)					
		GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)					
		C	96	8 (8.30)	88 (91.70)					
UMPS	rs1801019	G	139	8 (5.80)	131 (94.20)	-	0.628*	-	-	-
		CC	7	1 (14.30)	6 (85.70)					
		GC	42	1 (2.40)	41 (97.60)					
		GG	112	8 (7.10)	104 (92.90)					
		C	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
	rs2279199	G	154	9 (5.80)	145 (94.20)	-	0.367*	-	-	-
		CC	41	3 (7.30)	38 (92.70)					
		TC	79	5 (6.30)	74 (93.70)					
		TT	41	2 (4.90)	39 (95.10)					
		C	120	8 (6.70)	112 (93.30)					
	rs4678145	T	120	7 (5.80)	113 (94.20)	-	0.715*	-	-	-
		CC	0	-	-					
		GC	39	3 (7.70)	36 (92.30)					
GG		122	7 (5.70)	115 (94.30)						
TYMS	rs2853741	C	39	3 (7.70)	36 (92.30)	-	0.705*	-	-	-
		G	161	-	-					
		CC	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		TC	69	5 (7.20)	64 (92.80)					
		TT	20	2 (10.00)	18 (90.00)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	T	89	7 (7.90)	82 (92.10)	-	0.513*	-	-	-
		C	141	8 (5.70)	133 (94.30)					
		AA	91	5 (5.50)	86 (94.50)					
		AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		GG	16	3 (18.80)	13 (81.20)					
	rs699517	A	145	7 (4.80)	138 (95.20)	-	0.063*	-	-	-
		G	70	5 (7.10)	65 (92.90)					
		CC	66	4 (6.10)	62 (93.90)					
rs699517	CT	67	2 (3.00)	65 (97.00)	-	0.102*	-	-	-	
	TT	28	4 (14.30)	24 (85.70)						
	C	133	6 (4.50)	127 (95.50)						
rs699517	T	95	6 (6.30)	89 (93.70)	-	1.000*	-	-	-	
	T	95	6 (6.30)	89 (93.70)						
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										

Tabla 48. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Astenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.514*	-	-	-
		GA	71	3 (4.20)	68 (95.80)					
		AA	61	4 (6.60)	57 (93.40)					
		G	100	6 (6.00)	94 (94.00)					
		A	132	7 (5.30)	125 (94.70)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AC	66	4 (6.10)	62 (93.90)					
		AA	84	6 (7.10)	78 (92.90)					
		C	77	4 (5.20)	73 (94.80)					
		A	150	10 (6.70)	140 (93.30)					
	rs1801133	TT	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.380*	-	-	-
		CT	78	3 (3.80)	75 (96.20)					
		CC	54	4 (7.40)	50 (92.60)					
		T	107	6 (5.60)	101 (94.40)					
C	132	7 (5.30)	125 (94.70)	-	0.388*	-	-	-		
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	2 (3.50)	55 (96.50)	-	0.540*	-	-	-
		CT	83	7 (8.40)	76 (91.60)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	9 (6.40)	131 (93.60)					
		C	104	8 (7.70)	96 (92.30)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.866*	-	-	-
		GT	58	3 (5.20)	55 (94.80)					
		GG	93	7 (7.50)	86 (92.50)					
		T	68	3 (4.40)	65 (95.60)					
G	151	10 (6.60)	141 (93.40)	-	1.000*	-	-	-		
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.880*	-	-	-
		CT	67	5 (7.50)	62 (92.50)					
		CC	83	5 (6.00)	78 (94.00)					
		T	78	5 (6.40)	73 (93.60)					
		C	150	10 (6.70)	140 (93.30)					
	rs13181	CC	19	0 (0.00)	19 (100)	-	0.317*	-	-	-
		AC	72	7 (9.70)	65 (90.30)					
		AA	70	3 (4.30)	67 (95.70)					
		C	91	7 (7.70)	84 (92.30)					
	rs1799793	A	142	10 (7.00)	132 (93.00)	-	0.515*	-	-	-
		GG	77	3 (3.90)	74 (96.10)	-	0.267*	-	-	-
		GA	70	7 (10.00)	63 (90.00)					
		AA	14	0 (0.00)	14 (100)					
G	147	10 (6.80)	137 (93.20)							
A	84	7 (8.30)	77 (91.70)	-	0.332*	-	-	-		
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	4 (6.20)	61 (93.80)	-	0.659*	-	-	-
		AG	77	6 (7.80)	71 (92.20)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	10 (7.00)	132 (93.00)					
		A	96	6 (6.20)	90 (93.80)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	3 (9.40)	29 (90.60)	-	0.760*	-	-	-
		CT	72	4 (5.60)	68 (94.40)					
		CC	57	3 (5.30)	54 (94.70)					
		T	104	7 (6.70)	97 (93.30)					
		C	129	7 (5.40)	122 (94.60)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	2 (3.80)	51 (96.20)	-	0.512*	-	-	-
		TG	79	7 (8.90)	72 (91.10)					
		GG	29	1 (3.40)	28 (96.60)					
		T	132	9 (6.80)	123 (93.20)					
		G	108	8 (7.40)	100 (92.60)					

Tabla 48. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Astenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	9 (8.30)	100 (91.70)	-	0.320*	-	-	-
		AG	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	10 (6.30)	148 (93.70)					
		G	52	1 (1.90)	51 (98.10)					
	rs2270860	CC	64	5 (7.80)	59 (92.20)	-	0.805*	-	-	-
		CT	80	4 (5.00)	76 (95.00)					
		TT	17	1 (5.90)	16 (94.10)					
ABCB1	rs1045642	C	144	9 (6.20)	135 (93.80)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	5 (5.20)	92 (94.80)					
		TT	34	1 (2.90)	33 (97.10)					
		TC	78	6 (7.70)	72 (92.30)					
		CC	49	3 (6.10)	46 (93.90)					
	rs1128503	C	127	9 (7.10)	118 (92.90)	-	0.689*	-	-	-
		TT	30	2 (6.70)	28 (93.30)					
		TC	73	3 (4.10)	70 (95.90)					
		CC	58	5 (8.60)	53 (91.40)					
		T	103	5 (4.90)	98 (95.10)					
	rs2032582	C	131	8 (6.10)	123 (93.90)	-	1.000*	-	-	-
		TT	24	0 (0.00)	24 (100)					
		TG	74	6 (8.10)	68 (91.90)					
		GG	63	4 (6.30)	59 (93.70)					
T		98	6 (6.10)	92 (93.90)						
	G	137	10 (7.30)	127 (92.70)	-	0.360*	-	-	-	

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 49. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de astenia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	1.14 (0.37 - 3.46)	0.820
C	C	0.274	0.61 (0.18 - 2.03)	0.420
p-valor modelo: 0.630				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.410				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	1.10 (0.36 - 3.38)	0.870
T	G	0.167	0.23 (0.03 - 1.92)	0.180
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.760				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.8106	1.00	-
G	T	0.1584	1.48 (0.43 - 5.13)	0.540
A	T	0.0311	2.06 (0.27 - 15.89)	0.490
p-valor modelo = 0.720				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.87 (0.29 - 2.67)	0.810
C	C	0.065	1.92 (0.36 - 10.14)	0.440
p-valor modelo = 0.740				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.60 (0.16 - 2.29)	0.450
G	C	0.157	1.81 (0.58 - 5.65)	0.310
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.420				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por sexo. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 50. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de astenia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	0.63 (0.22 - 1.79)	0.390
C	A	C	0.025	1.68 (0.17 - 16.05)	0.660
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.670					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.82 (0.57 - 5.81)	0.310
C	G	C	0.174	1.23 (0.30 - 5.02)	0.780
T	C	G	0.121	1.80 (0.35 - 9.18)	0.480
p-valor modelo = 0.760					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	0.72 (0.24 - 2.13)	0.550
T	G	C	0.086	1.13 (0.22 - 5.83)	0.890
C	G	T	0.052	1.82 (0.39 - 8.56)	0.450
T	T	C	0.016	4.08 (0.33 - 51.01)	0.280
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.820					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	1.18 (0.47 - 2.98)	0.720
C	A	A	0.218	0.18 (0.02 - 1.53)	0.120
T	A	A	0.122	0.71 (0.15 - 3.43)	0.670
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.260					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por sexo. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 51. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con diarrea

Gen	SNP	Genotipo	n	Diarrea		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GT	48	4 (8.30)	44 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		TT	109	9 (8.30)	100 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		G	52	4 (7.70)	48 (92.30)	-	1.000*	-	-	-
	rs71647871	T	157	13 (8.30)	144 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		GG	154	13 (8.40)	141 (91.60)	-	1.000*	-	-	-
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1.000*	-	-	-
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-
		A	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CC	104	11 (10.60)	93 (89.40)	-	0.445*	-	-	-
		TC	53	2 (3.80)	51 (96.20)	-	0.445*	-	-	-
		TT	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.445*	-	-	-
	rs11861118	C	157	13 (8.30)	144 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		T	57	2 (3.50)	55 (96.50)	-	0.140*	-	-	-
		AA	112	11 (9.80)	101 (90.20)	-	0.449*	-	-	-
		AG	47	2 (4.30)	45 (95.70)	-	0.449*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	0.449*	-	-	-
CES2	rs11075646	A	159	13 (8.20)	146 (91.80)	-	1.000*	-	-	-
		G	49	2 (4.10)	47 (95.90)	-	0.347*	-	-	-
		CC	131	9 (6.90)	122 (93.10)	-	0.409*	-	-	-
		CG	27	4 (14.80)	23 (85.20)	-	0.409*	-	-	-
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)	-	0.409*	-	-	-
CDA	rs602950	C	158	13 (8.20)	145 (91.80)	-	1.000*	-	-	-
		G	30	4 (13.30)	26 (86.70)	-	0.265*	-	-	-
		AA	72	4 (5.60)	68 (94.40)	-	0.445*	-	-	-
		AG	66	6 (9.10)	60 (90.90)	-	0.445*	-	-	-
		GG	23	3 (13.00)	20 (87.00)	-	0.445*	-	-	-
	rs1048977	A	138	10 (7.20)	128 (92.80)	-	0.401*	-	-	-
		G	89	9 (10.10)	80 (89.90)	1.113	0.291	-	-	-
		CC	84	9 (10.70)	75 (89.30)	-	0.547*	-	-	-
		CT	59	3 (5.10)	56 (94.90)	-	0.547*	-	-	-
		TT	18	1 (5.60)	17 (94.40)	-	0.547*	-	-	-
TYMP	rs11479	C	143	12 (8.40)	131 (91.60)	1.648	0.199	-	-	-
		T	77	4 (5.20)	73 (94.80)	1.648	0.199	-	-	-
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	1.000*	-	-	-
		CC	140	12 (8.60)	128 (91.40)	-	1.000*	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	13 (8.40)	141 (91.60)	-	1.000*	-	-	-
	rs56038477	CC	156	13 (8.30)	143 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1.000*	-	-	-
		C	161	-	-	-	-	-	-	-
		T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
	rs17376848	TT	148	12 (8.10)	136 (91.90)	-	1.000*	-	-	-
		TC	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	1.000*	-	-	-
		CC	0	-	-	-	-	-	-	-
		T	161	-	-	-	-	-	-	-
	rs1801160	C	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	1.000*	-	-	-
		GG	148	13 (8.80)	135 (91.20)	-	0.602*	-	-	-
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)	-	0.602*	-	-	-
		AA	0	-	-	-	-	-	-	-
		G	161	-	-	-	-	-	-	-
A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	0.602*	-	-	-		

Tabla 51. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Diarrea		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)						
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	rs1801159	GG	5	1 (20.00)	4 (80.00)	-	0.493*	-	-	-	
		AG	51	4 (7.80)	47 (92.20)	-	0.768*	-	-	-	
		AA	105	8 (7.60)	97 (92.40)	-	0.347*	-	-	-	
		G	56	5 (8.90)	51 (91.10)	-	-	-	-	-	
		A	156	12 (7.70)	144 (92.30)	-	-	-	-	-	
	rs1801158	GG	152	13 (8.60)	139 (91.40)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		G	160	13 (8.10)	147 (91.90)	-	1.000*	-	-	-	
	rs2297595	A	9	0 (0.00)	9 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	0.015*	-	-	-	
		AG	25	6 (24.00)	19 (76.00)	-	0.009*	AA	5.18	1.53 - 17.14	
		AA	134	7 (5.20)	127 (94.80)	-	1.000*	-	-	-	
		G	27	6 (22.20)	21 (77.80)	-	1.000*	-	-	-	
	rs1801265	A	159	13 (8.20)	146 (91.80)	-	0.602*	-	-	-	
		TT	102	5 (4.90)	97 (95.10)	-	0.042*	-	-	-	
		TC	48	8 (16.70)	40 (83.30)	-	0.071*	-	-	-	
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		T	150	13 (8.70)	137 (91.30)	-	0.883	-	-	-	
	rs12022243	C	59	8 (13.60)	51 (86.40)	-	0.379*	-	-	-	
GG		96	8 (8.30)	88 (91.70)	-	0.657	-	-	-		
GA		59	5 (8.50)	54 (91.50)	-	0.390*	-	-	-		
AA		6	0 (0.00)	6 (100)	-	1.000*	-	-	-		
G		155	13 (8.40)	142 (91.60)	-	1.000*	-	-	-		
UPB1	rs2070474	A	65	5 (7.70)	60 (92.30)	0.021	0.883	-	-	-	
		CC	22	3 (13.60)	19 (86.40)	-	0.379*	-	-	-	
		CG	74	4 (5.40)	70 (94.60)	-	0.657	-	-	-	
		GG	65	6 (9.20)	59 (90.80)	0.196	0.657	-	-	-	
		C	96	7 (7.30)	89 (92.70)	-	0.390*	-	-	-	
UMPS	rs1801019	G	139	10 (7.20)	129 (92.80)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)	-	0.755*	-	-	-	
		GC	42	3 (7.10)	39 (92.90)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	112	10 (8.90)	102 (91.10)	-	0.655*	-	-	-	
		C	49	3 (6.10)	46 (93.90)	-	1.000*	-	-	-	
	rs2279199	G	154	13 (8.40)	141 (91.60)	-	0.518*	-	-	-	
		CC	41	2 (4.90)	39 (95.10)	-	0.307*	-	-	-	
		TC	79	8 (10.10)	71 (89.90)	-	0.307*	-	-	-	
		TT	41	3 (7.30)	38 (92.70)	-	-	-	-	-	
	rs4678145	C	120	10 (8.30)	110 (91.70)	-	-	-	-	-	
		T	120	11 (9.20)	109 (90.80)	-	-	-	-	-	
		CC	0	-	-	-	-	-	-	-	
		GC	39	5 (12.80)	34 (87.20)	-	-	-	-	-	
GG		122	8 (6.60)	114 (93.40)	-	-	-	-	-		
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	TYMS	rs2853741	C	39	5 (12.80)	34 (87.20)	-	0.307*	-	-	-
			CC	72	5 (6.90)	67 (93.10)	-	0.715*	-	-	-
			TC	69	7 (10.10)	62 (89.90)	-	1.000*	-	-	-
			TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	0.635	-	-	-
			C	141	12 (8.50)	129 (91.50)	0.224	0.635	-	-	-
			T	89	8 (9.00)	81 (91.00)	-	-	-	-	-
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	7 (7.70)	84 (92.30)	-	0.422*	-	-	-	
		AG	54	6 (11.10)	48 (88.90)	-	0.366*	-	-	-	
		GG	16	0 (0.00)	16 (100)	-	0.839	-	-	-	
		A	145	13 (9.00)	132 (91.00)	0.041	0.839	-	-	-	
		G	70	6 (8.60)	64 (91.40)	-	-	-	-	-	
	rs699517	CC	66	4 (6.10)	62 (93.90)	-	0.747*	-	-	-	
		CT	67	7 (10.40)	60 (89.60)	-	1.000*	-	-	-	
		TT	28	2 (7.10)	26 (92.90)	-	0.434	-	-	-	
		C	133	11 (8.30)	122 (91.70)	0.611	0.434	-	-	-	
T	95	9 (9.50)	86 (90.50)	-	-	-	-	-			

Tabla 51. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Diarrea		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.865*	-	-	-
		GA	71	5 (7.00)	66 (93.00)					
		AA	61	5 (8.20)	56 (91.80)					
		G	100	8 (8.00)	92 (92.00)					
		A	132	10 (7.60)	122 (92.40)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.189*	-	-	-
		AC	66	8 (12.10)	58 (87.90)					
		AA	84	4 (4.80)	80 (95.20)					
		C	77	9 (11.70)	68 (88.30)					
		A	150	12 (8.00)	138 (92.00)					
	rs1801133	TT	29	1 (3.40)	28 (96.60)	-	0.317*	-	-	-
		CT	78	5 (6.40)	73 (93.60)					
		CC	54	7 (13.00)	47 (87.00)					
		T	107	6 (5.60)	101 (94.40)					
		C	132	12 (9.10)	120 (90.90)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	5 (8.80)	52 (91.20)	-	1.000*	-	-	-
		CT	83	7 (8.40)	76 (91.60)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	12 (8.60)	128 (91.40)					
		C	104	8 (7.70)	96 (92.30)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.427*	-	-	-
		GT	58	3 (5.20)	55 (94.80)					
		GG	93	10 (10.80)	83 (89.20)					
		T	68	3 (4.40)	65 (95.60)					
		G	151	13 (8.60)	138 (91.40)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.733*	-	-	-
		CT	67	5 (7.50)	62 (92.50)					
		CC	83	8 (9.60)	75 (90.40)					
		T	78	5 (6.40)	73 (93.60)					
		C	150	13 (8.70)	137 (91.30)					
	rs13181	CC	19	0 (0.00)	19 (100)	-	0.510*	-	-	-
		AC	72	7 (9.70)	65 (90.30)					
		AA	70	6 (8.60)	64 (91.40)					
		C	91	7 (7.70)	84 (92.30)					
		A	142	13 (9.20)	129 (90.80)					
	rs1799793	GG	77	5 (6.50)	72 (93.50)	-	0.823*	-	-	-
		GA	70	7 (10.00)	63 (90.00)					
		AA	14	1 (7.10)	13 (92.90)					
		G	147	12 (8.20)	135 (91.80)					
		A	84	8 (9.50)	76 (90.50)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	3 (4.60)	62 (95.40)	-	0.364*	-	-	-
		AG	77	8 (10.40)	69 (89.60)					
		AA	19	2 (10.50)	17 (89.50)					
		G	142	11 (7.70)	131 (92.30)					
		A	96	10 (10.40)	86 (89.60)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	2 (6.20)	30 (93.80)	-	0.746*	-	-	-
		CT	72	5 (6.90)	67 (93.10)					
		CC	57	6 (10.50)	51 (89.50)					
		T	104	7 (6.70)	97 (93.30)					
		C	129	11 (8.50)	118 (91.50)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	4 (7.50)	49 (92.50)	-	0.463*	-	-	-
		TG	79	5 (6.30)	74 (93.70)					
		GG	29	4 (13.80)	25 (86.20)					
		T	132	9 (6.80)	123 (93.20)					
		G	108	9 (8.30)	99 (91.70)					

Tabla 51. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Diarrea		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	11 (10.10)	98 (89.90)	-	0.493*	-	-	-
		AG	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	13 (8.20)	145 (91.80)					
	rs2270860	G	52	2 (3.80)	50 (96.20)	-	0.226*	-	-	-
		CC	64	6 (9.40)	58 (90.60)					
		CT	80	6 (7.50)	74 (92.50)					
		TT	17	1 (5.90)	16 (94.10)					
ABCB1	rs1045642	C	144	12 (8.30)	132 (91.70)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	7 (7.20)	90 (92.80)					
		TT	34	3 (8.80)	31 (91.20)					
		TC	78	6 (7.70)	72 (92.30)					
		CC	49	4 (8.20)	45 (91.80)					
	rs1128503	T	112	9 (8.00)	103 (92.00)	-	0.804*	-	-	-
		C	127	10 (7.90)	117 (92.10)					
		TT	30	3 (10.00)	27 (90.00)					
		TC	73	5 (6.80)	68 (93.20)					
		CC	58	5 (8.60)	53 (91.40)					
	rs2032582	T	103	8 (7.80)	95 (92.20)	-	1.000*	-	-	-
		C	131	10 (7.60)	121 (92.40)					
		TT	24	2 (8.30)	22 (91.70)					
		TG	74	6 (8.10)	68 (91.90)					
GG		63	5 (7.90)	58 (92.10)						
	T	98	8 (8.20)	90 (91.80)	0.002	0.958	-	-	-	
	G	137	11 (8.00)	126 (92.00)						

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.
 a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 52. Análisis multivariante de asociación entre la aparición de diarrea severa y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs

	Diarrea			
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	Significancia**
<i>DPYD</i> rs2297595 (Alelo G)	6.08 (1.71 - 21.93)	0.004	0.008	VERDADERA
Tipo de tratamiento adyuvante (cape monoterapia)	4.40 (1.24 - 15.77)	0.019	0.019	VERDADERA

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 53. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de diarrea severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	2.32 (0.75 - 7.16)	0.150
C	C	0.274	2.20 (0.74 - 6.52)	0.160
p-valor modelo: 0.200				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.290				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.63 (0.20 - 2.06)	0.450
T	G	0.167	0.40 (0.08 - 2.00)	0.270
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.570				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.8106	1.00	-
G	T	0.1584	0.28 (0.06 - 1.33)	0.110
A	T	0.0311	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.120				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.51 (0.17 - 1.59)	0.250
C	C	0.065	1.11 (0.19 - 6.41)	0.910
p-valor modelo = 0.460				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.63 (0.17 - 2.42)	0.510
G	C	0.157	1.43 (0.46 - 4.44)	0.530
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.680				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por hábito enólico, histopatología tumoral y tipo de tratamiento adyuvante. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 54. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de diarrea severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.68 (0.68 - 4.11)	0.260
C	A	C	0.025	5.11 (0.40 - 65.24)	0.210
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.500					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.02 (0.36 - 2.94)	0.960
C	G	C	0.174	0.80 (0.21 - 3.09)	0.740
T	C	G	0.121	2.22 (0.50 - 9.88)	0.300
p-valor modelo = 0.680					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	0.84 (0.29 - 2.43)	0.750
T	G	C	0.086	0.74 (0.14 - 3.94)	0.720
C	G	T	0.052	1.90 (0.45 - 8.02)	0.380
T	T	C	0.016	8.52 (0.67 - 108.39)	0.100
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.600					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.81 (0.28 - 2.31)	0.690
C	A	A	0.218	0.58 (0.16 - 2.16)	0.420
T	A	A	0.122	1.50 (0.47 - 4.78)	0.490
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.800					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por hábito enólico, histopatología tumoral y tipo de tratamiento adyuvante. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 55. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con dolor abdominal

Gen	SNP	Genotipo	N	Dolor abdominal		χ^2	p-valor ^a	Cta. de ref.	OR	IC 95%					
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)										
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina															
CES1	rs2244613	GG	4	1 (25.00)	3 (75.00)	-	0.151*	-	-	-					
		GT	48	1 (2.10)	47 (97.90)										
		TT	109	4 (3.70)	105 (96.30)										
		G	52	2 (3.80)	50 (96.20)										
	rs71647871	T	157	5 (3.20)	152 (96.80)	-	0.142*	-	-	-					
		GG	154	6 (3.90)	148 (96.10)										
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)										
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)										
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-					
		A	7	0 (0.00)	7 (100)										
		CC	104	3 (2.90)	101 (97.10)						-	0.156*	-	-	-
		TC	53	2 (3.80)	51 (96.20)										
	TT	4	1 (25.00)	3 (75.00)											
	C	157	5 (3.20)	152 (96.80)											
	rs11861118	T	57	3 (5.30)	54 (94.70)	-	0.667*	-	-	-					
		AA	112	4 (3.60)	108 (96.40)										
AG		47	1 (2.10)	46 (97.90)											
GG		2	1 (50.00)	1 (50.00)											
CES2	rs11075646	A	159	5 (3.10)	154 (96.90)	-	0.073*	-	-	-					
		G	49	2 (4.10)	47 (95.90)										
		CC	131	5 (3.80)	126 (96.20)						-	1.000*	-	-	-
		CG	27	1 (3.70)	26 (96.30)										
	GG	3	0 (0.00)	3 (100)											
	C	158	6 (3.80)	152 (96.20)											
	CDA	rs602950	G	30	1 (3.30)	29 (96.70)	-	1.000*	-	-	-				
			AA	72	2 (2.80)	70 (97.20)									
AG			66	4 (6.10)	62 (93.90)										
GG			23	0 (0.00)	23 (100)										
rs1048977		A	138	6 (4.30)	132 (95.70)	-	0.519*	-	-	-					
		G	89	4 (4.50)	85 (95.50)										
		CC	84	3 (3.60)	81 (96.40)						-	0.194*	-	-	-
		CT	59	1 (1.70)	58 (98.30)										
TT	18	2 (11.10)	16 (88.90)												
C	143	4 (2.80)	139 (97.20)												
TYMP	rs11479	T	77	3 (3.90)	74 (96.10)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)										
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)										
		CC	140	5 (3.60)	135 (96.40)										
		T	21	1 (4.80)	20 (95.20)										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		No portador	154	6 (3.90)	148 (96.10)										
	rs56038477	CC	156	6 (3.80)	150 (96.20)	-	1.000*	-	-	-					
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)										
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)										
		C	161	-	-										
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	148	6 (4.10)	142 (95.90)										
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)										
		CC	0	-	-										
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-					
		C	13	0 (0.00)	13 (100)										
		GG	148	4 (2.70)	144 (97.30)						-	0.075*	-	-	-
		GA	13	2 (15.40)	11 (84.60)										
		AA	0	-	-										
G	161	-	-												
A	13	2 (15.40)	11 (84.60)												

Tabla 55. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Dolor abdominal		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)						
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.249*	-	-	-	
		AG	51	4 (7.80)	47 (92.20)	-	0.183*	-	-	-	
		AA	105	2 (1.90)	103 (98.10)	-	1.000*	-	-	-	
		G	56	4 (7.10)	52 (92.90)	-	0.295*	-	-	-	
		A	156	6 (3.80)	150 (96.20)	-	0.295*	-	-	-	
	rs1801158	GG	152	5 (3.30)	147 (96.70)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	8	1 (12.50)	7 (87.50)	-	0.295*	-	-	-	
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)	-	0.295*	-	-	-	
		G	160	6 (3.80)	154 (96.20)	-	0.294*	-	-	-	
	rs2297595	A	9	1 (11.10)	8 (88.90)	-	0.264*	-	-	-	
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		AG	25	2 (8.00)	23 (92.00)	-	0.264*	-	-	-	
		AA	134	4 (3.00)	130 (97.00)	-	1.000*	-	-	-	
		G	27	2 (7.40)	25 (92.60)	-	0.416*	-	-	-	
	rs1801265	A	159	6 (3.80)	153 (96.20)	-	0.782*	-	-	-	
		TT	102	5 (4.90)	97 (95.10)	-	1.000*	-	-	-	
		TC	48	1 (2.10)	47 (97.90)	-	0.416*	-	-	-	
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.416*	-	-	-	
		T	150	6 (4.00)	144 (96.00)	-	0.031*	GG	1.00	-	
	rs12022243	C	59	1 (1.70)	58 (98.30)	-	0.031*	GG	6.90	0.99 - 136.99	
GG		96	1 (1.00)	95 (99.00)	-	0.039*	GG	19.00	0.68 - 532.31		
GA		59	4 (6.80)	55 (93.20)	-	0.206*	-	-	-		
AA		6	1 (16.70)	5 (83.30)	-	0.206*	-	-	-		
G		155	5 (3.20)	150 (96.80)	-	0.039*	GG	7.91	1.23 - 153.64		
UPB1	rs2070474	A	65	5 (7.70)	60 (92.30)	-	0.618*	-	-	-	
		CC	22	0 (0.00)	22 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		CG	74	4 (5.40)	70 (94.60)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)	-	1.000*	-	-	-	
		C	96	4 (4.20)	92 (95.80)	-	1.000*	-	-	-	
UMPS	rs1801019	G	139	6 (4.30)	133 (95.70)	-	0.744*	-	-	-	
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		GC	42	2 (4.80)	40 (95.20)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	112	4 (3.60)	108 (96.40)	-	0.549*	-	-	-	
		C	49	2 (4.10)	47 (95.90)	-	0.549*	-	-	-	
	rs2279199	G	154	6 (3.90)	148 (96.10)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	41	3 (7.30)	38 (92.70)	-	1.000*	-	-	-	
		TC	79	2 (2.50)	77 (97.50)	-	0.173*	-	-	-	
		TT	41	1 (2.40)	40 (97.60)	-	0.337*	-	-	-	
		C	120	5 (4.20)	115 (95.80)	-	0.337*	-	-	-	
	rs4678145	T	120	3 (2.50)	117 (97.50)	-	0.337*	-	-	-	
		CC	0	-	-	-	0.337*	-	-	-	
		GC	39	0 (0.00)	39 (100)	-	0.337*	-	-	-	
		GG	122	6 (4.90)	116 (95.10)	-	0.337*	-	-	-	
C		39	0 (0.00)	39 (100)	-	-	-	-	-		
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	TYMS	rs2853741	G	161	-	-	-	-	-	-	
			CC	72	2 (2.80)	70 (97.20)	-	0.730*	-	-	-
			TC	69	3 (4.30)	66 (95.70)	-	0.554*	-	-	-
			TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)	-	0.692*	-	-	-
			C	141	5 (3.50)	136 (96.50)	-	0.692*	-	-	-
	TYMS/ ENOSF1	rs2790	T	89	4 (4.50)	85 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
			AA	91	4 (4.40)	87 (95.60)	-	1.000*	-	-	-
			AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)	-	0.697*	-	-	-
			GG	16	0 (0.00)	16 (100)	-	0.484*	-	-	-
			A	145	6 (4.10)	139 (95.90)	-	0.484*	-	-	-
rs699517	G	70	2 (2.90)	68 (97.10)	-	0.591*	-	-	-		
	CC	66	4 (6.10)	62 (93.90)	-	0.591*	-	-	-		
	CT	67	2 (3.00)	65 (97.00)	-	0.228*	-	-	-		
	TT	28	0 (0.00)	28 (100)	-	0.228*	-	-	-		
	C	133	6 (4.50)	127 (95.50)	-	0.228*	-	-	-		
T	95	2 (2.10)	93 (97.90)	-	0.228*	-	-	-			

Tabla 55. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Dolor abdominal		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%				
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)									
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina														
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.153*	-	-	-				
		GA	71	2 (2.80)	69 (97.20)									
		AA	61	1 (1.60)	60 (98.40)									
		G	100	5 (5.00)	95 (95.00)									
		A	132	3 (2.30)	129 (97.70)									
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.499*	-	-	-				
		AC	66	2 (3.00)	64 (97.00)									
		AA	84	3 (3.60)	81 (96.40)									
		C	77	3 (3.90)	74 (96.10)									
		A	150	5 (3.30)	145 (96.70)									
	rs1801133	TT	29	2 (6.90)	27 (93.10)		-				0.350*	-	-	-
		CT	78	3 (3.80)	75 (96.20)									
		CC	54	1 (1.90)	53 (98.10)									
		T	107	5 (4.70)	102 (95.30)									
<i>ERCC1</i>	rs11615	C	132	4 (3.00)	128 (97.00)	-	0.295*	-	-	-				
		TT	57	1 (1.80)	56 (98.20)									
		TC	83	4 (4.80)	79 (95.20)									
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)									
		T	140	5 (3.60)	135 (96.40)									
	rs3212986	C	104	5 (4.80)	99 (95.20)		-				0.424*	-	-	-
		TT	10	0 (0.00)	10 (100)									
		GT	58	4 (6.90)	54 (93.10)									
		GG	93	2 (2.20)	91 (97.80)									
		T	68	4 (5.90)	64 (94.10)									
<i>ERCC2</i>	rs1799787	G	151	6 (4.00)	145 (96.00)	-	1.000*	-	-	-				
		TT	11	0 (0.00)	11 (100)									
		CT	67	4 (6.00)	63 (94.00)									
		TT	83	2 (2.40)	81 (97.60)									
		T	78	4 (5.10)	74 (94.90)									
	rs13181	C	150	6 (4.00)	144 (96.00)		-				1.000*	-	-	-
		CC	19	2 (10.50)	17 (89.50)									
		AC	72	2 (2.80)	70 (97.20)									
		AA	70	2 (2.90)	68 (97.10)									
		C	91	4 (4.40)	87 (95.60)									
	rs1799793	A	142	4 (2.80)	138 (97.20)		-				0.148*	-	-	-
		GG	77	2 (2.60)	75 (97.40)									
		GA	70	3 (4.30)	67 (95.70)									
		AA	14	1 (7.10)	13 (92.90)									
G		147	5 (3.40)	142 (96.60)										
A		84	4 (4.80)	80 (95.20)										
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)	-	0.261*	-	-	-				
		AG	77	2 (2.60)	75 (97.40)									
		AA	19	2 (10.50)	17 (89.50)									
		G	142	4 (2.80)	138 (97.20)									
		A	96	4 (4.20)	92 (95.80)									
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	2 (6.20)	30 (93.80)	-	0.345*	-	-	-				
		CT	72	1 (1.40)	71 (98.60)									
		CC	57	3 (5.30)	54 (94.70)									
		T	104	3 (2.90)	101 (97.10)									
		C	129	4 (3.10)	125 (96.90)									
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)														
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	1 (1.90)	52 (98.10)	-	0.856*	-	-	-				
		TG	79	4 (5.10)	75 (94.90)									
		GG	29	1 (3.40)	28 (96.60)									
		T	132	5 (3.80)	127 (96.20)									
		G	108	5 (4.60)	103 (95.40)									

Tabla 55. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Dolor abdominal		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	4 (3.70)	105 (96.30)	-	1.000*	-	-	-
		AG	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	6 (3.80)	152 (96.20)					
	rs2270860	G	52	2 (3.80)	50 (96.20)	-	1.000*	-	-	-
		CC	64	4 (6.20)	60 (93.80)					
		CT	80	2 (2.50)	78 (97.50)					
		TT	17	0 (0.00)	17 (100)					
ABC1	rs1045642	C	144	6 (4.20)	138 (95.80)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	2 (2.10)	95 (97.90)					
		TT	34	3 (8.80)	31 (91.20)					
		TC	78	3 (3.80)	75 (96.20)					
	rs1128503	CC	49	0 (0.00)	49 (100)	-	0.071*	-	-	-
		T	112	6 (5.40)	106 (94.60)					
		C	127	3 (2.40)	124 (97.60)					
		TT	30	2 (6.70)	28 (93.30)					
		TC	73	4 (5.50)	69 (94.50)					
		CC	58	0 (0.00)	58 (100)					
	rs2032582	T	103	6 (5.80)	97 (94.20)	-	0.110*	-	-	-
		C	131	4 (3.10)	127 (96.90)					
		TT	24	2 (8.30)	22 (91.70)					
		TG	74	3 (4.10)	71 (95.90)					
GG		63	1 (1.60)	62 (98.40)						
T		98	5 (5.10)	93 (94.90)						
G	137	4 (2.90)	133 (97.10)	-	0.307*	-	-	-		
						0.405*	-	-	-	
						0.219*	-	-	-	

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 56. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de dolor abdominal severo

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.16 (0.02 - 1.42)	0.100
C	C	0.274	0.93 (0.27 - 3.23)	0.910
p-valor modelo: 0.130				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.530				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	G	0.167	0.72 (0.14 - 3.62)	0.690
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.140				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	2.21 (0.50 - 9.85)	0.300
A	T	0.031	3.00 (0.42 - 21.49)	0.280
p-valor modelo = 0.430				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	1.55 (0.41 - 5.79)	0.520
C	C	0.065	3.98 (0.65 - 24.25)	0.140
p-valor modelo = 0.350				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	1.77 (0.48 - 6.52)	0.390
G	C	0.157	1.38 (0.25 - 7.70)	0.710
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.830				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 57. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de dolor abdominal severo

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.11 (0.33 - 3.76)	0.870
C	A	C	0.025	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	A	A	0.019	3.37 (0.47 - 24.21)	0.230
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.730					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.82 (0.46 - 7.12)	0.390
C	G	C	0.174	1.13 (0.22 - 5.75)	0.880
T	C	G	0.121	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.240					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	4.81 (0.98 - 23.53)	0.054
T	G	C	0.086	5.77 (0.74 - 44.83)	0.096
C	G	T	0.052	3.88 (0.36 - 41.99)	0.270
T	T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.450					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.41 (0.09 - 1.84)	0.250
C	A	A	0.218	0.45 (0.09 - 2.24)	0.330
T	A	A	0.122	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.250					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 58. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con hiperbilirrubinemia

Gen	SNP	Genotipo	n	Hiperbilirrubinemia		χ^2	p-valor _a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.543*	-	-	-
		GT	48	1 (2.10)	47 (97.90)	-	0.543*	-	-	-
		TT	109	1 (0.90)	108 (99.10)	-	0.543*	-	-	-
		G	52	1 (1.90)	51 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
	rs71647871	T	157	2 (1.30)	155 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		GG	154	2 (1.30)	152 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1.000*	-	-	-
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-
		A	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CC	104	1 (1.00)	103 (99.00)	-	1.000*	-	-	-
		TC	53	1 (1.90)	52 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
		TT	4	0 (0.00)	4 (100)	-	1.000*	-	-	-
	rs11861118	C	157	2 (1.30)	155 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		T	57	1 (1.80)	56 (98.20)	-	1.000*	-	-	-
		AA	112	1 (0.90)	111 (99.10)	-	0.517*	-	-	-
		AG	47	1 (2.10)	46 (97.90)	-	0.517*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-
CES2	rs11075646	A	159	2 (1.30)	157 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		G	49	1 (2.00)	48 (98.00)	-	1.000*	-	-	-
		CC	131	2 (1.50)	129 (98.50)	-	1.000*	-	-	-
		CG	27	0 (0.00)	27 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)	-	1.000*	-	-	-
CDA	rs602950	C	158	2 (1.30)	156 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		G	30	0 (0.00)	30 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AA	72	0 (0.00)	72 (100)	-	0.432*	-	-	-
		AG	66	2 (3.00)	64 (97.00)	-	0.432*	-	-	-
		GG	23	0 (0.00)	23 (100)	-	1.000*	-	-	-
	rs1048977	A	138	2 (1.40)	136 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		G	89	2 (2.20)	87 (97.80)	-	0.502*	-	-	-
		CC	84	1 (1.20)	83 (98.80)	-	0.211*	-	-	-
		CT	59	0 (0.00)	59 (100)	-	0.211*	-	-	-
		TT	18	1 (5.60)	17 (94.40)	-	1.000*	-	-	-
TYMP	rs11479	C	143	1 (0.70)	142 (99.30)	-	0.244*	-	-	-
		T	77	1 (1.30)	76 (98.70)	-	0.244*	-	-	-
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.244*	-	-	-
		CC	140	1 (0.70)	139 (99.30)	-	1.000*	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	2 (1.30)	152 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
	rs56038477	CC	156	2 (1.30)	154 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	1.000*	-	-	-
		C	161	-	-	-	-	-	-	-
		T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
	rs17376848	TT	148	2 (1.40)	146 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CC	0	-	-	-	-	-	-	-
		T	161	-	-	-	-	-	-	-
	rs1801160	C	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	148	2 (1.40)	146 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AA	0	-	-	-	-	-	-	-
		G	161	-	-	-	-	-	-	-
A		13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-	

Tabla 58. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Hiperbilirrubinemia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	1 (20.00)	4 (80.00)	-	0.061*	-	-	-
		AG	51	0 (0.00)	51 (100)					
		AA	105	1 (1.00)	104 (99.00)					
		G	56	1 (1.80)	55 (98.20)					
		A	156	1 (0.60)	155 (99.40)					
	rs1801158	GG	152	1 (0.70)	151 (99.30)	-	0.109*	-	-	-
		GA	8	1 (12.50)	7 (87.50)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	2 (1.20)	158 (98.80)					
	rs2297595	GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AG	25	0 (0.00)	25 (100)					
		AA	134	2 (1.50)	132 (98.50)					
		G	27	0 (0.00)	27 (100)					
	rs1801265	TT	102	2 (2.00)	100 (98.00)	-	1.000*	-	-	-
		TC	48	0 (0.00)	48 (100)					
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)					
		T	150	2 (1.30)	148 (98.70)					
	rs12022243	C	59	0 (0.00)	59 (100)	-	0.532*	-	-	-
		GG	96	1 (1.00)	95 (99.00)					
		GA	59	1 (1.70)	58 (98.30)					
A		155	2 (1.30)	153 (98.70)						
rs12022243	A	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	1.000*	-	-	-	
	GG	96	1 (1.00)	95 (99.00)						
	GA	59	1 (1.70)	58 (98.30)						
	A	155	2 (1.30)	153 (98.70)						
UPB1	rs2070474	CC	22	0 (0.00)	22 (100)	-	0.416*	-	-	-
		CG	74	0 (0.00)	74 (100)					
		GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)					
		C	96	0 (0.00)	96 (100)					
		G	139	2 (1.40)	137 (98.60)					
UMPS	rs1801019	CC	7	0 (0.00)	7 (100)	-	0.517*	-	-	-
		GC	42	1 (2.40)	41 (97.60)					
		GG	112	1 (0.90)	111 (99.10)					
		C	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
		G	154	2 (1.30)	152 (98.70)					
	rs2279199	CC	41	1 (2.40)	40 (97.60)	-	1.000*	-	-	-
		TC	79	1 (1.30)	78 (98.70)					
		TT	41	0 (0.00)	41 (100)					
		C	120	2 (1.70)	118 (98.30)					
	rs4678145	T	120	1 (0.80)	119 (99.20)	-	0.445*	-	-	-
CC		0	-	-						
GC		39	0 (0.00)	39 (100)						
GG		122	2 (1.60)	120 (98.40)						
rs4678145	C	39	0 (0.00)	39 (100)	-	1.000*	-	-	-	
	G	161	-	-						
	CC	0	-	-						
	GC	39	0 (0.00)	39 (100)						
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	1 (1.40)	71 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
		TT	20	0 (0.00)	20 (100)					
		C	141	2 (1.40)	139 (98.60)					
		T	89	1 (1.10)	88 (98.90)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	1 (1.10)	90 (98.90)	-	1.000*	-	-	-
		AG	54	1 (1.90)	53 (98.10)					
		GG	16	0 (0.00)	16 (100)					
		A	145	2 (1.40)	143 (98.60)					
	rs699517	G	70	1 (1.40)	69 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		CC	66	1 (1.50)	65 (98.50)					
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)					
		TT	28	0 (0.00)	28 (100)					
rs699517	C	133	2 (1.50)	131 (98.50)	-	1.000*	-	-	-	
	T	95	1 (1.10)	94 (98.90)						

Tabla 58. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Hiperbilirrubinemia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	0 (0.00)	29 (100)	-	0.663*	-	-	-
		GA	71	2 (2.80)	69 (97.20)					
		AA	61	0 (0.00)	61 (100)					
		G	100	2 (2.00)	98 (98.00)					
		A	132	2 (1.50)	130 (98.50)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AC	66	1 (1.50)	65 (98.50)					
		AA	84	1 (1.20)	83 (98.80)					
		C	77	1 (1.30)	76 (98.70)					
		A	150	2 (1.30)	148 (98.70)					
	rs1801133	TT	29	0 (0.00)	29 (100)	-	0.673*	-	-	-
		CT	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
		CC	54	0 (0.00)	54 (100)					
		T	107	2 (1.90)	105 (98.10)					
		C	132	2 (1.50)	130 (98.50)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	0 (0.00)	57 (100)	-	0.632*	-	-	-
		TC	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
		CC	21	0 (0.00)	21 (100)					
		T	140	2 (1.40)	138 (98.60)					
		C	104	2 (1.90)	102 (98.10)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GT	58	1 (1.70)	57 (98.30)					
		GG	93	1 (1.10)	92 (98.90)					
		T	68	1 (1.50)	67 (98.50)					
		G	151	2 (1.30)	149 (98.70)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.061*	-	-	-
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)					
		CC	83	0 (0.00)	83 (100)					
		T	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
		C	150	1 (0.70)	149 (99.30)					
	rs13181	CC	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.222*	-	-	-
		AC	72	1 (1.40)	71 (98.60)					
		AA	70	0 (0.00)	70 (100)					
		C	91	2 (2.20)	89 (97.80)					
		A	142	1 (0.70)	141 (99.30)					
	rs1799793	GG	77	0 (0.00)	77 (100)	-	0.354*	-	-	-
		GA	70	2 (2.90)	68 (97.10)					
		AA	14	0 (0.00)	14 (100)					
		G	147	2 (1.40)	145 (98.60)					
		A	84	2 (2.40)	82 (97.60)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	1.000*	-	-	-
		AG	77	1 (1.30)	76 (98.70)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	2 (1.40)	140 (98.60)					
		A	96	1 (1.00)	95 (99.00)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	0 (0.00)	32 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	72	1 (1.40)	71 (98.60)					
		CC	57	1 (1.80)	56 (98.20)					
		T	104	1 (1.00)	103 (99.00)					
		C	129	2 (1.60)	127 (98.40)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	1 (1.90)	52 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
		TG	79	1 (1.30)	78 (98.70)					
		GG	29	0 (0.00)	29 (100)					
		T	132	2 (1.50)	130 (98.50)					
		G	108	1 (0.90)	107 (99.10)					

Tabla 58. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Hiperbilirrubinemia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	1 (0.90)	108 (99.10)	-	0.543*	-	-	-
		AG	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	2 (1.30)	156 (98.70)					
	rs2270860	G	52	1 (1.90)	51 (98.10)	-	0.543*	-	-	-
		CC	64	1 (1.60)	63 (98.40)					
		CT	80	1 (1.20)	79 (98.80)					
		TT	17	0 (0.00)	17 (100)					
ABCB1	rs1045642	C	144	2 (1.40)	142 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	1 (1.00)	96 (99.00)					
		TT	34	1 (2.90)	33 (97.10)					
		TC	78	1 (1.30)	77 (98.70)					
		CC	49	0 (0.00)	49 (100)					
	rs1128503	T	112	2 (1.80)	110 (98.20)	-	0.470*	-	-	-
		C	127	1 (0.80)	126 (99.20)					
		TT	30	0 (0.00)	30 (100)					
		TC	73	1 (1.40)	72 (98.60)					
		CC	58	1 (1.70)	57 (98.30)					
	rs2032582	T	103	1 (1.00)	102 (99.00)	-	1.000*	-	-	-
		C	131	2 (1.50)	129 (98.50)					
TT		24	0 (0.00)	24 (100)						
TG		74	2 (2.70)	72 (97.30)						
GG		63	0 (0.00)	63 (100)						
	T	98	2 (2.00)	96 (98.00)	-	0.638*	-	-	-	
	G	137	2 (1.50)	135 (98.50)						

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 59. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de hiperbilirrubinemia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.17 (0.02 - 1.47)	0.110
C	C	0.274	1.03 (0.29 - 3.66)	0.960
p-valor modelo: 0.140				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo: 0.560				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	G	0.167	0.75 (0.14 - 3.95)	0.730
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.140				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.8106	1.00	-
G	T	0.1584	Inf (Inf - Inf)	<0.001
A	T	0.0311	0.09 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.440				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	1.40 (0.35 - 5.63)	0.640
C	C	0.065	3.87 (0.61 - 24.71)	0.150
p-valor modelo = 0.390				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	1.67 (0.42 - 6.56)	0.460
G	C	0.157	1.25 (0.21 - 7.48)	0.800
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.880				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por estadio al diagnóstico y línea de tratamiento.* Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 60. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de hiperbilirrubinemia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	2.16 (0.07 - 71.20)	0.670
C	A	C	0.025	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	Inf (Inf - Inf)	<0.001
p-valor modelo: 0.530					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.56 (0.38 - 6.46)	0.540
C	G	C	0.174	0.93 (0.16 - 5.28)	0.930
T	C	G	0.121	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.220					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	5.76 (1.06 - 31.34)	0.045
T	G	C	0.086	5.71 (0.68 - 47.71)	0.110
C	G	T	0.052	4.63 (0.39 - 54.94)	0.230
T	T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.390					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.38 (0.08 - 1.77)	0.220
C	A	A	0.218	0.46 (0.10 - 2.25)	0.340
T	A	A	0.122	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.220					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por estadio al diagnóstico y línea de tratamiento.. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 61. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con náuseas

Gen	SNP	Genotipo	n	Náuseas		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)						
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina											
<i>CES1</i>	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.295*	-	-	-	
		GT	48	0 (0.00)	48 (100)						
		TT	109	6 (5.50)	103 (94.50)						
		G	52	0 (0.00)	52 (100)						
	rs71647871	T	157	6 (3.80)	151 (96.20)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	154	6 (3.90)	148 (96.10)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)						
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)						
G	-	-	-								
<i>CES1P1</i>	rs7187684	A	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	104	6 (5.80)	98 (94.20)	-	0.225*	-	-	-	
		TC	53	0 (0.00)	53 (100)						
		TT	4	0 (0.00)	4 (100)						
	C	157	6 (3.80)	151 (96.20)							
	rs11861118	T	57	0 (0.00)	57 (100)	-	0.090*	-	-	-	
		AA	112	6 (5.40)	106 (94.60)	-	0.240*	-	-	-	
		AG	47	0 (0.00)	47 (100)						
GG		2	0 (0.00)	2 (100)							
A	159	6 (3.80)	153 (96.20)								
<i>CES2</i>	rs11075646	G	49	0 (0.00)	49 (100)	-	0.178*	-	-	-	
		CC	131	5 (3.80)	126 (96.20)	-	1.000*	-	-	-	
		CG	27	1 (3.70)	26 (96.30)						
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)						
	C	158	6 (3.80)	152 (96.20)							
	<i>CDA</i>	rs602950	G	30	1 (3.30)	29 (96.70)	-	1.000*	-	-	-
			AA	72	3 (4.20)	69 (95.80)	-	1.000*	-	-	-
			AG	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
GG			23	1 (4.30)	22 (95.70)						
A		138	5 (3.60)	133 (96.40)							
rs1048977		G	89	3 (3.40)	86 (96.60)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	84	5 (6.00)	79 (94.00)	-	0.390*	-	-	-	
		CT	59	1 (1.70)	58 (98.30)						
	TT	18	0 (0.00)	18 (100)							
C	143	6 (4.20)	137 (95.80)								
<i>TYMP</i>	rs11479	T	77	1 (1.30)	76 (98.70)	-	0.212*	-	-	-	
		TT	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	0.056*	CC	34.00	1.20 - 976.66	
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)						
		CC	140	4 (2.90)	136 (97.10)						
	T	21	2 (9.50)	19 (90.50)							
	rs11479	C	159	5 (3.10)	154 (96.90)	-	0.073*	-	-	-	
		C	159	5 (3.10)	154 (96.90)	-	0.073*	-	-	-	
		T	21	2 (9.50)	19 (90.50)	-	0.176*	-	-	-	
CC		140	4 (2.90)	136 (97.10)	-	0.056*	CC	1.88	0.09 - 13.67		
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
<i>DPYD</i>	Portador de variantes <i>DPYD</i>	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		No portador	154	6 (3.90)	148 (96.10)						
	rs56038477	CC	156	6 (3.80)	150 (96.20)	-	1.000*	-	-	-	
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)						
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)						
		C	161	-	-						
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		TT	148	5 (3.40)	143 (96.60)	-	0.401*	-	-	-	
		TC	13	1 (7.70)	12 (92.30)						
		CC	0	-	-						
	T	161	-	-							
	rs1801160	C	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	0.401*	-	-	-	
		GG	148	6 (4.10)	142 (95.90)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)						
		AA	0	-	-						
	G	161	-	-							
rs1801160	A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-		
	A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-		

Tabla 61. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Náuseas		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)						
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.723*	-	-	-	
		AG	51	1 (2.00)	50 (98.00)						
		AA	105	5 (4.80)	100 (95.20)						
		G	56	1 (1.80)	55 (98.20)						
		A	156	6 (3.80)	150 (96.20)						
	rs1801158	GG	152	6 (3.90)	146 (96.10)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)						
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)						
		G	160	6 (3.80)	154 (96.20)						
	rs2297595	A	9	0 (0.00)	9 (100)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)						
		AG	25	2 (8.00)	23 (92.00)						
		AA	134	4 (3.00)	130 (97.00)						
		G	27	2 (7.40)	25 (92.60)						
	rs1801265	A	159	6 (3.80)	153 (96.20)	-	1.000*	-	-	-	
		TT	102	3 (2.90)	99 (97.10)						
		TC	48	3 (6.20)	45 (93.80)						
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)						
		T	150	6 (4.00)	144 (96.00)						
	rs12022243	C	59	3 (5.10)	56 (94.90)	-	0.669*	-	-	-	
GG		96	3 (3.10)	93 (96.90)							
GA		59	3 (5.10)	56 (94.90)							
AA		6	0 (0.00)	6 (100)							
G		155	6 (3.90)	149 (96.10)							
UPB1	rs2070474	A	65	3 (4.60)	62 (95.40)	-	0.686*	-	-	-	
		CC	22	1 (4.50)	21 (95.50)						
		CG	74	3 (4.10)	71 (95.90)						
		GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)						
		C	96	4 (4.20)	92 (95.80)						
UMPS	rs1801019	G	139	5 (3.60)	134 (96.40)	-	0.592*	-	-	-	
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)						
		GC	42	0 (0.00)	42 (100)						
		GG	112	6 (5.40)	106 (94.60)						
		C	49	0 (0.00)	49 (100)						
	rs2279199	G	154	6 (3.90)	148 (96.10)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	41	1 (2.40)	40 (97.60)						
		TC	79	2 (2.50)	77 (97.50)						
		TT	41	3 (7.30)	38 (92.70)						
		C	120	3 (2.50)	117 (97.50)						
	rs4678145	T	120	5 (4.20)	115 (95.80)	-	1.000*	-	-	-	
		CC	0	-	-						
		GC	39	2 (5.10)	37 (94.90)						
GG		122	4 (3.30)	118 (96.70)							
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	TYMS	rs2853741	C	39	2 (5.10)	37 (94.90)	-	0.632*	-	-	-
			CC	72	5 (6.90)	67 (93.10)					
			TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
			TT	20	0 (0.00)	20 (100)					
			T	89	1 (1.10)	88 (98.90)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	C	141	6 (4.30)	135 (95.70)	-	1.000*	-	-	-	
		AA	91	6 (6.60)	85 (93.40)						
		AG	54	0 (0.00)	54 (100)						
		GG	16	0 (0.00)	16 (100)						
		A	145	6 (4.10)	139 (95.90)						
	rs699517	G	70	0 (0.00)	70 (100)	-	0.036*	-	-	-	
		CC	66	5 (7.60)	61 (92.40)						
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)						
		TT	28	0 (0.00)	28 (100)						
		C	133	6 (4.50)	127 (95.50)						
T	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	0.042*	T	7.70	1.20 - 149.52			

Tabla 61. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Náuseas		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 N (%)	Grado < 3 N (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.042*	-	-	-
		GA	71	3 (4.20)	68 (95.80)					
		AA	61	0 (0.00)	61 (100)					
		G	100	6 (6.00)	94 (94.00)					
		A	132	3 (2.30)	129 (97.70)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.499*	-	-	-
		AC	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
		AA	84	3 (3.60)	81 (96.40)					
		C	77	3 (3.90)	74 (96.10)					
		A	150	5 (3.30)	145 (96.70)					
<i>MTHFR</i>	rs1801133	TT	29	1 (3.40)	28 (96.60)	-	1.000*	-	-	-
		CT	78	3 (3.80)	75 (96.20)					
		CC	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		T	107	4 (3.70)	103 (96.30)					
		C	132	5 (3.80)	127 (96.20)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	3 (5.30)	54 (94.70)	-	0.726*	-	-	-
		TC	83	3 (3.60)	80 (96.40)					
		CC	21	0 (0.00)	21 (100)					
		T	140	6 (4.30)	134 (95.70)					
		C	104	3 (2.90)	101 (97.10)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.780*	-	-	-
		GT	58	3 (5.20)	55 (94.80)					
		GG	93	3 (3.20)	90 (96.80)					
		T	68	3 (4.40)	65 (95.60)					
		G	151	6 (4.00)	145 (96.00)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	67	3 (4.50)	64 (95.50)					
		CC	83	3 (3.60)	80 (96.40)					
		T	78	3 (3.80)	75 (96.20)					
		C	150	6 (4.00)	144 (96.00)					
	rs13181	CC	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.851*	-	-	-
		AC	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		AA	70	2 (2.90)	68 (97.10)					
		C	91	4 (4.40)	87 (95.60)					
		A	142	5 (3.50)	137 (96.50)					
	rs1799793	GG	77	2 (2.60)	75 (97.40)	-	0.669*	-	-	-
		GA	70	4 (5.70)	66 (94.30)					
		AA	14	0 (0.00)	14 (100)					
		G	147	6 (4.10)	141 (95.90)					
		A	84	4 (4.80)	80 (95.20)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	0.319*	-	-	-
		AG	77	5 (6.50)	72 (93.50)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	6 (4.20)	136 (95.80)					
		A	96	5 (5.20)	91 (94.80)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.861*	-	-	-
		CT	72	2 (2.80)	70 (97.20)					
		CC	57	3 (5.30)	54 (94.70)					
		T	104	3 (2.90)	101 (97.10)					
		C	129	5 (3.90)	124 (96.10)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	2 (3.80)	51 (96.20)	-	1.000*	-	-	-
		TG	79	3 (3.80)	76 (96.20)					
		GG	29	1 (3.40)	28 (96.60)					
		T	132	5 (3.80)	127 (96.20)					
		G	108	4 (3.70)	104 (96.30)					

Tabla 63. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de náuseas severas

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.79 (0.17 - 3.59)	0.760
C	C	0.274	1.26 (0.33 - 4.74)	0.740
p-valor modelo = 0.850				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.530				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	1.32 (0.32 - 5.52)	0.700
T	G	0.167	0.45 (0.05 - 3.87)	0.470
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.800				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
A	T	0.031	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.440				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.96 (0.24 - 3.90)	0.960
C	C	0.065	3.55 (0.60 - 21.15)	0.170
p-valor modelo = 0.420				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.76 (0.20 - 2.92)	0.690
G	C	0.157	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.190				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 64. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de náuseas severas

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.11 (0.33 - 3.76)	0.870
C	A	C	0.025	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	A	A	0.019	3.37 (0.47 - 24.21)	0.230
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.730					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	0.84 (0.22 - 3.25)	0.800
C	G	C	0.174	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	C	G	0.121	1.34 (0.21 - 8.72)	0.760
p-valor modelo = 0.200					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	2.01 (0.57 - 7.18)	0.280
T	G	C	0.086	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	G	T	0.052	4.16 (0.75 - 22.93)	0.100
T	T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo > 0.050					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	A	A	0.218	0.38 (0.08 - 1.90)	0.240
T	A	A	0.122	0.39 (0.05 - 3.09)	0.380
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.055					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 65. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con SMP

Gen	SNP	Genotipo	n	SMP		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
<i>CES1</i>	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.729*	-	-	-
		GT	48	1 (2.10)	47 (97.90)					
		TT	109	6 (5.50)	103 (94.50)					
		G	52	1 (1.90)	51 (98.10)					
	rs71647871	T	157	7 (4.50)	150 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		GG	154	5 (3.20)	149 (96.80)					
		GA	7	2 (28.60)	5 (71.40)					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
	G	-	-	-	-	-	-	-	-	
	A	7	2 (28.60)	5 (71.40)						0.030*
<i>CES1P1</i>	rs7187684	CC	104	5 (4.80)	99 (95.20)	-	1.000*	-	-	-
		TC	53	2 (3.80)	51 (96.20)					
		TT	4	0 (0.00)	4 (100)					
		C	157	7 (4.50)	150 (95.50)					
	rs11861118	T	57	2 (3.50)	55 (96.50)	-	1.000*	-	-	-
		AA	112	6 (5.40)	106 (94.60)					
		AG	47	1 (2.10)	46 (97.90)					
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
	A	159	7 (4.40)	152 (95.60)	-	1.000*	-	-	-	
	G	49	1 (2.00)	48 (98.00)						0.676*
<i>CES2</i>	rs11075646	CC	131	6 (4.60)	125 (95.40)	-	1.000*	-	-	-
		CG	27	1 (3.70)	26 (96.30)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		C	158	7 (4.4)	151 (95.60)					
	G	30	1 (3.30)	29 (96.70)	-	1.000*	-	-	-	
<i>CDA</i>	rs602950	AA	72	5 (6.90)	67 (93.10)	-	0.429*	-	-	-
		AG	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
		GG	23	0 (0.00)	23 (100)					
		A	138	7 (5.10)	131 (94.90)					
	rs1048977	G	89	2 (2.20)	87 (97.80)	-	0.243*	-	-	-
		CC	84	6 (7.10)	78 (92.90)					
		CT	59	0 (0.00)	59 (100)					
		TT	18	1 (5.60)	17 (94.40)					
	C	143	6 (4.20)	137 (95.80)	-	0.571*	-	-	-	
	T	77	1 (1.30)	76 (98.70)						0.119*
<i>TYMP</i>	rs11479	TT	2	0 (0.00)	2 (100)	-	0.631*	-	-	-
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)					
		CC	140	6 (4.30)	134 (95.70)					
		T	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
	C	159	7 (4.40)	152 (95.60)	-	1.000*	-	-	-	
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
<i>DPYD</i>	Portador de variantes <i>DPYD</i>	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	7 (4.50)	147 (95.50)					
	rs56038477	CC	156	7 (4.50)	149 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)					
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)					
		C	161	-	-					
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.585*	-	-	-
		TT	148	7 (4.70)	141 (95.30)					
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)					
		CC	0	-	-					
		T	161	-	-					
	rs1801160	C	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	148	7 (4.70)	141 (95.30)					
GA		13	0 (0.00)	13 (100)						
AA		0	-	-						
G		161	-	-						
A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-		

Tabla 65. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	SMP		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	1 (20.00)	4 (80.00)	-	0.216*	-	-	-
		AG	51	1 (2.00)	50 (98.00)	-	-	-	-	-
		AA	105	5 (4.80)	100 (95.20)	-	-	-	-	-
		G	56	2 (3.60)	54 (96.40)	-	1.000*	-	-	-
		A	156	6 (3.80)	150 (96.20)	-	0.201*	-	-	-
	rs1801158	GG	152	7 (4.60)	145 (95.40)	-	-	-	-	-
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)	-	-	-	-	-
		G	160	7 (4.40)	153 (95.60)	-	1.000*	-	-	-
	rs2297595	A	9	0 (0.00)	9 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	-	-	-	-
		AG	25	1 (4.00)	24 (96.00)	-	1.000*	-	-	-
		AA	134	6 (4.50)	128 (95.50)	-	-	-	-	-
	rs1801265	G	27	1 (3.70)	26 (96.30)	-	1.000*	-	-	-
		A	159	7 (4.40)	152 (95.60)	-	1.000*	-	-	-
		TT	102	5 (4.90)	97 (95.10)	-	-	-	-	-
		TC	48	2 (4.20)	46 (95.80)	-	1.000*	-	-	-
	rs12022243	CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	-	-	-	-
		T	150	7 (4.70)	143 (95.30)	-	1.000*	-	-	-
		C	59	2 (3.40)	57 (96.60)	-	-	-	-	-
GG		96	5 (5.20)	91 (94.80)	-	-	-	-	-	
GA		59	2 (3.40)	57 (96.60)	-	0.778*	-	-	-	
UPB1	rs2070474	AA	6	0 (0.00)	6 (100)	-	-	-	-	-
		G	155	7 (4.50)	148 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		A	65	2 (3.10)	63 (96.90)	-	0.702*	-	-	-
		CC	22	0 (0.00)	22 (100)	-	-	-	-	-
		CG	74	3 (4.10)	71 (95.90)	-	0.661*	-	-	-
UMPS	rs1801019	GG	65	4 (6.20)	61 (93.80)	-	-	-	-	-
		C	96	3 (3.10)	93 (96.90)	-	0.441*	-	-	-
		G	139	7 (5.00)	132 (95.00)	-	0.594*	-	-	-
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)	-	-	-	-	-
		GC	42	1 (2.40)	41 (97.60)	-	0.763*	-	-	-
	rs2279199	GG	112	6 (5.40)	106 (94.60)	-	-	-	-	-
		C	49	1 (2.00)	48 (98.00)	-	0.676*	-	-	-
		G	154	7 (4.50)	147 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		CC	41	1 (2.40)	40 (97.60)	-	-	-	-	-
		TC	79	4 (5.10)	75 (94.90)	-	0.890*	-	-	-
	rs4678145	TT	41	2 (4.90)	39 (95.10)	-	-	-	-	-
		C	120	5 (4.20)	115 (95.80)	-	1.000*	-	-	-
		T	120	6 (5.00)	114 (95.00)	-	0.679*	-	-	-
CC		0	-	-	-	-	-	-	-	
TYMS	rs2853741	GC	39	5 (12.80)	34 (87.20)	-	0.009*	GG	8.82	1.81 - 63.53
		GG	122	2 (1.60)	120 (98.40)	-	-	-	-	-
		C	39	5 (12.80)	34 (87.20)	-	0.009*	GG	8.82	1.81 - 63.53
		G	161	-	-	-	-	-	-	-
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	4 (5.60)	68 (94.40)	-	-	-	-	-
		TC	69	3 (4.30)	66 (95.70)	-	0.871*	-	-	-
		TT	20	0 (0.00)	20 (100)	-	-	-	-	-
		C	141	7 (5.00)	134 (95.00)	-	0.598*	-	-	-
		T	89	3 (3.40)	86 (96.60)	-	0.701*	-	-	-
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	4 (4.40)	87 (95.60)	-	-	-	-	-
		AG	54	3 (5.60)	51 (94.40)	-	0.863*	-	-	-
		GG	16	0 (0.00)	16 (100)	-	-	-	-	-
		A	145	7 (4.80)	138 (95.20)	-	1.000*	-	-	-
	rs699517	G	70	3 (4.30)	67 (95.70)	-	1.000*	-	-	-
		CC	66	4 (6.10)	62 (93.90)	-	-	-	-	-
		CT	67	2 (3.00)	65 (97.00)	-	0.779*	-	-	-
		TT	28	1 (3.60)	27 (96.40)	-	-	-	-	-
ENOSF1	rs699517	C	133	6 (4.50)	127 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		T	95	3 (3.20)	92 (96.80)	-	0.446*	-	-	-

Tabla 65. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	SMP		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.159*	-	-	-
		GA	71	3 (4.20)	68 (95.80)					
		AA	61	1 (1.60)	60 (98.40)					
		G	100	6 (6.00)	94 (94.00)					
		A	132	4 (3.00)	128 (97.00)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.678*	-	-	-
		AC	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
		AA	84	5 (6.00)	79 (94.00)					
		C	77	2 (2.60)	75 (97.40)					
	rs1801133	A	150	7 (4.70)	143 (95.30)	-	1.000*	-	-	-
		TT	29	2 (6.90)	27 (93.10)	-	0.535*	-	-	-
		CT	78	4 (5.10)	74 (94.90)					
		CC	54	1 (1.90)	53 (98.10)					
		T	107	6 (5.60)	101 (94.40)					
C	132	5 (3.80)	127 (96.20)							
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	4 (7.00)	53 (93.00)	-	0.343*	-	-	-
		TC	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	6 (4.30)	134 (95.70)					
	rs3212986	C	104	3 (2.90)	101 (97.10)	-	0.245*	-	-	-
		TT	10	1 (10.00)	9 (90.00)	-	0.526*	-	-	-
		GT	58	2 (3.40)	56 (96.60)					
		GG	93	4 (4.30)	89 (95.70)					
		T	68	3 (4.40)	65 (95.60)					
G	151	6 (4.00)	145 (96.00)							
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.819*	-	-	-
		CT	67	4 (6.00)	63 (94.00)					
		CC	83	3 (3.60)	80 (96.40)					
		T	78	4 (5.10)	74 (94.90)					
	rs13181	C	150	7 (4.70)	143 (95.30)	-	1.000*	-	-	-
		CC	19	0 (0.00)	19 (100)	-	0.872*	-	-	-
		AC	72	4 (5.60)	68 (94.40)					
		AA	70	3 (4.30)	67 (95.70)					
		C	91	4 (4.40)	87 (95.60)					
		A	142	7 (4.90)	135 (95.10)					
	rs1799793	GG	77	4 (5.20)	73 (94.80)					
		GA	70	3 (4.30)	67 (95.70)					
		AA	14	0 (0.00)	14 (100)					
		G	147	7 (4.80)	140 (95.20)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	A	84	3 (3.60)	81 (96.40)	-	0.710*	-	-	-
		GG	65	4 (6.20)	61 (93.80)					
		AG	77	1 (1.30)	76 (98.70)					
		AA	19	2 (10.50)	17 (89.50)					
		G	142	5 (3.50)	137 (96.50)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	A	96	3 (3.10)	93 (96.90)	-	0.441*	-	-	-
		TT	32	0 (0.00)	32 (100)	-	0.538*	-	-	-
		CT	72	4 (5.60)	68 (94.40)					
		CC	57	3 (5.30)	54 (94.70)					
		T	104	4 (3.80)	100 (96.20)					
C	129	7 (5.40)	122 (94.60)							
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	4 (7.50)	49 (92.50)	-	0.147*	-	-	-
		TG	79	1 (1.30)	78 (98.70)					
		GG	29	2 (6.90)	27 (93.10)					
		T	132	5 (3.80)	127 (96.20)					
		G	108	3 (2.80)	105 (97.20)					

Tabla 65. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	SMP		χ^2	p-valor	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	4 (3.70)	105 (96.30)	-	0.718*	-	-	-
		AG	49	3 (6.10)	46 (93.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	7 (4.40)	151 (95.60)					
	rs2270860	G	52	3 (5.80)	49 (94.20)	-	0.682*	-	-	-
		CC	64	3 (4.70)	61 (95.30)					
		CT	80	3 (3.80)	77 (96.20)					
		TT	17	1 (5.90)	16 (94.10)					
ABCB1	rs1045642	C	144	6 (4.20)	138 (95.80)	-	0.549*	-	-	-
		T	97	4 (4.10)	93 (95.90)					
		TT	34	1 (2.90)	33 (97.10)					
		TC	78	4 (5.10)	74 (94.90)					
		CC	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
	rs1128503	T	112	5 (4.50)	107 (95.50)	-	1.000*	-	-	-
		C	127	6 (4.70)	121 (95.30)					
		TT	30	1 (3.30)	29 (96.70)					
		TC	73	4 (5.50)	69 (94.50)					
		CC	58	2 (3.40)	56 (96.60)					
	rs2032582	T	103	5 (4.90)	98 (95.10)	-	1.000*	-	-	-
		C	131	6 (4.60)	125 (95.40)					
TT		24	0 (0.00)	24 (100)						
TG		74	5 (6.80)	69 (93.20)						
GG		63	2 (3.20)	61 (96.80)						
	T	98	5 (5.10)	93 (94.90)	-	0.705*	-	-	-	
	G	137	7 (5.10)	130 (94.90)						

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.
 a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 66. Análisis multivariante de asociación entre SMP y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs

	SMP			Significancia**
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	
<i>CES1</i> rs71647871 (Alelo A)	9.88 (1.07 - 75.66)	0.027	0.027	VERDADERA
<i>UMPS</i> rs4678145 (Alelo C)	8.05 (1.57 - 60.02)	0.017	0.027	VERDADERA

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%; SMP: síndrome de manos y pies.

*p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 67. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de SMP severo

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.70 (0.19 - 2.57)	0.590
C	C	0.274	0.38 (0.08 - 1.82)	0.230
p-valor modelo = 0.410				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.500				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.74 (0.15 - 3.72)	0.720
T	G	0.167	1.32 (0.32 - 5.39)	0.700
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.930				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	0.39 (0.05 - 3.24)	0.390
A	T	0.031	1.91 (0.28 - 13.16)	0.510
p-valor modelo = 0.490				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.98 (0.29 - 3.27)	0.980
C	C	0.065	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.370				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.93 (0.28 - 3.06)	0.900
G	C	0.157	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.150				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 68. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de SMP severo

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	0.30 (0.07 - 1.37)	0.120
C	A	C	0.025	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.310					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	2.68 (0.57 - 12.60)	0.210
C	G	C	0.174	0.65 (0.07 - 6.45)	0.710
T	C	G	0.121	16.00 (2.00 - 127.88)	0.009
p-valor modelo = 0.021					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	0.91 (0.24 - 3.41)	0.890
T	G	C	0.086	0.87 (0.09 - 8.01)	0.900
C	G	T	0.052	3.57 (0.67 - 18.84)	0.140
T	T	C	0.016	8.92 (0.71 - 112.90)	0.093
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.610					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.52 (0.15 - 1.83)	0.310
C	A	A	0.218	0.19 (0.02 - 1.53)	0.120
T	A	A	0.122	0.38 (0.05 - 2.97)	0.350
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.350					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 69. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con linfocitopenia

Gen	SNP	Genotipo	n	Linfocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.427*	-	-	-
		GT	48	1 (2.10)	47 (97.90)					
		TT	109	8 (7.30)	101 (92.70)					
		G	52	1 (1.90)	51 (98.10)					
	rs71647871	T	157	9 (5.70)	148 (94.30)	-	1.000*	-	-	-
		GG	154	8 (5.20)	146 (94.80)					
		GA	7	1 (14.30)	6 (85.70)					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-
		A	7	1 (14.30)	6 (85.70)					
		CC	104	7 (6.70)	97 (93.30)					
		TC	53	2 (3.80)	51 (96.20)					
	rs11861118	TT	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.777*	-	-	-
		C	157	9 (5.70)	148 (94.30)					
		T	57	2 (3.50)	55 (96.50)					
		AA	112	7 (6.20)	105 (93.80)					
CES2	rs11075646	AG	47	2 (4.30)	45 (95.70)	-	1.000*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
		A	159	9 (5.70)	150 (94.30)					
		G	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
	rs602950	CC	131	6 (4.60)	125 (95.40)	-	0.313*	-	-	-
		CG	27	3 (11.10)	24 (88.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		C	158	9 (5.70)	149 (94.30)					
CDA	rs1048977	G	30	3 (10.00)	27 (90.00)	-	0.370*	-	-	-
		AA	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		AG	66	6 (9.10)	60 (90.90)					
		GG	23	0 (0.00)	23 (100)					
	rs11479	A	138	9 (6.50)	129 (93.50)	-	0.360*	-	-	-
		G	89	6 (6.70)	83 (93.30)					
		CC	84	4 (4.80)	80 (95.20)					
		CT	59	4 (6.80)	55 (93.20)					
TYMP	rs11479	TT	18	1 (5.60)	17 (94.40)	-	0.886*	-	-	-
		C	143	8 (5.60)	135 (94.40)					
		T	77	5 (6.50)	72 (93.50)					
		TT	2	1 (50.00)	1 (50.00)					
	rs1801160	CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.120*	-	-	-
		CC	140	7 (5.00)	133 (95.00)					
		T	21	2 (9.50)	19 (90.50)					
		C	159	8 (5.00)	151 (95.00)					
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	9 (5.80)	145 (94.20)					
	rs56038477	CC	156	9 (5.80)	147 (94.20)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)					
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)					
		C	161	-	-					
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
		TT	148	9 (6.10)	139 (93.90)					
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)					
		CC	0	-	-					
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-
		C	13	0 (0.00)	13 (100)					
		GG	148	9 (6.10)	139 (93.90)					
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)					
	rs1801160	AA	0	-	-	-	1.000*	-	-	-
		G	161	-	-					
A		13	0 (0.00)	13 (100)						
A		13	0 (0.00)	13 (100)						

Tabla 69. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Linfocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
<i>DPYD</i>	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.608*	-	-	-
		AG	51	4 (7.80)	47 (92.20)					
		AA	105	5 (4.80)	100 (95.20)					
		G	56	4 (7.10)	52 (92.90)					
		A	156	9 (5.80)	147 (94.20)					
	rs1801158	GG	152	8 (5.30)	144 (94.70)	-	0.412*	-	-	-
		GA	8	1 (12.50)	7 (87.50)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	9 (5.60)	151 (94.40)					
	rs2297595	A	9	1 (11.10)	8 (88.90)	-	0.412*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
		AG	25	2 (8.00)	23 (92.00)					
		AA	134	7 (5.20)	127 (94.80)					
		G	27	2 (7.40)	25 (92.60)					
	rs1801265	A	159	9 (5.70)	150 (94.30)	-	0.673*	-	-	-
		TT	102	4 (3.90)	98 (96.10)					
		TC	48	3 (6.20)	45 (93.80)					
		CC	11	2 (18.20)	9 (81.80)					
		T	150	7 (4.70)	143 (95.30)					
	rs12022243	C	59	5 (8.50)	54 (91.50)	-	0.117*	-	-	-
GG		96	5 (5.20)	91 (94.80)						
GA		59	4 (6.80)	55 (93.20)						
AA		6	0 (0.00)	6 (100)						
G		155	9 (5.80)	146 (94.20)						
<i>UPB1</i>	rs2070474	A	65	4 (6.20)	61 (93.80)	-	1.000*	-	-	-
		CC	22	0 (0.00)	22 (100)					
		CG	74	7 (9.50)	67 (90.50)					
		GG	65	2 (3.10)	63 (96.90)					
		C	96	7 (7.30)	89 (92.70)					
<i>UMPS</i>	rs1801019	G	139	9 (6.50)	130 (93.50)	-	0.611*	-	-	-
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)					
		GC	42	3 (7.10)	39 (92.90)					
		GG	112	6 (5.40)	106 (94.60)					
		C	49	3 (6.10)	46 (93.90)					
	rs2279199	G	154	9 (5.80)	145 (94.20)	-	1.000*	-	-	-
		CC	41	2 (4.90)	39 (95.10)					
		TC	79	5 (6.30)	74 (93.70)					
		TT	41	2 (4.90)	39 (95.10)					
		C	120	7 (5.80)	113 (94.20)					
	rs4678145	T	120	7 (5.80)	113 (94.20)	-	1.000*	-	-	-
		CC	0	-	-					
		GC	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
		GG	122	7 (5.70)	115 (94.30)					
		C	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
<i>TYMS</i>	rs2853741	G	161	-	-	-	-	-	-	-
		CC	72	5 (6.90)	67 (93.10)					
		TC	69	2 (2.90)	67 (97.10)					
		TT	20	2 (10.00)	18 (90.00)					
		C	141	7 (5.00)	134 (95.00)					
<i>TYMS/ ENOSF1</i>	rs2790	T	89	4 (4.50)	85 (95.50)	-	0.515*	-	-	-
		AA	91	6 (6.60)	85 (93.40)					
		AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		GG	16	1 (6.20)	15 (93.80)					
		A	145	8 (5.50)	137 (94.50)					
	rs699517	G	70	3 (4.30)	67 (95.70)	-	0.732*	-	-	-
		CC	66	5 (7.60)	61 (92.40)					
		CT	67	3 (4.50)	64 (95.50)					
		TT	28	1 (3.60)	27 (96.40)					
		C	133	8 (6.00)	125 (94.00)	-	1.000*	-	-	-
		T	95	4 (4.20)	91 (95.80)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										

Tabla 69. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Linfocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	3 (10.30)	26 (89.70)	-	0.251*	-	-	-
		GA	71	2 (2.80)	69 (97.20)					
		AA	61	4 (6.60)	57 (93.40)					
		G	100	5 (5.00)	95 (95.00)					
		A	132	6 (4.50)	126 (95.50)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	0 (0.00)	11 (100)	-	0.262*	-	-	-
		AC	66	6 (9.10)	60 (90.90)					
		AA	84	3 (3.60)	81 (96.40)					
		C	77	6 (7.80)	71 (92.20)					
		A	150	9 (6.00)	141 (94.00)					
	rs1801133	TT	29	1 (3.40)	28 (96.60)	-	0.814*	-	-	-
		CT	78	4 (5.10)	74 (94.90)					
		CC	54	4 (7.40)	50 (92.60)					
		T	107	5 (4.70)	102 (95.30)					
		C	132	8 (6.10)	124 (93.90)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	2 (3.50)	55 (96.50)	-	0.792*	-	-	-
		TC	83	6 (7.20)	77 (92.80)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	8 (5.70)	132 (94.30)					
		C	104	7 (6.70)	97 (93.30)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.237*	-	-	-
		GT	58	1 (1.70)	57 (98.30)					
		GG	93	8 (8.60)	85 (91.40)					
		T	68	1 (1.50)	67 (98.50)					
		G	151	9 (6.00)	142 (94.00)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	67	4 (6.00)	63 (94.00)					
		CC	83	5 (6.00)	78 (94.00)					
		T	78	4 (5.10)	74 (94.90)					
		C	150	9 (6.00)	141 (94.00)					
	rs13181	CC	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.330*	-	-	-
		AC	72	6 (8.30)	66 (91.70)					
		AA	70	2 (2.90)	68 (97.10)					
		C	91	7 (7.70)	84 (92.30)					
		A	142	8 (5.60)	134 (94.40)					
	rs1799793	GG	77	4 (5.20)	73 (94.80)	-	0.886*	-	-	-
		GA	70	4 (5.70)	66 (94.30)					
		AA	14	1 (7.10)	13 (92.90)					
		G	147	8 (5.40)	139 (94.60)					
A		84	5 (6.00)	79 (94.00)						
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	3 (4.60)	62 (95.40)	-	0.562*	-	-	-
		AG	77	6 (7.80)	71 (92.20)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	9 (6.30)	133 (93.70)					
		A	96	6 (6.20)	90 (93.80)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	2 (6.20)	30 (93.80)	-	1.000*	-	-	-
		CT	72	4 (5.60)	68 (94.40)					
		CC	57	3 (5.30)	54 (94.70)					
		T	104	6 (5.80)	98 (94.20)					
		C	129	7 (5.40)	122 (94.60)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	4 (7.50)	49 (92.50)	-	0.585*	-	-	-
		TG	79	3 (3.80)	76 (96.20)					
		GG	29	2 (6.90)	27 (93.10)					
		T	132	7 (5.30)	125 (94.70)					
		G	108	5 (4.60)	103 (95.40)					

Tabla 69. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Linfocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	6 (5.50)	103 (94.50)	-	1.000*	-	-	-
		AG	49	3 (6.10)	46 (93.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	9 (5.70)	149 (94.30)					
	rs2270860	G	52	3 (5.80)	49 (94.20)	-	1.000*	-	-	-
		CC	64	3 (4.70)	61 (95.30)					
		CT	80	5 (6.20)	75 (93.80)					
		TT	17	1 (5.90)	16 (94.10)					
ABCB1	rs1045642	C	144	8 (5.60)	136 (94.40)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	6 (6.20)	91 (93.80)					
		TT	34	4 (11.80)	30 (88.20)					
		TC	78	3 (3.80)	75 (96.20)					
	rs1128503	CC	49	2 (4.10)	47 (95.90)	-	0.237*	-	-	-
		T	112	7 (6.20)	105 (93.80)					
		C	127	5 (3.90)	122 (96.10)					
		TT	30	3 (10.00)	27 (90.00)					
	rs2032582	TC	73	2 (2.70)	71 (97.30)	-	0.256*	-	-	-
		CC	58	4 (6.90)	54 (93.10)					
		T	103	5 (4.90)	98 (95.10)					
		C	131	6 (4.60)	125 (95.40)					
TT		24	3 (12.50)	21 (87.50)						
TG		74	1 (1.40)	73 (98.60)						
rs2032582	GG	63	5 (7.90)	58 (92.10)	-	0.044*	AA	1.00 0.09 0.60	- 0.00 - 0.79 0.13 - 3.14	
	T	98	4 (4.10)	94 (95.90)						
	G	137	6 (4.40)	131 (95.60)						

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 70. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de linfocitopenia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	1.41 (0.42 - 4.81)	0.580
C	C	0.274	1.56 (0.49 - 4.94)	0.450
p-valor modelo = 0.720				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.440				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	1.29 (0.37 - 4.45)	0.690
T	G	0.167	1.06 (0.27 - 4.14)	0.940
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.960				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	0.59 (0.12 - 2.82)	0.510
A	T	0.031	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.460				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.85 (0.25 - 2.91)	0.800
C	C	0.065	6.17 (1.49 - 25.62)	0.013
p-valor modelo = 0.053				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.29 (0.04 - 2.31)	0.240
G	C	0.157	3.29 (1.01 - 10.69)	0.050
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.033				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 71. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de astenia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.14 (0.41 - 3.16)	0.800
C	A	C	0.025	2.81 (0.30 - 26.80)	0.370
T	A	A	0.019	2.74 (0.40 - 18.96)	0.310
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.770					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	0.99 (0.31 - 3.20)	0.990
C	G	C	0.174	0.94 (0.26 - 3.46)	0.930
T	C	G	0.121	0.88 (0.15 - 4.99)	0.880
p-valor modelo = 1.000					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	1.62 (0.54 - 4.90)	0.390
T	G	C	0.086	4.45 (1.09 - 18.19)	0.039
C	G	T	0.052	1.53 (0.18 - 12.86)	0.700
T	T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.470					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.79 (0.25 - 2.53)	0.690
C	A	A	0.218	1.18 (0.36 - 3.81)	0.790
T	A	A	0.122	0.40 (0.05 - 3.22)	0.390
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.810					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 72. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con leucopenia

Gen	SNP	Genotipo	n	Leucopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.278*	-	-	-
		GT	48	2 (4.20)	46 (95.80)					
		TT	109	1 (0.90)	108 (99.10)					
		G	52	2 (3.80)	50 (96.20)					
	rs71647871	T	157	3 (1.90)	154 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
		GG	154	2 (1.30)	152 (98.70)					
		GA	7	1 (14.30)	6 (85.70)					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-
		A	7	1 (14.30)	6 (85.70)					
		CC	104	1 (1.00)	103 (99.00)					
		TC	53	2 (3.80)	51 (96.20)					
	rs11861118	TT	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.317*	-	-	-
		C	157	3 (1.90)	154 (98.10)					
		T	57	2 (3.50)	55 (96.50)					
		AA	112	1 (0.90)	111 (99.10)					
CES2	rs11075646	AG	47	2 (4.30)	45 (95.70)	-	0.238*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
		A	159	3 (1.90)	156 (98.10)					
		G	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
	rs602950	CC	131	1 (0.80)	130 (99.20)	-	0.126*	-	-	-
		CG	27	2 (7.40)	25 (92.60)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		C	158	3 (1.90)	155 (98.10)					
CDA	rs1048977	G	30	2 (6.70)	28 (93.30)	-	0.089*	-	-	-
		AA	72	0 (0.00)	72 (100)					
		AG	66	3 (4.50)	63 (95.50)					
		GG	23	0 (0.00)	23 (100)					
	rs11479	A	138	3 (2.20)	135 (97.80)	-	1.000*	-	-	-
		G	89	3 (3.40)	86 (96.60)					
		CC	84	2 (2.40)	82 (97.60)					
		CT	59	1 (1.70)	58 (98.30)					
TYMP	rs11479	TT	18	0 (0.00)	18 (100)	-	1.000*	-	-	-
		C	143	3 (2.10)	140 (97.90)					
		T	77	1 (1.30)	76 (98.70)					
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)					
	rs1801160	CT	19	0 (0.00)	19 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CC	140	3 (2.10)	137 (97.90)					
		T	21	0 (0.00)	21 (100)					
		C	159	3 (1.90)	156 (98.10)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	3 (1.90)	151 (98.10)					
	rs56038477	CC	156	3 (1.90)	153 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)					
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)					
		C	161	-	-					
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
		TT	148	2 (1.40)	146 (98.60)					
		TC	13	1 (7.70)	12 (92.30)					
		CC	0	-	-					
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-
		C	13	1 (7.70)	12 (92.30)					
		GG	148	3 (2.00)	145 (98.00)					
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)					
	rs1801160	AA	0	-	-	-	1.000*	-	-	-
		G	161	-	-					
rs1801160	A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-	

Tabla 72. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Leucopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AG	51	1 (2.00)	50 (98.00)					
		AA	105	2 (1.90)	103 (98.10)					
		G	56	1 (1.80)	55 (98.20)					
		A	156	3 (1.90)	153 (98.10)					
	rs1801158	GG	152	3 (2.00)	149 (98.00)	-	1.000*	-	-	-
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	3 (1.90)	157 (98.10)					
		A	9	0 (0.00)	9 (100)					
	rs2297595	GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AG	25	0 (0.00)	25 (100)					
		AA	134	3 (2.20)	131 (97.80)					
		G	27	0 (0.00)	27 (100)					
		A	159	3 (1.90)	156 (98.10)					
	rs1801265	TT	102	3 (2.90)	99 (97.10)	-	0.637*	-	-	-
		TC	48	0 (0.00)	48 (100)					
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)					
		T	150	3 (2.00)	147 (98.00)					
		C	59	0 (0.00)	59 (100)					
rs12022243	GG	96	2 (2.10)	94 (97.90)	-	1.000*	-	-	-	
	GA	59	1 (1.70)	58 (98.30)						
	AA	6	0 (0.00)	6 (100)						
	G	155	3 (1.90)	152 (98.10)						
	A	65	1 (1.50)	64 (98.50)						
UPB1	rs2070474	CC	22	0 (0.00)	22 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CG	74	2 (2.70)	72 (97.30)					
		GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)					
		C	96	2 (2.10)	94 (97.90)					
		G	139	3 (2.20)	136 (97.80)					
UMPS	rs1801019	CC	7	1 (14.30)	6 (85.70)	-	0.078*	-	-	-
		GC	42	1 (2.40)	41 (97.60)					
		GG	112	1 (0.90)	111 (99.10)					
		C	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
		G	154	2 (1.30)	152 (98.70)					
	rs2279199	CC	41	1 (2.40)	40 (97.60)	-	0.805*	-	-	-
		TC	79	2 (2.50)	77 (97.50)					
		TT	41	0 (0.00)	41 (100)					
		C	120	3 (2.50)	117 (97.50)					
		T	120	2 (1.70)	118 (98.30)					
	rs4678145	CC	0	-	-	-	1.000*	-	-	-
		GC	39	0 (0.00)	39 (100)					
		GG	122	3 (2.50)	119 (97.50)					
C		39	0 (0.00)	39 (100)						
		G	161	-	-	-	-	-	-	
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	1 (1.40)	71 (98.60)	-	0.494*	-	-	-
		TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
		TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)					
		C	141	2 (1.40)	139 (98.60)					
		T	89	2 (2.20)	87 (97.80)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	2 (2.20)	89 (97.80)	-	0.192*	-	-	-
		AG	54	0 (0.00)	54 (100)					
		GG	16	1 (6.20)	15 (93.80)					
		A	145	2 (1.40)	143 (98.60)					
	rs699517	G	70	1 (1.40)	69 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		CC	66	2 (3.00)	64 (97.00)					
		CT	67	0 (0.00)	67 (100)					
		TT	28	1 (3.60)	27 (96.40)					
		C	133	2 (1.50)	131 (98.50)					
		T	95	1 (1.10)	94 (98.90)	-	0.568*	-	-	-

Tabla 72. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Leucopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	0 (0.00)	29 (100)	-	0.777*	-	-	-
		GA	71	1 (1.40)	70 (98.60)					
		AA	61	2 (3.30)	59 (96.70)					
		G	100	1 (1.00)	99 (99.00)					
		A	132	3 (2.30)	129 (97.70)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.103*	-	-	-
		AC	66	0 (0.00)	66 (100)					
		AA	84	2 (2.40)	82 (97.60)					
		C	77	1 (1.30)	76 (98.70)					
		A	150	2 (1.30)	148 (98.70)					
	rs1801133	TT	29	0 (0.00)	29 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
		CC	54	1 (1.90)	53 (98.10)					
		T	107	2 (1.90)	105 (98.10)					
		C	132	3 (2.30)	129 (97.70)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	0 (0.00)	57 (100)	-	0.241*	-	-	-
		TC	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	2 (1.40)	138 (98.60)					
		C	104	3 (2.90)	101 (97.10)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.411*	-	-	-
		GT	58	0 (0.00)	58 (100)					
		GG	93	3 (3.20)	90 (96.80)					
		T	68	0 (0.00)	68 (100)					
		G	151	3 (2.00)	148 (98.00)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	0 (0.00)	11 (100)	-	1.000*	-	-	-
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)					
		CC	83	2 (2.40)	81 (97.60)					
		T	78	1 (1.30)	77 (98.70)					
		C	150	3 (2.00)	147 (98.00)					
	rs13181	CC	19	0 (0.00)	19 (100)	-	1.000*	-	-	-
		AC	72	2 (2.80)	70 (97.20)					
		AA	70	1 (1.40)	69 (98.60)					
		C	91	2 (2.20)	89 (97.80)					
		A	142	3 (2.10)	139 (97.90)					
	rs1799793	GG	77	1 (1.30)	76 (98.70)	-	0.700*	-	-	-
		GA	70	2 (2.90)	68 (97.10)					
		AA	14	0 (0.00)	14 (100)					
		G	147	3 (2.00)	144 (98.00)					
		A	84	2 (2.40)	82 (97.60)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	1.000*	-	-	-
		AG	77	2 (2.60)	75 (97.40)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	3 (2.10)	139 (97.90)					
		A	96	2 (2.10)	94 (97.90)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	0 (0.00)	32 (100)	-	0.306*	-	-	-
		CT	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		CC	57	0 (0.00)	57 (100)					
		T	104	3 (2.90)	101 (97.10)					
		C	129	3 (2.30)	126 (97.70)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	1 (1.90)	52 (98.10)	-	1.000*	-	-	-
		TG	79	2 (2.50)	77 (97.50)					
		GG	29	0 (0.00)	29 (100)					
		T	132	3 (2.30)	129 (97.70)					
		G	108	2 (1.90)	106 (98.10)					

Tabla 72. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Leucopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	3 (2.80)	106 (97.20)	-	0.577*	-	-	-
		AG	49	0 (0.00)	49 (100)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	3 (1.90)	155 (98.10)					
	rs2270860	G	52	0 (0.00)	52 (100)	-	0.551*	-	-	-
		CC	64	2 (3.10)	62 (96.90)					
		CT	80	1 (1.20)	79 (98.80)					
		TT	17	0 (0.00)	17 (100)					
ABCB1	rs1045642	C	144	3 (2.10)	141 (97.90)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	1 (1.00)	96 (99.00)					
		TT	34	0 (0.00)	34 (100)					
		TC	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
	rs1128503	CC	49	1 (2.00)	48 (98.00)	-	0.590*	-	-	-
		T	112	2 (1.80)	110 (98.20)					
		C	127	3 (2.40)	124 (97.60)					
		TT	30	0 (0.00)	30 (100)					
	rs2032582	TC	73	1 (1.40)	72 (98.60)	-	0.294*	-	-	-
		CC	58	2 (3.40)	56 (96.60)					
		T	103	1 (1.00)	102 (99.00)					
		C	131	3 (2.30)	128 (97.70)					
rs2032582	TT	24	0 (0.00)	24 (100)	-	1.000*	-	-	-	
	TG	74	2 (2.70)	72 (97.30)						
	GG	63	1 (1.60)	62 (98.40)						
	T	98	2 (2.00)	96 (98.00)						
		G	137	3 (2.20)	134 (97.80)	-	1.000*	-	-	-

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 73. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de leucopenia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	1.40 (0.17 - 11.16)	0.750
C	C	0.274	1.53 (0.22 - 10.85)	0.670
p-valor modelo = 0.900				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.660				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.64 (0.07 - 6.10)	0.700
T	G	0.167	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.470				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	3.09 (0.44 - 21.52)	0.260
A	T	0.031	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.460				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.55 (0.06 - 5.12)	0.600
C	C	0.065	3.15 (0.27 - 36.94)	0.360
p-valor modelo = 0.560				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
G	C	0.157	13.78 (1.51 - 125.62)	0.021
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.018				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 74. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de leucopenia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	2.67 (0.45 - 15.93)	0.280
C	A	C	0.025	16.38 (1.00 - 267.89)	0.052
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.420					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	0.45 (0.04 - 5.44)	0.530
C	G	C	0.174	2.75 (0.52 - 14.44)	0.230
T	C	G	0.121	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.190					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	0.40 (0.04 - 3.66)	0.420
T	G	C	0.086	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	G	T	0.052	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	T	C	0.016	13.45 (0.83 - 217.74)	0.069
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.420					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	3.07 (0.30 - 31.61)	0.350
C	A	A	0.218	6.28 (0.60 - 65.79)	0.130
T	A	A	0.122	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.340					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 75. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con neutropenia

Gen	SNP	Genotipo	n	Neutropenia		χ^2	p-valor ^a	Cta. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	0.684*	-	-	-
		GT	48	2 (4.20)	46 (95.80)	-	-	-	-	-
		TT	109	3 (2.80)	106 (97.20)	-	-	-	-	-
		G	52	2 (3.80)	50 (96.20)	-	0.658*	-	-	-
	T	157	5 (3.20)	152 (96.80)	-	1.000*	-	-	-	
	rs71647871	GG	154	5 (3.20)	149 (96.80)	-	1.000*	-	-	-
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)	-	-	-	-	-
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	-	-	-	-
G		-	-	-	-	-	-	-	-	
A	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-		
CES1P1	rs7187684	CC	104	3 (2.90)	101 (97.10)	-	0.159*	-	-	-
		TC	53	1 (1.90)	52 (98.10)	-	-	-	-	-
		TT	4	1 (25.00)	3 (75.00)	-	-	-	-	-
		C	157	4 (2.50)	153 (97.50)	-	0.119*	-	-	-
	T	57	2 (3.50)	55 (96.50)	-	1.000*	-	-	-	
	rs11861118	AA	112	3 (2.70)	109 (97.30)	-	0.655*	-	-	-
		AG	47	2 (4.30)	45 (95.70)	-	-	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	-	-	-	-
A		159	5 (3.10)	154 (96.90)	-	1.000*	-	-	-	
G	49	2 (4.10)	47 (95.90)	-	0.640*	-	-	-		
CES2	rs11075646	CC	131	4 (3.10)	127 (96.90)	-	1.000*	-	-	-
		CG	27	1 (3.70)	26 (96.30)	-	-	-	-	-
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)	-	-	-	-	-
		C	158	5 (3.20)	153 (96.80)	-	1.000*	-	-	-
G	30	1 (3.30)	29 (96.70)	-	1.000*	-	-	-		
CDA	rs602950	AA	72	2 (2.80)	70 (97.20)	-	0.700*	-	-	-
		AG	66	3 (4.50)	63 (95.50)	-	-	-	-	-
		GG	23	0 (0.00)	23 (100)	-	-	-	-	-
		A	138	5 (3.60)	133 (96.40)	-	1.000*	-	-	-
	G	89	3 (3.40)	86 (96.60)	-	1.000*	-	-	-	
	rs1048977	CC	84	4 (4.80)	80 (95.20)	-	0.807*	-	-	-
		CT	59	1 (1.70)	58 (98.30)	-	-	-	-	-
		TT	18	0 (0.00)	18 (100)	-	-	-	-	-
C		143	5 (3.50)	138 (96.50)	-	1.000*	-	-	-	
T	77	1 (1.30)	76 (98.70)	-	0.369*	-	-	-		
TYMP	rs11479	TT	2	0 (0.00)	2 (100)	-	-	-	-	-
		CT	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.507*	-	-	-
		CC	140	4 (2.90)	136 (97.10)	-	-	-	-	-
		T	21	1 (4.80)	20 (95.20)	-	0.507*	-	-	-
		C	159	5 (3.10)	154 (96.90)	-	1.000*	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	5 (3.20)	149 (96.80)	-	-	-	-	-
	rs56038477	CC	156	5 (3.20)	151 (96.80)	-	1.000*	-	-	-
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)	-	-	-	-	-
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)	-	-	-	-	-
		C	161	-	-	-	-	-	-	-
	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-	
	rs17376848	TT	148	5 (3.40)	143 (96.60)	-	1.000*	-	-	-
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)	-	-	-	-	-
		CC	0	-	-	-	-	-	-	-
		T	161	-	-	-	-	-	-	-
	C	13	0 (0.00)	13 (100)	-	1.000*	-	-	-	
	rs1801160	GG	148	4 (2.70)	144 (97.30)	-	0.347*	-	-	-
		GA	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	-	-	-	-
		AA	0	-	-	-	-	-	-	-
		G	161	-	-	-	-	-	-	-
A	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	0.347*	-	-	-		

Tabla 75. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Neutropenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.712*	-	-	-
		AG	51	2 (3.90)	49 (96.10)					
		AA	105	3 (2.90)	102 (97.10)					
		G	56	2 (3.60)	54 (96.40)					
		A	156	5 (3.20)	151 (96.80)					
	rs1801158	GG	152	5 (3.30)	147 (96.70)	-	1.000*	-	-	-
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	5 (3.10)	155 (96.90)					
		A	9	0 (0.00)	9 (100)					
	rs2297595	GG	2	0 (0.00)	2 (100)	-	0.605*	-	-	-
		AG	25	1 (4.00)	24 (96.00)					
		AA	134	4 (3.00)	130 (97.00)					
		G	27	1 (3.70)	26 (96.30)					
		A	159	5 (3.10)	154 (96.90)					
	rs1801265	TT	102	2 (2.00)	100 (98.00)	-	0.423*	-	-	-
		TC	48	3 (6.20)	45 (93.80)					
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)					
		T	150	5 (3.30)	145 (96.70)					
		C	59	3 (5.10)	56 (94.90)					
rs12022243	GG	96	2 (2.10)	94 (97.90)	-	0.479*	-	-	-	
	GA	59	3 (5.10)	56 (94.90)						
	AA	6	0 (0.00)	6 (100)						
	G	155	5 (3.20)	150 (96.80)						
	A	65	3 (4.60)	62 (95.40)						
UPB1	rs2070474	CC	22	1 (4.50)	21 (95.50)	-	0.555*	-	-	-
		CG	74	3 (4.10)	71 (95.90)					
		GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)					
		C	96	4 (4.20)	92 (95.80)					
		G	139	4 (2.90)	135 (97.10)					
UMPS	rs1801019	CC	7	1 (14.30)	6 (85.70)	-	0.138*	-	-	-
		GC	42	0 (0.00)	42 (100)					
		GG	112	4 (3.60)	108 (96.40)					
		C	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
		G	154	4 (2.60)	150 (97.40)					
	rs2279199	CC	41	2 (4.90)	39 (95.10)	-	0.299*	-	-	-
		TC	79	1 (1.30)	78 (98.70)					
		TT	41	2 (4.90)	39 (95.10)					
		C	120	3 (2.50)	117 (97.50)					
		T	120	3 (2.50)	117 (97.50)					
	rs4678145	CC	0	-	-	-	0.595*	-	-	-
		GC	39	2 (5.10)	37 (94.90)					
		GG	122	3 (2.50)	119 (97.50)					
C		39	2 (5.10)	37 (94.90)						
		G	161	-	-	-	-	-	-	
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	2 (2.80)	70 (97.20)	-	0.676*	-	-	-
		TC	69	2 (2.90)	67 (97.10)					
		TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)					
		C	141	4 (2.80)	137 (97.20)					
		T	89	3 (3.40)	86 (96.60)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	2 (2.20)	89 (97.80)	-	0.380*	-	-	-
		AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		GG	16	1 (6.20)	15 (93.80)					
		A	145	4 (2.80)	141 (97.20)					
	rs699517	G	70	3 (4.30)	67 (95.70)	-	0.653*	-	-	-
		CC	66	1 (1.50)	65 (98.50)	-	0.602*	-	-	-
		CT	67	3 (4.50)	64 (95.50)					
		TT	28	1 (3.60)	27 (96.40)					
C	133	4 (3.00)	129 (97.00)							
		T	95	4 (4.20)	91 (95.80)	-	0.649*	-	-	

Tabla 75. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Neutropenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	0 (0.00)	29 (100)	-	0.844*	-	-	-
		GA	71	3 (4.20)	68 (95.80)					
		AA	61	2 (3.30)	59 (96.70)					
		G	100	3 (3.00)	97 (97.00)					
		A	132	5 (3.80)	127 (96.20)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	2 (18.20)	9 (81.80)	-	0.057*	AA	1.00	-
		AC	66	1 (1.50)	65 (98.50)					
		AA	84	2 (2.40)	82 (97.60)					
		C	77	3 (3.90)	74 (96.10)					
		A	150	3 (2.00)	147 (98.00)					
<i>MTHFR</i>	rs1801133	TT	29	1 (3.40)	28 (96.60)	-	1.000*	-	-	-
		CT	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
		CC	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		T	107	3 (2.80)	104 (97.20)					
		C	132	4 (3.00)	128 (97.00)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	3 (5.30)	54 (94.70)	-	0.320*	-	-	-
		TC	83	1 (1.20)	82 (98.80)					
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)					
		T	140	4 (2.90)	136 (97.10)					
		C	104	2 (1.90)	102 (98.10)					
	rs3212986	TT	10	0 (0.00)	10 (100)	-	0.218*	-	-	-
		GT	58	0 (0.00)	58 (100)					
		GG	93	5 (5.40)	88 (94.60)					
		T	68	0 (0.00)	68 (100)					
		G	151	5 (3.30)	146 (96.70)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.324*	-	-	-
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)					
		CC	83	3 (3.60)	80 (96.40)					
		T	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
		C	150	4 (2.70)	146 (97.30)					
	rs13181	CC	19	1 (5.30)	18 (94.70)	-	0.526*	-	-	-
		AC	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		AA	70	1 (1.40)	69 (98.60)					
		C	91	4 (4.40)	87 (95.60)					
		A	142	4 (2.80)	138 (97.20)					
	rs1799793	GG	77	1 (1.30)	76 (98.70)	-	0.205*	-	-	-
		GA	70	3 (4.30)	67 (95.70)					
		AA	14	1 (7.10)	13 (92.90)					
G		147	4 (2.70)	143 (97.30)						
A		84	4 (4.80)	80 (95.20)						
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	0.426*	-	-	-
		AG	77	4 (5.20)	73 (94.80)					
		AA	19	0 (0.00)	19 (100)					
		G	142	5 (3.50)	137 (96.50)					
		A	96	4 (4.20)	92 (95.80)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.845*	-	-	-
		CT	72	3 (4.20)	69 (95.80)					
		CC	57	1 (1.80)	56 (98.20)					
		T	104	4 (3.80)	100 (96.20)					
		C	129	4 (3.10)	125 (96.90)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	2 (3.80)	51 (96.20)	-	0.711*	-	-	-
		TG	79	3 (3.80)	76 (96.20)					
		GG	29	0 (0.00)	29 (100)					
		T	132	5 (3.80)	127 (96.20)					
		G	108	3 (2.80)	105 (97.20)					

Tabla 75. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Neutropenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	3 (2.80)	106 (97.20)	-	0.678*	-	-	-
		AG	49	2 (4.10)	47 (95.90)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	5 (3.20)	153 (96.80)					
	rs2270860	G	52	2 (3.80)	50 (96.20)	-	0.658*	-	-	-
		CC	64	3 (4.70)	61 (95.30)					
		CT	80	2 (2.50)	78 (97.50)					
		TT	17	0 (0.00)	17 (100)					
ABCB1	rs1045642	C	144	5 (3.50)	139 (96.50)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	2 (2.10)	95 (97.90)					
		TT	34	3 (8.80)	31 (91.20)					
		TC	78	2 (2.60)	76 (97.40)					
	rs1128503	CC	49	0 (0.00)	49 (100)	-	0.079*	-	-	-
		T	112	5 (4.50)	107 (95.50)					
		C	127	2 (1.60)	125 (98.40)					
		TT	30	2 (6.70)	28 (93.30)					
	rs2032582	TC	73	2 (2.70)	71 (97.30)	-	0.421*	-	-	-
		CC	58	1 (1.70)	57 (98.30)					
		T	103	4 (3.90)	99 (96.10)					
		C	131	3 (2.30)	128 (97.70)					
rs2032582	TT	24	2 (8.30)	22 (91.70)	-	0.102*	-	-	-	
	TG	74	3 (4.10)	71 (95.90)						
	GG	63	0 (0.00)	63 (100)						
	T	98	5 (5.10)	93 (94.90)						
	G	137	3 (2.20)	134 (97.80)	-	0.160*	-	-	-	

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 76. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de neutropenia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.28 (0.03 - 2.69)	0.270
C	C	0.274	2.07 (0.54 - 7.91)	0.290
p-valor modelo = 0.140				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.570				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	G	0.167	0.93 (0.18 - 4.89)	0.930
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.220				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	1.58 (0.28 - 8.82)	0.600
A	T	0.031	3.21 (0.45 - 23.16)	0.250
p-valor modelo = 0.570				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	1.35 (0.31 - 5.96)	0.690
C	C	0.065	5.15 (0.77 - 34.20)	0.092
p-valor modelo = 0.280				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
G	C	0.157	1.59 (0.35 - 7.20)	0.550
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.110				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 77. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de neutropenia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	0.90 (0.23 - 3.59)	0.890
C	A	C	0.025	4.84 (0.46 - 51.10)	0.190
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.740					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.21 (0.23 - 6.55)	0.820
C	G	C	0.174	1.37 (0.25 - 7.65)	0.720
T	C	G	0.121	2.47 (0.31 - 19.90)	0.400
p-valor modelo = 0.860					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	4.76 (0.91 - 24.81)	0.066
T	G	C	0.086	2.46 (0.20 - 30.18)	0.480
C	G	T	0.052	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	T	C	0.016	28.70 (1.42 - 579.23)	0.030
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.260					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	1.89 (0.45 - 7.91)	0.380
C	A	A	0.218	1.20 (0.19 - 7.49)	0.850
T	A	A	0.122	1.04 (0.11 - 9.72)	0.970
*	*	*	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.910					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 78. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con trombocitopenia

Gen	SNP	Genotipo	n	Trombocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%					
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)										
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina															
CES1	rs2244613	GG	4	0 (0.00)	4 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		GT	48	0 (0.00)	48 (100)										
		TT	109	2 (1.80)	107 (98.20)										
		G	52	0 (0.00)	52 (100)										
	rs71647871	T	157	2 (1.30)	155 (98.70)	-	1.000*	-	-	-					
		GG	154	2 (1.30)	152 (98.70)										
		GA	7	0 (0.00)	7 (100)										
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)										
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-					
		A	7	0 (0.00)	7 (100)										
		CC	104	1 (1.00)	103 (99.00)						-	1.000*	-	-	-
		TC	53	1 (1.90)	52 (98.10)										
	TT	4	0 (0.00)	4 (100)											
	C	157	2 (1.30)	155 (98.70)											
	rs11861118	T	57	1 (1.80)	56 (98.20)	-	1.000*	-	-	-					
		AA	112	2 (1.80)	110 (98.20)										
AG		47	0 (0.00)	47 (100)											
GG		2	0 (0.00)	2 (100)											
CES2	rs11075646	A	159	2 (1.30)	157 (98.70)	-	1.000*	-	-	-					
		G	49	0 (0.00)	49 (100)										
		CC	131	2 (1.50)	129 (98.50)						-	1.000*	-	-	-
		CG	27	0 (0.00)	27 (100)										
	GG	3	0 (0.00)	3 (100)											
	C	158	2 (1.30)	156 (98.70)											
	CDA	rs602950	G	30	0 (0.00)	30 (100)	-	1.000*	-	-	-				
			AA	72	0 (0.00)	72 (100)									
AG			66	2 (3.00)	64 (97.00)										
GG			23	0 (0.00)	23 (100)										
rs1048977		A	138	2 (1.40)	136 (98.60)	-	0.432*	-	-	-					
		G	89	2 (2.20)	87 (97.80)										
		CC	84	2 (2.40)	82 (97.60)						-	0.615*	-	-	-
		CT	59	0 (0.00)	59 (100)										
TT	18	0 (0.00)	18 (100)												
C	143	2 (1.40)	141 (98.60)												
TYMP	rs11479	T	77	0 (0.00)	77 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	2	0 (0.00)	2 (100)										
		CT	19	0 (0.00)	19 (100)										
		CC	140	2 (1.40)	138 (98.60)										
		T	21	0 (0.00)	21 (100)										
C	159	2 (1.30)	157 (98.70)	-	1.000*	-	-	-							
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina															
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	0 (0.00)	7 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		No portador	154	2 (1.30)	152 (98.70)										
	rs56038477	CC	156	2 (1.30)	154 (98.70)	-	1.000*	-	-	-					
		CT	5	0 (0.00)	5 (100)										
		TT	0	0 (0.00)	(0.00)										
		C	161	-	-										
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	148	2 (1.40)	146 (98.60)										
		TC	13	0 (0.00)	13 (100)										
		CC	0	-	-										
	rs1801160	T	161	-	-	-	-	-	-	-					
		C	13	0 (0.00)	13 (100)										
		GG	148	2 (1.40)	146 (98.60)										
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)										
	rs1801160	AA	0	-	-	-	1.000*	-	-	-					
		G	161	-	-										
A		13	0 (0.00)	13 (100)											

Tabla 78. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Trombocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado ≥ 3 n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	0 (0.00)	5 (100)	-	0.160*	-	-	-
		AG	51	2 (3.90)	49 (96.10)					
		AA	105	0 (0.00)	105 (100)					
		G	56	2 (3.60)	54 (96.40)					
		A	156	2 (1.30)	154 (98.70)					
	rs1801158	GG	152	2 (1.30)	150 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		GA	8	0 (0.00)	8 (100)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	2 (1.20)	158 (98.80)					
	rs2297595	A	9	0 (0.00)	9 (100)	-	1.000*	-	-	-
		GG	2	0 (0.00)	2 (100)					
		AG	25	0 (0.00)	25 (100)					
		AA	134	2 (1.50)	132 (98.50)					
		G	27	0 (0.00)	27 (100)					
	rs1801265	A	159	2 (1.30)	157 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		TT	102	2 (2.00)	100 (98.00)					
		TC	48	0 (0.00)	48 (100)					
		CC	11	0 (0.00)	11 (100)					
		T	150	2 (1.30)	148 (98.70)					
	rs12022243	C	59	0 (0.00)	59 (100)	-	0.532*	-	-	-
GG		96	0 (0.00)	96 (100)						
GA		59	2 (3.40)	57 (96.60)						
AA		6	0 (0.00)	6 (100)						
G		155	2 (1.30)	153 (98.70)						
UPB1	rs2070474	A	65	2 (3.10)	63 (96.90)	-	0.161*	-	-	-
		CC	22	0 (0.00)	22 (100)					
		CG	74	1 (1.40)	73 (98.60)					
		GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)					
		C	96	1 (1.00)	95 (99.00)					
UMPS	rs1801019	G	139	2 (1.40)	137 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		CC	7	0 (0.00)	7 (100)					
		GC	42	1 (2.40)	41 (97.60)					
		GG	112	1 (0.90)	111 (99.10)					
		C	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
	rs2279199	G	154	2 (1.30)	152 (98.70)	-	1.000*	-	-	-
		CC	41	1 (2.40)	40 (97.60)					
		TC	79	1 (1.30)	78 (98.70)					
		TT	41	0 (0.00)	41 (100)					
		C	120	2 (1.70)	118 (98.30)					
	rs4678145	T	120	1 (0.80)	119 (99.20)	-	0.445*	-	-	-
		CC	0	-	-					
		GC	39	1 (2.60)	38 (97.40)					
GG		122	1 (0.80)	121 (99.20)						
TYMS	rs2853741	C	39	1 (2.60)	38 (97.40)	-	0.426*	-	-	-
		T	89	2 (2.20)	87 (97.80)					
		CC	72	0 (0.00)	72 (100)					
		TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
		TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	C	141	1 (0.70)	140 (99.30)	-	0.233*	-	-	-
		T	89	2 (2.20)	87 (97.80)					
		CC	72	0 (0.00)	72 (100)					
		TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
		TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)					
	rs699517	C	141	1 (0.70)	140 (99.30)	-	0.502*	-	-	-
		T	89	2 (2.20)	87 (97.80)					
		AA	91	0 (0.00)	91 (100)					
		AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
rs2790	GG	16	0 (0.00)	16 (100)	-	0.187*	-	-	-	
	A	145	2 (1.40)	143 (98.60)						
	G	70	2 (2.90)	68 (97.10)						
	CC	66	0 (0.00)	66 (100)						
	CT	67	2 (3.00)	65 (97.00)						
	TT	28	0 (0.00)	28 (100)						
	C	133	2 (1.50)	131 (98.50)						
T	95	2 (2.10)	93 (97.90)							
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	0 (0.00)	72 (100)	-	0.121*	-	-	-
		TC	69	1 (1.40)	68 (98.60)					
		TT	20	1 (5.00)	19 (95.00)					
		C	141	1 (0.70)	140 (99.30)					
		T	89	2 (2.20)	87 (97.80)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	0 (0.00)	91 (100)	-	0.187*	-	-	-
		AG	54	2 (3.70)	52 (96.30)					
		GG	16	0 (0.00)	16 (100)					
		A	145	2 (1.40)	143 (98.60)					
		G	70	2 (2.90)	68 (97.10)					
	rs699517	CC	66	0 (0.00)	66 (100)	-	0.656*	-	-	-
		CT	67	2 (3.00)	65 (97.00)					
		TT	28	0 (0.00)	28 (100)					
		C	133	2 (1.50)	131 (98.50)					
T	95	2 (2.10)	93 (97.90)	-	0.513*	-	-	-		

Tabla 78. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Trombocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%					
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)										
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina															
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	0 (0.00)	29 (100)	-	0.310*	-	-	-					
		GA	71	0 (0.00)	71 (100)										
		AA	61	2 (3.30)	59 (96.70)										
		G	100	0 (0.00)	100 (100)										
		A	132	2 (1.50)	130 (98.50)										
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	1 (9.10)	10 (90.90)	-	0.060*	-	-	-					
		AC	66	1 (1.50)	65 (98.50)										
		AA	84	0 (0.00)	84 (100)										
		C	77	2 (2.60)	75 (97.40)										
	rs1801133	A	150	1 (0.70)	149 (99.30)	-	0.132*	-	-	-					
		TT	29	0 (0.00)	29 (100)										
		CT	78	1 (1.30)	77 (98.70)										
		CC	54	1 (1.90)	53 (98.10)										
		T	107	1 (0.90)	106 (99.10)										
		C	132	2 (1.50)	130 (98.50)										
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	1 (1.80)	56 (98.20)	-	0.109*	-	-	-					
		TC	83	0 (0.00)	83 (100)										
		CC	21	1 (4.80)	20 (95.20)										
		T	140	1 (0.70)	139 (99.30)										
	rs3212986	C	104	1 (1.00)	103 (99.00)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	10	0 (0.00)	10 (100)										
		GT	58	0 (0.00)	58 (100)										
		GG	93	2 (2.20)	91 (97.80)										
<i>ERCC2</i>	rs1799787	T	68	0 (0.00)	68 (100)	-	0.509*	-	-	-					
		G	151	2 (1.30)	149 (98.70)										
		TT	11	1 (9.10)	10 (90.90)						-	0.061*	-	-	-
		CT	67	1 (1.50)	66 (98.50)										
		CC	83	0 (0.00)	83 (100)										
	T	78	2 (2.60)	76 (97.40)											
	rs13181	C	150	1 (0.70)	149 (99.30)	-	0.132*	-	-	-					
		CC	19	2 (10.50)	17 (89.50)										
		AC	72	0 (0.00)	72 (100)										
		AA	70	0 (0.00)	70 (100)										
		C	91	2 (2.20)	89 (97.80)										
		A	142	0 (0.00)	142 (100)										
	rs1799793	GG	77	0 (0.00)	77 (100)	-	0.013*	-	-	-					
		GA	70	0 (0.00)	70 (100)										
AA		14	2 (14.30)	12 (85.70)											
G		147	0 (0.00)	147 (100)											
A		84	2 (2.40)	82 (97.60)											
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	1 (1.50)	64 (98.50)	-	0.109*	-	-	-					
		AG	77	0 (0.00)	77 (100)										
		AA	19	1 (5.30)	18 (94.70)										
		G	142	1 (0.70)	141 (99.30)										
		A	96	1 (1.00)	95 (99.00)										
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	1 (3.10)	31 (96.90)	-	0.304*	-	-	-					
		CT	72	0 (0.00)	72 (100)										
		CC	57	1 (1.80)	56 (98.20)										
		T	104	1 (1.00)	103 (99.00)										
		C	129	1 (0.80)	128 (99.20)										
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)															
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	0 (0.00)	53 (100)	-	0.674*	-	-	-					
		TG	79	2 (2.50)	77 (97.50)										
		GG	29	0 (0.00)	29 (100)										
		T	132	2 (1.50)	130 (98.50)										
		G	108	2 (1.90)	106 (98.10)										

Tabla 78. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Trombocitopenia		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	1 (0.90)	108 (99.10)	-	0.543*	-	-	-
		AG	49	1 (2.00)	48 (98.00)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
		A	158	2 (1.30)	156 (98.70)					
	rs2270860	G	52	1 (1.90)	51 (98.10)	-	0.543*	-	-	-
		CC	64	1 (1.60)	63 (98.40)					
		CT	80	1 (1.20)	79 (98.80)					
		TT	17	0 (0.00)	17 (100)					
ABCB1	rs1045642	C	144	2 (1.40)	142 (98.60)	-	1.000*	-	-	-
		T	97	1 (1.00)	96 (99.00)					
		TT	34	1 (2.90)	33 (97.10)					
		TC	78	1 (1.30)	77 (98.70)					
		CC	49	0 (0.00)	49 (100)					
	rs1128503	T	112	2 (1.80)	110 (98.20)	-	0.470*	-	-	-
		C	127	1 (0.80)	126 (99.20)					
		TT	30	1 (3.30)	29 (96.70)					
		TC	73	1 (1.40)	72 (98.60)					
		CC	58	0 (0.00)	58 (100)					
	rs2032582	T	103	2 (1.90)	101 (98.10)	-	0.467*	-	-	-
		C	131	1 (0.80)	130 (99.20)					
TT		24	1 (4.20)	23 (95.80)						
TG		74	0 (0.00)	74 (100)						
GG		63	1 (1.60)	62 (98.40)						
	T	98	1 (1.00)	97 (99.00)	-	0.138*	-	-	-	
	G	137	1 (0.70)	136 (99.30)						

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 79. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la aparición de trombocitopenia severa

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	C	0.274	5.02 (0.50 - 49.98)	0.170
p-valor modelo = 0.064				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.720				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	G	0.167	1.29 (0.11 - 14.51)	0.840
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.620				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
A	T	0.031	5.53 (0.67 - 45.71)	0.110
p-valor modelo = 0.200				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	Inf (Inf - Inf)	<0.001
C	C	0.065	Inf (Inf - Inf)	<0.001
p-valor modelo = 0.012				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
G	C	0.157	4.54 (0.47 - 43.74)	0.190
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.270				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 80. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la aparición de trombocitopenia severa

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.78 (0.26 - 12.10)	0.560
C	A	C	0.025	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
T	A	A	0.019	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.940					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	Inf (Inf - Inf)	<0.001
C	G	C	0.174	Inf (Inf - Inf)	<0.001
T	C	G	0.121	Inf (Inf - Inf)	<0.001
p-valor modelo = 0.240					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	Inf (Inf - Inf)	<0.001
T	G	C	0.086	Inf (Inf - Inf)	<0.001
C	G	T	0.052	Inf (Inf - Inf)	<0.001
T	T	C	0.016	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
C	T	T	0.010	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.012	25.61 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.480					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	Inf (Inf - Inf)	<0.001
C	A	A	0.218	Inf (Inf - Inf)	<0.001
T	A	A	0.122	935748.87 (-Inf - Inf)	1.000
*	*	*	0.011	Inf (Inf - Inf)	<0.001
p-valor modelo = 0.200					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

5.6.4 Modificación del tratamiento

5.6.4.1 Retraso del tratamiento

En el análisis bivariante, se halló asociación significativa entre el retraso del tratamiento basado en capecitabina y SNPs en genes relacionados con el metabolismo (*DPYD*), PD (*MTHFR*) y transporte (*ABCB1*) de capecitabina/5-FU. En específico, los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs2297595-G ($p = 0.049$; OR = 2.29; IC95% = 0.99 - 5.45, para AA vs. G), del alelo *DPYD* rs1801265-C ($p = 0.044$; OR = 1.94; IC95% = 1.01 - 3.75, para TT vs. C), el alelo *MTHFR* rs1801133-C ($p = 0.029$; OR = 2.70; IC95% = 1.12 - 7.22, para TT vs. C), y el genotipo *ABCB1* rs2032582-TT ($p = 0.029$; OR = 2.64; IC95% = 1.09 - 6.69, para G vs. TT), presentaron una mayor probabilidad de retraso en el tratamiento antineoplásico debido a la toxicidad. El análisis bivariante de asociación entre el retraso del tratamiento y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 81**.

En el análisis multivariante las variables que permanecieron asociadas con el retraso del tratamiento basado en capecitabina fueron el alelo C del SNP *DPYD* rs1801265 ($p = 0.042$; OR = 2.83; IC95% 1.02 - 4.02, para TT vs. C), el alelo C del SNP *MTHFR* rs1801133 ($p = 0.025$; OR = 2.02; IC95% 1.19 - 8.14, para TT vs. C), y una menor edad al diagnóstico de CCR ($p = 0.015$; OR = 0.96; IC95% 0.93 - 0.99). Estas asociaciones permanecieron significativas después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación del retraso del tratamiento antineoplásico con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 82**.

En el análisis de haplotipos se observó que los haplotipos *SLC22A7*-** (rs2270860-rs4149178) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para CA vs. **) (**Tabla 83**) y, *ABCB1*-TTC/CTT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) ($p < 0.001$; OR = Inf; IC95% = Inf - Inf, para CGC vs. TTC/CTT) (**Tabla 84**) se asociaron de forma significativa con el retraso del tratamiento antineoplásico con capecitabina. No obstante, el valor de OR de los haplotipos respecto al retraso del tratamiento no pudo calcularse por la ausencia de casos en este grupo, dando lugar a una estimación de OR infinita y un intervalo de confianza indeterminado (Inf - Inf). Esto resalta la necesidad de interpretar con precaución estos resultados. No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con el retraso del tratamiento de capecitabina. El análisis de asociación entre el retraso del tratamiento y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 83-84**.

5.6.4.2 Reducción de dosis

Se halló asociación significativa entre la reducción de dosis de capecitabina y SNPs en genes relacionados con el metabolismo (*DPYD*) y la PD (*XRCC3*) de capecitabina. Concretamente, los pacientes portadores del genotipo *DPYD* rs1801159-GG ($p = 0.043$; OR = 8.48; IC95% = 1.21 - 169.19, para A vs. GG), del genotipo *DPYD* rs2297595-AG ($p = 0.004$; OR = 3.78; IC95% = 1.58 - 9.43, para AA vs. AG), del alelo *DPYD* rs2297595-G ($p = 0.001$; OR = 3.67; IC95% = 1.57 - 8.84, para AA vs. G), del genotipo *DPYD* rs1801265-TC ($p = 0.041$; OR = 2.31; IC95% = 1.13 - 4.74, para TT vs. TC), y del genotipo *XRCC3* rs861539-CC ($p = 0.040$; OR = 2.02; IC95% = 1.02 - 3.98, para T vs. CC), presentaron una mayor probabilidad de experimentar reducciones de dosis de capecitabina durante el tratamiento debido a toxicidad. Se observó una tendencia de asociación entre la ocurrencia de reducción de dosis de capecitabina con un SNP en un gen relacionado con el transporte (*ABCB1*) de capecitabina/5-FU. Los pacientes portadores del alelo *ABCB1* rs1128503-T presentaron una tendencia de asociación con la reducción de la dosis inicialmente pauta de capecitabina durante el tratamiento ($p = 0.057$; OR = 1.99; IC95% = 0.98 - 4.20, para CC vs. T). El análisis bivariante de asociación entre la reducción de dosis del tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 85**.

En el análisis multivariante se encontró que las variables alelo T del SNP *ABCB1* rs1128503 ($p = 0.034$; OR = 2.34; IC95% 1.08 - 5.35, para CC vs. T), genotipo GG del SNP *DPYD* rs1801159 ($p = 0.035$; OR = 11.87; IC95% 1.54 - 247.73, para A vs. GG) y, alelo G del SNP *DPYD* rs2297595 ($p = 0.008$; OR = 3.26; IC95% 1.35 - 8.10, para AA vs. G) se asociaron de forma significativa con la reducción de dosis inicial de capecitabina. A su vez, se halló tendencia de asociación entre la reducción de dosis y el genotipo CC del SNP *XRCC3* rs861539 ($p = 0.052$; OR = 2.05; IC95% 0.99 - 4.27, para T vs. CC). Tras la aplicación de la corrección para comparaciones múltiples sólo las asociaciones de los SNPs *DPYD* rs1801159 y *DPYD* rs2297595 permanecieron significativas. El análisis multivariante de asociación de la reducción de dosis de capecitabina con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 86**.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores del haplotipo *ABCB1*-CGT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) presentaron un mayor riesgo de reducción de la dosis de capecitabina ($p = 0.005$; OR = 5.07; IC95% = 1.64 - 15.66, para CGC vs. CGT) (**Tabla 88**). No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la reducción de dosis de capecitabina. El análisis de asociación entre la reducción de dosis y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 87-88**.

5.6.4.3 Suspensión del tratamiento

En el análisis bivariante, se encontró asociación significativa entre la suspensión del tratamiento basado en capecitabina y SNPs en genes relacionados con la bioactivación (*CES1P1* y *CDA*), metabolismo (*DPYD*) y la PD (*TYMS/ENOSF1* y *ERCC1*) de capecitabina. En específico, se observó que los pacientes portadores del genotipo *CES1P1* rs7187684-TT ($p = 0.024$; OR = 10.56; IC95% = 1.28 - 219.19, para CC vs. TT), del alelo *CES1P1* rs7187684-T ($p = 0.044$; OR = 2.05; IC95% = 1.01 - 4.19, para CC vs. T), del genotipo *CDA* rs1048977-CC ($p = 0.032$; OR = 2.17; IC95% = 1.07 - 4.57, para T vs. CC), del genotipo *DPYD* rs2297595-AG ($p < 0.001$; OR = 4.60; IC95% = 1.90 - 11.46, para AA vs. AG), del alelo *DPYD* rs2297595-G ($p < 0.001$; OR = 4.52; IC95% = 1.91 - 10.93, para AA vs. G), del genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-CC ($p = 0.012$; OR = 2.43; IC95% = 1.20 - 5.00, para T vs. CC), y del genotipo *ERCC1* rs3212986-GG ($p = 0.045$; OR = 2.11; IC95% = 1.02 - 4.56, para T vs. GG) presentaron una mayor probabilidad de suspender el tratamiento basado en capecitabina debido a toxicidad. A su vez, el SNP *DPYD* rs1801160 también se asoció de forma significativa con la variable suspensión al tratamiento ($p = 0.020$). Por otro lado, el genotipo *TYMS/ENOSF1* rs699517-CT se asoció de forma significativa con un menor riesgo de suspensión del tratamiento basado en capecitabina ($p = 0.042$; OR = 0.39; IC95% = 0.17 - 0.85, para CC vs. CT). Se observó una tendencia de asociación entre la ocurrencia de reducción de dosis de capecitabina con un SNPs en un gen relacionado con la PD (*XRCC3*) de capecitabina/5-FU. Los portadores del genotipo *XRCC3* rs861539-TT presentaron una tendencia de mayor probabilidad de suspender el tratamiento de capecitabina debido a toxicidad ($p = 0.059$; OR = 2.16; IC95% = 0.94 - 4.86, para C vs. TT). El análisis bivariante de asociación entre la suspensión del tratamiento basado en capecitabina y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 89**.

En el análisis multivariante las variables asociadas con la suspensión del tratamiento fueron el tratamiento adyuvante con capecitabina en monoterapia ($p < 0.001$; OR = 4.16; IC95% 1.87 - 9.93), el genotipo CC del SNP *CDA* rs1048977 ($p = 0.017$; OR = 2.63; IC95% 1.20 - 6.04, para T vs. CC) y, el alelo G del SNP *DPYD* rs2297595 ($p < 0.001$; OR = 6.96; IC95% 2.65 - 19.59, para AA vs. G). Estas asociaciones permanecieron significativas después de la aplicación de corrección para comparaciones múltiples. El análisis multivariante de asociación de la suspensión de tratamiento de capecitabina por toxicidad severa con las variables sociodemográficas-clínicas y los SNPs estudiados se expone en la **Tabla 90**.

En el análisis de haplotipos se observó que los pacientes portadores de los haplotipos *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) ($p = 0.043$; OR = 0.48; IC95% = 0.24 - 0.97, para GT vs. TC) (**Tabla 91**) y *TYMS/ENOF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) ($p = 0.041$; OR = 0.49; IC95% = 0.24 - 0.96, para

CAC vs. TGT) (**Tabla 92**) presentaron un menor riesgo de suspender la terapia de capecitabina. No se halló una asociación significativa entre el resto de los haplotipos estudiados con la suspensión del tratamiento. Se observó una tendencia de asociación entre el haplotipo *CES1P1*-GT (rs11861118-rs7187684) y la suspensión del tratamiento basado en capecitabina ($p = 0.050$; OR = 2.08; IC95% = 1.01 - 4.31, para AC vs. GT). El análisis de asociación entre la suspensión de capecitabina y los haplotipos estudiados se expone en las **Tablas 91-92**.

Tabla 81. Análisis bivalente de asociación de los SNPs con retraso del tratamiento

Gen	SNP	Genotipo	n	Retraso del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
CES1	rs2244613	GG	4	1 (25.00)	3 (75.00)	-	0.855*	-	-	-
		GT	48	20 (41.70)	28 (58.30)					
		TT	109	47 (43.10)	62 (56.90)					
		G	52	21 (40.40)	31 (59.60)					
	rs71647871	T	157	67 (42.70)	90 (57.30)	-	0.638*	-	-	-
		GG	154	64 (41.60)	90 (58.40)					
		GA	7	4 (57.10)	3 (42.90)					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-
		A	7	4 (57.10)	3 (42.90)					
		CC	104	46 (44.20)	58 (55.80)					
		TC	53	20 (37.70)	33 (62.30)					
	rs11861118	TT	4	2 (50.00)	2 (50.00)	-	0.652*	-	-	-
		C	157	66 (42.00)	91 (58.00)					
		T	57	22 (38.60)	35 (61.40)					
		AA	112	50 (44.60)	62 (55.40)					
CES2	rs11075646	AG	47	17 (36.20)	30 (63.80)	-	0.562*	-	-	-
		GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)					
		A	159	67 (42.10)	92 (57.90)					
		G	49	18 (36.70)	31 (63.30)					
	rs602950	CC	131	53 (40.50)	78 (59.50)	-	0.550*	-	-	-
		CG	27	13 (48.10)	14 (51.90)					
		GG	3	2 (66.70)	1 (33.30)					
		C	158	66 (41.80)	92 (58.20)					
CDA	rs1048977	G	30	15 (50.00)	15 (50.00)	0.910	0.339	-	-	-
		AA	72	29 (40.30)	43 (59.70)					
		AG	66	30 (45.50)	36 (54.50)					
		GG	23	9 (39.10)	14 (60.90)					
	rs11479	A	138	59 (42.80)	79 (57.20)	0.484	0.784	-	-	-
		G	89	39 (43.80)	50 (56.20)					
		CC	84	39 (46.40)	45 (53.60)					
		CT	59	22 (37.30)	37 (62.70)					
TYMP	rs1048977	TT	18	7 (38.90)	11 (61.10)	1.279	0.527	-	-	-
		C	143	61 (42.70)	82 (57.30)					
		T	77	29 (37.70)	48 (62.30)					
		TT	2	1 (50.00)	1 (50.00)					
	rs11479	CT	19	6 (31.60)	13 (68.40)	-	0.669*	-	-	-
		CC	140	61 (43.60)	79 (56.40)					
		T	21	7 (33.30)	14 (66.70)					
		C	159	67 (42.10)	92 (57.90)					
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	2 (28.60)	5 (71.40)	-	0.699*	-	-	-
		No portador	154	66 (42.90)	88 (57.10)					
	rs56038477	CC	156	67 (42.90)	89 (57.10)	-	0.397*	-	-	-
		CT	5	1 (20.00)	4 (80.00)					
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
		C	161	-	-					
	rs17376848	T	5	1 (20.00)	4 (80.00)	-	0.397*	-	-	-
		TT	148	62 (41.90)	86 (58.10)					
		TC	13	6 (46.20)	7 (53.80)					
		CC	0	-	-					
	rs1801160	T	161	-	-	0.088	0.765	-	-	-
		C	13	6 (46.20)	7 (53.80)					
		GG	148	62 (41.90)	86 (58.10)					
		GA	13	6 (46.20)	7 (53.80)					
	rs1801160	AA	0	-	-	0.088	0.765	-	-	-
		G	161	-	-					
GG		148	62 (41.90)	86 (58.10)						
A		13	6 (46.20)	7 (53.80)						

Tabla 81. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Retraso del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	4 (80.00)	1 (20.00)	-	0.275*	-	-	-
		AG	51	21 (41.20)	30 (58.80)					
		AA	105	43 (41.00)	62 (59.00)					
		G	56	25 (44.60)	31 (55.40)					
		A	156	64 (41.00)	92 (59.00)					
	rs1801158	GG	152	64 (42.10)	88 (57.90)	-	0.840*	-	-	-
		GA	8	4 (50.00)	4 (50.00)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	68 (42.50)	92 (57.50)					
	rs2297595	A	9	4 (44.40)	5 (55.60)	-	1.000*	-	-	-
		GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	0.095*	-	-	-
		AG	25	15 (60.00)	10 (40.00)					
		AA	134	32 (38.80)	82 (61.20)					
	G	27	16 (59.30)	11 (40.70)						
	rs1801265	A	159	67 (42.10)	92 (57.90)	-	1.000*	-	-	-
		TT	102	37 (36.30)	65 (63.70)	-	0.068*	-	-	-
		TC	48	27 (56.20)	21 (43.80)					
		CC	11	4 (36.40)	7 (63.60)					
		T	150	4 (42.70)	7 (57.30)					
	C	59	31 (52.50)	28 (47.50)						
rs12022243	G	155	67 (43.20)	88 (56.80)	-	0.402*	-	-	-	
	GA	59	26 (44.10)	33 (55.90)						
	AA	6	1 (16.70)	5 (83.30)						
	A	65	27 (41.50)	38 (58.50)						
	C	96	42 (43.80)	54 (56.20)						
UPB1	rs2070474	CC	22	9 (40.90)	13 (59.10)	0.317	0.853	-	-	-
		CG	74	33 (44.60)	41 (55.40)					
		GG	65	26 (40.00)	39 (60.00)					
		C	96	42 (43.80)	54 (56.20)					
		G	139	59 (42.40)	80 (57.60)					
UMPS	rs1801019	CC	7	4 (57.10)	3 (42.90)	-	0.536*	-	-	-
		GC	42	19 (45.20)	23 (54.80)					
		GG	112	45 (40.20)	67 (59.80)					
		C	49	23 (46.90)	26 (53.10)					
		G	154	64 (41.60)	90 (58.40)					
	rs2279199	CC	41	20 (48.80)	21 (51.20)	1.263	0.531	-	-	-
		TC	79	33 (41.80)	46 (58.20)					
		TT	41	15 (36.60)	26 (63.40)					
		C	120	53 (44.20)	67 (55.80)					
		T	120	48 (40.00)	72 (60.00)					
	rs4678145	CC	0	-	-	0.847	0.357	-	-	-
		GC	39	14 (35.90)	25 (64.10)					
		GG	122	54 (44.30)	68 (55.70)					
C		39	14 (35.90)	25 (64.10)						
G	161	-	-	-	-	-	-	-		
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	30 (41.70)	42 (58.30)	0.073	0.964	-	-	-
		TC	69	29 (42.00)	40 (58.00)					
		TT	20	9 (45.00)	11 (55.00)					
		C	141	59 (41.80)	82 (58.20)					
		T	89	38 (42.70)	51 (57.30)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	37 (40.70)	54 (59.30)	1.657	0.436	-	-	-
		AG	54	26 (48.10)	28 (51.90)					
		GG	16	5 (31.20)	11 (68.80)					
		A	145	63 (43.40)	82 (56.60)					
	rs699517	G	70	31 (44.30)	39 (55.70)	0.213	0.644	-	-	-
		CC	66	26 (39.40)	40 (60.60)	0.765	0.682	-	-	-
		CT	67	31 (46.30)	36 (53.70)					
		TT	28	11 (39.30)	17 (60.70)					
C	133	57 (42.90)	76 (57.10)							
T	95	42 (44.20)	53 (55.80)	0.370	0.542	-	-	-		

Tabla 81. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Retraso del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%	
				Si n (%)	No n (%)						
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina											
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	12 (41.40)	17 (58.60)	1.045	0.592	-	-	-	
		GA	71	33 (46.50)	38 (53.50)						
		AA	61	23 (37.70)	38 (62.30)	0.826	0.363	-	-	-	
		G	100	45 (45.00)	55 (55.00)						
		A	132	56 (42.40)	76 (57.60)						
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	7 (63.60)	4 (36.40)	-	0.276*	-	-	-	
		AC	66	29 (43.90)	37 (56.10)						
		AA	84	32 (38.10)	52 (61.90)	1.234	0.266	-	-	-	
		C	77	36 (46.80)	41 (53.20)						
		A	150	61 (40.70)	89 (59.30)						
<i>MTHFR</i>	rs1801133	TT	29	7 (24.10)	22 (75.90)	4.749	0.093	-	-	-	
		CT	78	36 (46.20)	42 (53.80)						
		CC	54	25 (46.30)	29 (53.70)	0.549	0.458	-	-	-	
		T	107	43 (40.20)	64 (59.80)						
		C	132	61 (46.20)	71 (53.80)						
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	25 (43.90)	32 (56.10)	0.119	0.941	-	-	-	
		TC	83	34 (41.00)	49 (59.00)						
		CC	21	9 (42.90)	12 (57.10)	0.003	0.950	-	-	-	
		T	140	59 (42.10)	81 (57.90)						
		C	104	43 (41.30)	61 (58.70)						
	rs3212986	TT	10	4 (40.00)	6 (60.00)	-	0.871*	-	-	-	
		GT	58	23 (39.70)	35 (60.30)						
		GG	93	41 (44.10)	52 (55.90)	0.308	0.578	-	-	-	
		T	68	27 (39.70)	41 (60.30)						
		G	151	64 (42.40)	87 (57.60)						
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	3 (27.30)	8 (72.70)	-	0.502*	-	-	-	
		CT	67	31 (46.30)	36 (53.70)						
		CC	83	34 (41.00)	49 (59.00)	0.113	0.736	-	-	-	
		T	78	34 (43.60)	44 (56.40)						
		C	150	65 (43.30)	85 (56.70)						
	rs13181	CC	19	6 (31.60)	13 (68.40)	2.469	0.291	-	-	-	
		AC	72	35 (48.60)	37 (51.40)						
		AA	70	27 (38.60)	43 (61.40)	0.681	0.409	-	-	-	
		C	91	41 (45.10)	50 (54.90)						
		A	142	62 (43.70)	80 (56.30)						
		rs1799793	GG	77	31 (40.30)	46 (59.70)	1.885	0.389	-	-	-
			GA	70	33 (47.10)	37 (52.90)					
			AA	14	4 (28.60)	10 (71.40)	1.173	0.278	-	-	-
			G	147	64 (43.50)	83 (56.50)					
A	84		37 (44.00)	47 (56.00)							
<i>XRCC1</i>	rs25487		GG	65	27 (41.50)	38 (58.50)	0.977	0.613	-	-	-
		AG	77	31 (40.30)	46 (59.70)						
		AA	19	10 (52.60)	9 (47.40)	0.954	0.328	-	-	-	
		G	142	58 (40.80)	84 (59.20)						
		A	96	41 (42.70)	55 (57.30)						
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	12 (37.50)	20 (62.50)	0.438	0.803	-	-	-	
		CT	72	32 (44.40)	40 (55.60)						
		CC	57	24 (42.10)	33 (57.90)	6.18x10 ⁻⁴	0.980	-	-	-	
		T	104	44 (42.30)	60 (57.70)						
		C	129	56 (43.40)	73 (56.60)						
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)											
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	23 (43.40)	30 (56.60)	0.044	0.977	-	-	-	
		TG	79	33 (41.80)	46 (58.20)						
		GG	29	12 (41.40)	17 (58.60)	0.010	0.917	-	-	-	
		T	132	56 (42.40)	76 (57.60)						
		G	108	45 (41.70)	63 (58.30)						

Tabla 81. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Retraso del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	43 (39.40)	66 (60.60)	-	0.541*	-	-	-
		AG	49	24 (49.00)	25 (51.00)					
		GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
		A	158	67 (42.40)	91 (57.60)					
	rs2270860	G	52	25 (48.10)	27 (51.90)	1.074	0.300	-	-	-
		CC	64	27 (42.20)	37 (57.80)	0.010	0.994	-	-	-
		CT	80	34 (42.50)	46 (57.50)					
		TT	17	7 (41.20)	10 (58.80)					
C	144	61 (42.40)	83 (57.60)							
ABCB1	rs1045642	T	97	41 (42.30)	56 (57.70)	<0.001	0.991	-	-	-
		TT	34	15 (44.10)	19 (55.90)	0.390	0.822	-	-	-
		TC	78	31 (39.70)	47 (60.30)					
		CC	49	22 (44.90)	27 (55.10)					
	T	112	46 (41.10)	66 (58.90)						
	rs1128503	C	127	53 (41.70)	74 (58.30)	0.062	0.802	-	-	-
		TT	30	17 (56.70)	13 (43.30)	3.169	0.205	-	-	-
		TC	73	28 (38.40)	45 (61.60)					
		CC	58	23 (39.70)	35 (60.30)					
	T	103	45 (43.70)	58 (56.30)						
	rs2032582	C	131	51 (38.90)	80 (61.10)	3.147	0.076	-	-	-
		TT	24	15 (62.50)	9 (37.50)	4.763	0.092	-	-	-
		TG	74	29 (39.20)	45 (60.80)					
		GG	63	24 (38.10)	39 (61.90)					
	T	98	44 (44.90)	54 (55.10)						
		G	137	53 (38.70)	84 (61.30)	4.747	0.029	G	$\frac{2.6}{4}$	1.09 - 6.69

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 82. Análisis multivariante de asociación entre el retraso del tratamiento y las variables sociodemográficas, clínicas y SNPs

	Retraso del tratamiento			
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	Significancia**
DPYD rs1801265 (Alelo C)	2.83 (1.02 - 4.02)	0.042	0.042	VERDADERO
MTHFR rs1801133 (Alelo C)	2.02 (1.19 - 8.14)	0.025	0.037	VERDADERO
Edad al diagnóstico	0.96 (0.93 - 0.99)	0.015	0.037	VERDADERO

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 83. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en el retraso del tratamiento

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	1.33 (0.75 - 2.36)	0.330
C	C	0.274	1.64 (0.94 - 2.87)	0.082
p-valor modelo = 0.200				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.26 (0.03 - 2.48)	0.240
p-valor modelo = 0.190				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.82 (0.44 - 1.54)	0.540
T	G	0.167	1.23 (0.65 - 2.33)	0.530
*	*	0.004	Inf (Inf - Inf)	<0.001
p-valor modelo = 0.560				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	0.79 (0.41 - 1.53)	0.490
A	T	0.031	1.07 (0.32 - 3.55)	0.910
p-valor modelo = 0.770				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	1.00 (0.59 - 1.68)	1.000
C	C	0.065	1.45 (0.56 - 3.75)	0.440
p-valor modelo = 0.740				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.86 (0.49 - 1.51)	0.610
G	C	0.157	1.26 (0.64 - 2.48)	0.510
T	T	0.011	1.32 (0.10 - 17.12)	0.830
p-valor modelo = 0.790				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por edad. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 84. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en el retraso del tratamiento

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.09 (0.68 - 1.76)	0.710
C	A	C	0.025	0.94 (0.21 - 4.19)	0.930
T	A	A	0.019	2.17 (0.44 - 10.71)	0.340
*	*	*	0.013	1.48 (0.19 - 11.35)	0.700
p-valor modelo = 0.880					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.10 (0.62 - 1.93)	0.750
C	G	C	0.174	1.36 (0.74 - 2.49)	0.330
T	C	G	0.121	0.68 (0.30 - 1.57)	0.370
p-valor modelo = 0.500					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	1.19 (0.72 - 1.97)	0.510
T	G	C	0.086	0.44 (0.16 - 1.27)	0.130
C	G	T	0.052	1.88 (0.63 - 5.56)	0.260
T	T	C	0.016	Inf (Inf - Inf)	<0.001
C	T	T	0.010	Inf (Inf - Inf)	<0.001
*	*	*	0.012	2.90 (0.24 - 34.73)	0.400
p-valor modelo = 0.004					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.99 (0.58 - 1.70)	0.980
C	A	A	0.218	0.82 (0.44 - 1.53)	0.540
T	A	A	0.122	0.96 (0.47 - 1.96)	0.900
*	*	*	0.011	0.52 (0.08 - 3.51)	0.500
p-valor modelo = 0.930					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. ajustado por edad. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 85. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la reducción de dosis

Gen	SNP	Genotipo	n	Reducción de dosis		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina										
<i>CES1</i>	rs2244613	GG	4	2 (50.00)	2 (50.00)	-	0.551*	-	-	-
		GT	48	18 (37.50)	30 (62.50)					
		TT	109	34 (31.20)	75 (68.80)					
		G	52	20 (38.50)	32 (61.50)					
		T	157	52 (33.10)	105 (66.90)					
	rs71647871	GG	154	51 (33.10)	103 (66.90)	-	0.687*	-	-	-
		GA	7	3 (42.90)	4 (57.10)					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
	G	-	-	-	-	-	-	-	-	
	A	7	3 (42.90)	4 (57.10)	-	0.687*	-	-	-	
<i>CES1P1</i>	rs7187684	CC	104	36 (34.60)	68 (65.40)	-	0.129*	-	-	-
		TC	53	15 (28.30)	38 (71.70)					
		TT	4	3 (75.00)	1 (25.00)					
		C	157	51 (32.50)	106 (67.50)					
		T	57	18 (31.60)	39 (68.40)					
	rs11861118	AA	112	39 (34.80)	73 (65.20)	-	0.099*	-	-	-
		AG	47	13 (27.70)	34 (72.30)					
		GG	2	2 (100)	0 (0.00)					
	A	159	52 (32.70)	107 (67.30)	-	0.111*	-	-	-	
	G	49	15 (30.6)	34 (69.40)	0.270	0.602	-	-	-	
<i>CES2</i>	rs11075646	CC	131	40 (30.50)	91 (69.50)	-	0.163*	-	-	-
		CG	27	13 (48.10)	14 (51.90)					
		GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
		C	158	53 (33.50)	105 (66.50)					
		G	30	14 (46.70)	16 (53.30)					
<i>CDA</i>	rs602950	AA	72	22 (30.60)	50 (69.40)	0.539	0.763	-	-	-
		AG	66	24 (36.40)	42 (63.60)					
		GG	23	8 (34.80)	15 (65.20)					
		A	138	46 (33.30)	92 (66.70)					
		G	89	32 (36.00)	57 (64.00)					
	rs1048977	CC	84	30 (35.70)	54 (64.30)	0.421	0.809	-	-	-
		CT	59	18 (30.50)	41 (69.50)					
		TT	18	6 (33.30)	12 (66.70)					
	C	143	48 (33.60)	95 (66.40)	<0.001	0.984	-	-	-	
	T	77	24 (31.20)	53 (68.80)	0.372	0.541	-	-	-	
<i>TYMP</i>	rs11479	TT	2	2 (100)	0 (0.00)	-	0.152*	-	-	-
		CT	19	5 (26.30)	14 (73.70)					
		CC	140	47 (33.60)	93 (66.40)					
		T	21	7 (33.30)	14 (66.70)					
		C	159	52 (32.70)	107 (67.30)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
<i>DPYD</i>	Portador de variantes <i>DPYD</i>	Portador	7	2 (28.60)	5 (71.40)	-	1.000*	-	-	-
		No portador	154	52 (33.80)	102 (66.20)					
	rs56038477	CC	156	53 (34.00)	103 (66.00)	-	0.664*	-	-	-
		CT	5	1 (20.00)	4 (80.00)					
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)					
		C	161	-	-					
		T	5	1 (20.00)	4 (80.00)					
	rs17376848	TT	148	50 (33.80)	98 (66.20)	-	1.000*	-	-	-
		TC	13	4 (30.80)	9 (69.20)					
		CC	0	-	-					
		T	161	-	-					
		C	13	4 (30.80)	9 (69.20)	-	1.000*	-	-	-
	rs1801160	GG	148	50 (33.80)	98 (66.20)	-	1.000*	-	-	-
GA		13	4 (30.80)	9 (69.20)						
AA		0	-	-						
G		161	-	-						
	A	13	4 (30.80)	9 (69.20)	-	1.000*	-	-	-	

Tabla 85. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Reducción de dosis		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina										
DPYD	rs1801159	GG	5	4 (80.00)	1 (20.00)	-	0.082*	-	-	-
		AG	51	15 (29.40)	36 (70.60)					
		AA	105	35 (33.30)	70 (66.70)					
		G	56	19 (33.90)	37 (66.10)	0.005	0.939	-	-	-
		A	156	50 (32.10)	106 (67.90)	-	0.043*	A	8.48	1.21 - 168.19
	rs1801158	GG	152	50 (32.90)	102 (67.10)	-	0.630*	-	-	-
		GA	8	4 (50.00)	4 (50.00)					
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)					
		G	160	54 (33.80)	106 (66.20)	-	1.000*	-	-	-
	A	9	4 (44.40)	5 (55.60)	-	0.485*	-	-	-	
	rs2297595	GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	0.004*	AA	2.52	0.09 - 64.97
		AG	25	15 (60.00)	10 (40.00)				3.78	1.58 - 9.43
		AA	134	38 (28.40)	96 (71.60)				1.00	-
		G	27	16 (59.30)	11 (40.70)	9.626	0.001	AA	3.67	1.57 - 8.84
		A	159	53 (33.30)	106 (66.70)	-	1.000*	-	-	-
	rs1801265	TT	102	29 (28.40)	73 (71.60)	-	0.041*	TT	1.00	-
		TC	48	23 (47.90)	25 (52.10)				2.31	1.13 - 4.74
		CC	11	2 (18.20)	9 (81.80)				0.55	0.08 - 2.33
		T	150	52 (34.70)	98 (65.30)	-	0.337*	-	-	-
		C	59	25 (42.40)	34 (57.60)	3.259	0.071	-	-	-
rs12022243	GG	96	31 (32.30)	65 (67.70)	-	0.144*	-	-	-	
	GA	59	23 (39.00)	36 (61.00)						
	AA	6	0 (0.00)	6 (100)						
	G	155	54 (34.80)	101 (65.20)	-	0.180*	-	-	-	
	A	65	23 (35.40)	42 (64.60)	0.166	0.683	-	-	-	
UPB1	rs2070474	CC	22	7 (31.80)	15 (68.20)	0.033	0.983	-	-	-
		CG	74	25 (33.80)	49 (66.20)					
		GG	65	22 (33.80)	43 (66.20)					
		C	96	32 (33.30)	64 (66.70)	0.004	0.946	-	-	-
		G	139	47 (33.80)	92 (66.20)	0.033	0.853	-	-	-
UMPS	rs1801019	CC	7	2 (28.60)	5 (71.40)	-	0.786*	-	-	-
		GC	42	16 (38.10)	26 (61.90)					
		GG	112	36 (32.10)	76 (67.90)					
		C	49	18 (36.70)	31 (63.30)	0.322	0.570	-	-	-
		G	154	52 (33.80)	102 (66.20)	-	1.000*	-	-	-
	rs2279199	CC	41	17 (41.50)	24 (58.50)	2.473	0.290	-	-	-
		TC	79	22 (27.80)	57 (72.20)					
		TT	41	15 (36.60)	26 (63.40)					
		C	120	39 (32.50)	81 (67.50)	0.228	0.632	-	-	-
		T	120	37 (30.80)	83 (69.20)	1.549	0.213	-	-	-
	rs4678145	CC	0	-	-	1.293	0.255	-	-	-
		GC	39	16 (41.00)	23 (59.00)					
		GG	122	38 (31.10)	84 (68.90)					
C		39	16 (41.00)	23 (59.00)	1.293	0.255	-	-	-	
G	161	-	-	-	-	-	-	-		
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
TYMS	rs2853741	CC	72	22 (30.60)	50 (69.40)	0.930	0.627	-	-	-
		TC	69	26 (37.70)	43 (62.30)					
		TT	20	6 (30.00)	14 (70.00)					
		C	141	48 (34.00)	93 (66.00)	0.128	0.720	-	-	-
		T	89	32 (36.00)	57 (64.00)	0.520	0.470	-	-	-
TYMS/ ENOSF1	rs2790	AA	91	31 (34.10)	60 (65.90)	0.600	0.740	-	-	-
		AG	54	19 (35.20)	35 (64.80)					
		GG	16	4 (25.00)	12 (75.00)					
		A	145	50 (34.50)	95 (65.50)	0.581	0.445	-	-	-
	G	70	23 (32.90)	47 (67.10)	0.025	0.872	-	-	-	
	rs699517	CC	66	21 (31.80)	45 (68.20)	0.268	0.874	-	-	-
		CT	67	24 (35.80)	43 (64.20)					
		TT	28	9 (32.10)	19 (67.90)					
C		133	45 (33.80)	88 (66.20)	0.029	0.863	-	-	-	
T	95	33 (34.70)	62 (65.30)	0.148	0.699	-	-	-		

Tabla 85. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Reducción de dosis		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	9 (31.00)	20 (69.00)	4.692	0.095	-	-	-
		GA	71	30 (42.30)	41 (57.70)					
		AA	61	15 (24.60)	46 (75.40)	3.529	0.060	-	-	-
		G	100	39 (39.00)	61 (61.00)					
		A	132	45 (34.10)	87 (65.90)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	4 (36.40)	7 (63.60)	-	0.867*	-	-	-
		AC	66	23 (34.80)	43 (65.20)					
		AA	84	27 (32.10)	57 (67.90)	0.153	0.694	-	-	-
		C	77	27 (35.10)	50 (64.90)					
		A	150	50 (33.30)	100 (66.70)					
<i>MTHFR</i>	rs1801133	TT	29	9 (31.00)	20 (69.00)	0.455	0.796	-	-	-
		CT	78	25 (32.10)	53 (67.90)					
		CC	54	20 (37.00)	34 (63.00)	0.445	0.504	-	-	-
		T	107	34 (31.80)	73 (68.20)					
		C	132	45 (34.10)	87 (65.90)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	19 (33.30)	38 (66.70)	0.234	0.889	-	-	-
		TC	83	27 (32.50)	56 (67.50)					
		CC	21	8 (38.10)	13 (61.90)	0.224	0.635	-	-	-
		T	140	46 (32.90)	94 (67.10)					
		C	104	35 (33.70)	69 (66.30)					
	rs3212986	TT	10	6 (60.00)	4 (40.00)	-	0.097*	-	-	-
		GT	58	15 (25.90)	43 (74.10)					
		GG	93	33 (35.50)	60 (64.50)	0.373	0.541	-	-	-
		T	68	21 (30.90)	47 (69.10)					
		G	151	48 (31.80)	103 (68.20)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	2 (18.20)	9 (81.80)	-	0.587*	-	-	-
		CT	67	23 (34.30)	44 (65.70)					
		CC	83	29 (34.90)	54 (65.10)	0.150	0.698	-	-	-
		T	78	25 (32.10)	53 (67.90)					
		C	150	52 (34.70)	98 (65.30)					
	rs13181	CC	19	3 (15.80)	16 (84.20)	3.047	0.217	-	-	-
		AC	72	26 (36.10)	46 (63.90)					
		AA	70	25 (35.70)	45 (64.30)	0.262	0.608	-	-	-
		C	91	29 (31.90)	62 (68.10)					
		A	142	51 (35.90)	91 (64.10)					
	rs1799793	GG	77	26 (33.80)	51 (66.20)	-	0.637*	-	-	-
		GA	70	25 (35.70)	45 (64.30)					
		AA	14	3 (21.40)	11 (78.60)	0.003	0.953	-	-	-
		G	147	51 (34.70)	96 (65.30)					
		A	84	28 (33.30)	56 (66.70)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	18 (27.70)	47 (72.30)	2.707	0.258	-	-	-
		AG	77	27 (35.10)	50 (64.90)					
		AA	19	9 (47.40)	10 (52.60)	1.847	0.174	-	-	-
		G	142	45 (31.70)	97 (68.30)					
		A	96	36 (37.50)	60 (62.50)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	11 (34.40)	21 (65.60)	5.088	0.078	-	-	-
		CT	72	18 (25.00)	54 (75.00)					
		CC	57	25 (43.90)	32 (56.10)	4.215	0.040	T	2.02	1.02 - 3.98
		T	104	29 (27.90)	75 (72.10)					
		C	129	43 (33.30)	86 (66.70)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	17 (32.10)	36 (67.90)	2.062	0.356	-	-	-
		TG	79	24 (30.40)	55 (69.60)					
		GG	29	13 (44.80)	16 (55.20)	2.021	0.155	-	-	-
		T	132	41 (31.10)	91 (68.90)					
		G	108	37 (34.30)	71 (65.70)					

Tabla 85. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	n	Reducción de dosis		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	36 (33.00)	73 (67.00)	-	0.935*	-	-	-
		AG	49	17 (34.70)	32 (65.30)					
		GG	3	1 (33.30)	2 (66.70)					
		A	158	53 (33.50)	105 (66.50)					
	rs2270860	G	52	18 (34.60)	34 (65.40)	0.039	0.841	-	-	-
		CC	64	22 (34.40)	42 (65.60)	0.082	0.959	-	-	-
		CT	80	26 (32.50)	54 (67.50)					
		TT	17	6 (35.30)	11 (64.70)					
C	144	48 (33.30)	96 (66.70)							
ABCB1	rs1045642	T	97	32 (33.00)	65 (67.00)	0.033	0.855	-	-	-
		TT	34	14 (41.20)	20 (58.80)	1.155	0.561	-	-	-
		TC	78	25 (32.10)	53 (67.90)					
		CC	49	15 (30.60)	34 (69.40)					
		T	112	39 (34.80)	73 (65.20)					
	C	127	40 (31.50)	87 (68.50)						
	rs1128503	TT	30	14 (46.70)	16 (53.30)	4.760	0.092	-	-	-
		TC	73	26 (35.60)	47 (64.40)					
		CC	58	14 (24.10)	44 (75.90)					
		T	103	40 (38.80)	63 (61.20)					
	rs2032582	C	131	40 (30.50)	91 (69.50)	2.849	0.091	-	-	-
		TT	24	10 (41.70)	14 (58.30)	3.198	0.202	-	-	-
TG		74	28 (37.80)	46 (62.20)						
GG		63	16 (25.40)	47 (74.60)						
T		98	38 (38.80)	60 (61.20)						
G	137	44 (32.10)	93 (67.90)							

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.

a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 86. Análisis multivariante de asociación entre la reducción de dosis y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs

	Reducción de dosis			Significancia**
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	
<i>ABCB1</i> rs1128503 (Alelo T)	2.34 (1.08 - 5.35)	0.034	0.046	FALSA
<i>XRCC3</i> rs861539 (CC)	2.05 (0.99 - 4.27)	0.052	0.052	FALSA
<i>DPYD</i> rs1801159 (GG)	11.87 (1.54 - 247.73)	0.035	0.046	VERDADERA
<i>DPYD</i> rs2297595 (Alelo G)	3.26 (1.35 - 8.10)	0.008	0.032	VERDADERA

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.

*p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 87. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la reducción de dosis

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	1.15 (0.65 - 2.06)	0.630
C	C	0.274	1.17 (0.67 - 2.05)	0.590
p-valor modelo = 0.820				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.49 (0.05 - 4.46)	0.520
p-valor modelo = 0.500				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.89 (0.47 - 1.69)	0.730
T	G	0.167	1.06 (0.55 - 2.05)	0.860
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.800				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	1.00 (0.51 - 1.96)	1.000
A	T	0.031	1.28 (0.39 - 4.21)	0.690
p-valor modelo = 0.920				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.78 (0.46 - 1.35)	0.380
C	C	0.065	0.55 (0.19 - 1.61)	0.280
p-valor modelo = 0.390				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	1.09 (0.62 - 1.91)	0.770
G	C	0.157	0.91 (0.45 - 1.82)	0.790
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.420				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 88. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la reducción de dosis

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.21 (0.74 - 1.98)	0.450
C	A	C	0.025	3.98 (0.90 - 17.62)	0.071
T	A	A	0.019	2.03 (0.47 - 8.75)	0.340
*	*	*	0.013	2.22 (0.30 - 16.30)	0.430
p-valor modelo = 0.310					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	1.29 (0.71 - 2.31)	0.400
C	G	C	0.174	1.27 (0.68 - 2.39)	0.460
T	C	G	0.121	1.80 (0.79 - 4.08)	0.160
p-valor modelo = 0.530					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	1.58 (0.93 - 2.70)	0.093
T	G	C	0.086	0.78 (0.28 - 2.15)	0.630
C	G	T	0.052	5.07 (1.64 - 15.66)	0.005
T	T	C	0.016	20.54 (0.82 - 515.53)	0.068
C	T	T	0.010	1.30 (0.08 - 21.43)	0.860
*	*	*	0.012	1.04 (0.08 - 14.21)	0.970
p-valor modelo = 0.010					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.79 (0.45 - 1.37)	0.390
C	A	A	0.218	0.62 (0.32 - 1.20)	0.160
T	A	A	0.122	1.08 (0.53 - 2.22)	0.830
*	*	*	0.011	0.84 (0.12 - 5.65)	0.850
p-valor modelo = 0.620					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 89. Análisis bivariante de asociación de los SNPs con la suspensión del tratamiento

Gen	SNP	Genotipo	n	Suspensión del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%					
				Si n (%)	No n (%)										
Genes involucrados en la bioactivación de capecitabina															
CES1	rs2244613	GG	4	2 (50.00)	2 (50.00)	-	0.455*	-	-	-					
		GT	48	14 (29.20)	34 (70.80)										
		TT	109	28 (25.70)	81 (74.30)										
		G	52	16 (30.80)	36 (69.20)										
	rs71647871	T	157	42 (26.80)	115 (73.20)	0.457	0.498	-	-	-					
		GG	154	40 (26.00)	114 (74.00)	-	0.300*	-	-	-					
		GA	7	4 (57.10)	3 (42.90)	-	0.089*	-	-	-					
		AA	0	0 (0.00)	0 (0.00)	-	-	-	-	-					
CES1P1	rs7187684	G	-	-	-	-	-	-	-	-					
		A	7	4 (57.10)	3 (42.90)	-	0.089*	-	-	-					
		CC	104	23 (22.10)	81 (77.90)	-	0.024*	CC	1.00	-					
		TC	53	18 (34.00)	35 (66.00)				1.81	0.86 - 3.77					
	TT	4	3 (75.00)	1 (25.00)	10.56				1.28 - 219.19						
	C	157	41 (26.10)	116 (73.90)	-				-						
	rs11861118	T	57	21 (36.80)	36 (63.20)	4.020	0.044	CC	2.05	1.01 - 4.19					
		AA	112	26 (23.20)	86 (76.80)	-	0.162*	-	-	-					
AG		47	17 (36.20)	30 (63.80)	-	-	-	-	-						
GG		2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	-	-	-	-						
CES2	rs11075646	A	159	43 (27.00)	116 (73.00)	-	0.473*	-	-	-					
		G	49	18 (36.70)	31 (63.30)						3.137	0.076	-	-	-
		CC	131	38 (29.00)	93 (71.00)						-	0.464*	-	-	-
		CG	27	5 (18.50)	22 (81.50)						-	1.000*	-	-	-
	CDA	rs602950	G	30	6 (20.00)	24 (80.00)	0.997	0.318	-	-	-				
			AA	72	18 (25.00)	54 (75.00)	1.228	0.541	-	-	-				
			AG	66	21 (31.80)	45 (68.20)									
			GG	23	5 (21.70)	18 (78.30)									
A		138	39 (28.30)	99 (71.70)	0.422	0.515						-	-	-	
rs1048977		G	89	26 (29.20)	63 (70.80)	0.355	0.550	-	-	-					
		CC	84	29 (34.50)	55 (65.50)	-	0.105*	-	-	-					
		CT	59	11 (18.60)	48 (81.40)	-	-	-	-	-					
	TT	18	4 (22.20)	14 (77.80)	-	-	-	-	-						
TYMP	rs11479	C	143	40 (28.00)	103 (72.00)	-	0.781*	-	-	-					
		T	77	15 (19.50)	62 (80.50)	4.577	0.032	T	2.17	1.07 - 4.57					
		TT	2	1 (50.00)	1 (50.00)	-	0.277*	-	-	-					
		CT	19	3 (15.80)	16 (84.20)	-	-	-	-	-					
	rs11479	CC	140	40 (28.60)	100 (71.40)	0.833	0.361	-	-	-					
		T	21	4 (19.00)	17 (81.00)										
		CC	159	43 (27.00)	116 (73.00)						-	0.473*	-	-	-
		C	159	43 (27.00)	116 (73.00)						-	-	-	-	-
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina															
DPYD	Portador de variantes DPYD	Portador	7	2 (28.60)	5 (71.40)	-	1.000*	-	-	-					
		No portador	154	42 (28.60)	112 (71.40)										
	rs56038477	CC	156	43 (27.60)	113 (72.40)	-	1.000*	-	-	-					
		CT	4	1 (20.00)	5 (80.00)										
		TT	0	0 (0.00)	0 (0.00)										
		C	161	-	-										
	rs17376848	T	5	0 (0.00)	5 (100)	-	1.000*	-	-	-					
		TT	148	43 (29.10)	105 (70.90)	-	0.116*	-	-	-					
		TC	13	1 (7.70)	12 (92.30)										
		CC	0	-	-										
	T	161	-	-											
	rs1801160	C	13	1 (7.70)	12 (92.30)	-	0.116*	-	-	-					
		GG	148	44 (29.70)	104 (70.30)	-	0.020*	-	-	-					
		GA	13	0 (0.00)	13 (100)										
		AA	0	-	-										
	G	161	-	-											
rs1801160	A	13	0 (0.00)	13 (100)	-	0.020*	-	-	-						

Tabla 89. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Suspensión del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat de ref.	OR	IC 95%	
				Si n (%)	No n (%)						
Genes involucrados en el metabolismo de capecitabina											
DPYD	rs1801159	GG	5	2 (40.00)	3 (60.00)	-	0.701*	-	-	-	
		AG	51	13 (25.50)	38 (74.50)						
		AA	105	29 (27.60)	76 (72.40)						
		G	56	15 (26.80)	41 (73.20)						
		A	156	42 (26.90)	114 (73.10)						
	rs1801158	GG	152	42 (27.60)	110 (72.40)	-	1.000*	-	-	-	
		GA	8	2 (25.00)	6 (75.00)						
		AA	1	0 (0.00)	1 (100)						
		G	160	44 (27.50)	116 (72.50)						
	rs2297595	A	9	2 (22.20)	7 (77.80)	-	1.000*	-	-	-	
		GG	2	1 (50.00)	1 (50.00)						
		AG	25	14 (56.00)	11 (44.00)						
		AA	134	29 (21.60)	105 (78.40)						
		G	27	15 (55.60)	12 (44.40)						
	rs1801265	A	159	43 (27.00)	116 (73.00)	13.014	<0.001	AA	4.52	1.91 - 10.93	
		TT	102	23 (22.50)	79 (77.50)						
		TC	48	18 (37.50)	30 (62.50)						
		CC	11	3 (27.30)	8 (72.70)						
		T	150	41 (27.30)	109 (72.70)						
	rs12022243	C	59	21 (35.60)	38 (64.40)	3.202	0.073	-	-	-	
		GG	96	29 (30.20)	67 (69.80)						
		GA	59	15 (25.40)	44 (74.60)						
		AA	6	0 (0.00)	6 (100)						
		G	155	44 (28.40)	111 (71.60)						
UPB1	rs2070474	A	65	15 (23.10)	50 (76.90)	0.992	0.319	-	-	-	
		CC	22	6 (27.30)	16 (72.70)						
		CG	74	20 (27.00)	54 (73.00)						
		GG	65	18 (27.70)	47 (72.30)						
		C	96	26 (27.10)	70 (72.90)						
UMPS	rs1801019	G	139	38 (27.30)	101 (72.70)	<0.001	0.994	-	-	-	
		CC	7	1 (14.30)	6 (85.70)						
		GC	42	14 (33.30)	28 (66.70)						
		GG	112	29 (25.90)	83 (74.10)						
		C	49	15 (30.60)	34 (69.40)						
	rs2279199	G	154	43 (27.90)	111 (72.10)	4.215	0.121	-	-	-	
		CC	41	7 (17.10)	34 (82.90)						
		TC	79	27 (34.20)	52 (65.80)						
		TT	41	10 (24.40)	31 (75.60)						
		C	120	34 (28.30)	86 (71.70)						
	rs4678145	T	120	37 (30.80)	83 (69.20)	2.913	0.087	-	-	-	
		CC	0	-	-						
		GC	39	13 (33.30)	26 (66.70)						
GG		122	31 (25.40)	91 (74.60)							
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	TYMS	rs2853741	C	39	13 (33.30)	26 (66.70)	0.934	0.333	-	-	-
			CC	72	19 (26.40)	53 (73.60)					
			TC	69	21 (30.40)	48 (69.60)					
			TT	20	4 (20.00)	16 (80.00)					
			C	141	40 (28.40)	101 (71.60)					
TYMS/ ENOSF1	rs2790	T	89	25 (28.10)	64 (71.90)	0.057	0.809	-	-	-	
		AA	91	28 (30.80)	63 (69.20)						
		AG	54	14 (25.90)	40 (74.10)						
		GG	16	2 (12.50)	14 (87.50)						
		A	145	42 (29.00)	103 (71.00)						
	rs699517	G	70	16 (22.90)	54 (77.10)	1.247	0.264	-	-	-	
		CC	66	25 (37.90)	41 (62.10)						
		CT	67	13 (19.40)	54 (80.60)						
		TT	28	6 (21.40)	22 (78.60)						
		C	133	38 (28.60)	95 (71.40)						
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina	TYMS	rs2853741	T	95	19 (20.00)	76 (80.00)	6.268	0.012	T	2.43	1.20 - 5.00
			G	95	19 (20.00)	76 (80.00)					

Tabla 89. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Suspensión del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Si n (%)	No n (%)					
Genes involucrados en la farmacodinamia de capecitabina										
<i>ENOSF1</i>	rs2612091	GG	29	11 (37.90)	18 (62.10)	2.778	0.249	-	-	-
		GA	71	20 (28.20)	51 (71.80)					
		AA	61	13 (21.30)	48 (78.70)	1.790	0.180	-	-	-
		G	100	31 (31.00)	69 (69.00)					
		A	132	33 (25.00)	99 (75.00)					
<i>MTHFR</i>	rs1801131	CC	11	5 (45.50)	6 (54.50)	-	0.260*	-	-	-
		AC	66	19 (28.80)	47 (71.20)					
		AA	84	20 (23.80)	64 (76.20)	1.095	0.295	-	-	-
		C	77	24 (31.20)	53 (68.80)					
		A	150	39 (26.00)	111 (74.00)					
	rs1801133	TT	29	6 (20.70)	23 (79.30)	-	0.173*	-	-	-
		CT	78	22 (28.20)	56 (71.80)					
		CC	54	16 (29.60)	38 (70.40)	0.817	0.664	-	-	-
		T	107	28 (26.20)	79 (73.80)					
		C	132	38 (28.80)	94 (71.20)					
<i>ERCC1</i>	rs11615	TT	57	19 (33.30)	38 (66.70)	1.602	0.448	-	-	-
		TC	83	20 (24.10)	63 (75.90)					
		CC	21	5 (23.80)	16 (76.20)	0.150	0.697	-	-	-
		T	140	39 (27.90)	101 (72.10)					
		C	104	25 (24.00)	79 (76.00)					
	rs3212986	TT	10	1 (10.00)	9 (90.00)	-	0.122*	-	-	-
		GT	58	12 (20.70)	46 (79.30)					
		GG	93	31 (33.30)	62 (66.70)	3.996	0.045	T	2.11	1.02 - 4.56
		T	68	13 (19.10)	55 (80.90)					
		G	151	43 (28.50)	108 (71.50)					
<i>ERCC2</i>	rs1799787	TT	11	3 (27.30)	8 (72.70)	-	1.000*	-	-	-
		CT	67	18 (26.90)	49 (73.10)					
		CC	83	23 (27.70)	60 (72.30)	0.012	0.910	-	-	-
		T	78	21 (26.90)	57 (73.10)					
		C	150	41 (27.30)	109 (72.70)					
	rs13181	CC	19	6 (31.60)	13 (68.40)	0.206	0.902	-	-	-
		AC	72	19 (26.40)	53 (73.60)					
		AA	70	19 (27.10)	51 (72.90)	0.002	0.962	-	-	-
		C	91	25 (27.50)	66 (72.50)					
		A	142	38 (26.80)	104 (73.20)					
	rs1799793	GG	77	20 (26.00)	57 (74.00)	-	0.964*	-	-	-
		GA	70	20 (28.60)	50 (71.40)					
		AA	14	4 (28.60)	10 (71.40)	-	1.000*	-	-	-
		G	147	40 (27.20)	107 (72.80)					
		A	84	24 (28.60)	60 (71.40)					
<i>XRCC1</i>	rs25487	GG	65	19 (29.20)	46 (70.80)	0.564	0.752	-	-	-
		AG	77	19 (24.70)	58 (75.30)					
		AA	19	6 (31.60)	13 (68.40)	0.195	0.658	-	-	-
		G	142	38 (26.80)	104 (73.20)					
		A	96	25 (26.00)	71 (74.00)					
<i>XRCC3</i>	rs861539	TT	32	13 (40.60)	19 (59.40)	4.393	0.111	-	-	-
		CT	72	15 (20.80)	57 (79.20)					
		CC	57	26 (28.10)	41 (71.90)	0.024	0.875	-	-	-
		T	104	28 (26.90)	76 (73.10)					
		C	129	31 (24.00)	98 (76.00)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
<i>ABCC4</i>	rs3742106	TT	53	14 (26.40)	39 (73.60)	0.244	0.884	-	-	-
		TG	79	21 (26.60)	58 (73.40)					
		GG	29	9 (31.00)	20 (69.00)	0.244	0.621	-	-	-
		T	132	35 (26.50)	97 (73.50)					
		G	108	30 (27.80)	78 (72.20)					

Tabla 89. (Continuación)

Gen	SNP	Genotipo	N	Suspensión del tratamiento		χ^2	p-valor ^a	Cat. de ref.	OR	IC 95%
				Grado ≥ 3 n (%)	Grado < 3 n (%)					
Genes involucrados en el transporte de capecitabina (5-FU)										
SLC22A7	rs4149178	AA	109	29 (26.60)	80 (73.40)	-	0.642*	-	-	-
		AG	49	15 (30.60)	34 (69.40)					
		GG	3	0 (0.00)	3 (100)					
	rs2270860	A	158	44 (27.80)	114 (72.20)	0.088	0.765	-	-	-
		G	52	15 (28.80)	37 (71.20)					
		CC	64	18 (28.10)	46 (71.90)					
		CT	80	23 (28.70)	57 (71.20)					
		TT	17	3 (17.60)	14 (82.40)					
ABCB1	rs1045642	C	144	41 (28.50)	103 (71.50)	-	0.405*	-	-	-
		T	97	26 (26.80)	71 (73.20)					
		TT	34	11 (32.40)	23 (67.60)					
		TC	78	21 (26.90)	57 (73.10)					
		CC	49	12 (24.50)	37 (75.50)					
	rs1128503	T	112	32 (28.60)	80 (71.40)	0.285	0.592	-	-	-
		C	127	33 (26.00)	94 (74.00)					
		TT	30	7 (23.30)	23 (76.70)					
		TC	73	22 (30.10)	51 (69.90)					
		CC	58	15 (25.90)	43 (74.10)					
	rs2032582	T	103	29 (28.20)	74 (71.80)	0.098	0.753	-	-	-
		C	131	37 (28.20)	94 (71.80)					
TT		24	6 (25.00)	18 (75.00)						
TG		74	23 (31.10)	51 (68.90)						
GG		63	15 (23.80)	48 (76.20)						
	T	98	29 (29.60)	69 (70.40)	0.645	0.421	-	-	-	
	G	137	38 (27.70)	99 (72.30)						
					0.077	0.781	-	-	-	

Cat. de Ref.: categoría de referencia; IC95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de pacientes; OR: odds ratio; SNP: polimorfismo de nucleótido único.
^a prueba de Chi cuadrado de Pearson. * prueba exacta de Fisher

Tabla 90. Análisis multivariante de asociación entre la suspensión del tratamiento y las variables sociodemográficas, clínicas y los SNPs

	Suspensión			Significancia**
	OR (IC95%)	p-valor	p-BH*	
CDA rs1048977 (CC)	2.63 (1.20 - 6.04)	0.017	0.017	VERDADERA
DPYD rs2297595 (Alelo G)	6.96 (2.65 - 19.59)	<0.001	<0.001	VERDADERA
Tipo de tratamiento adyuvante (Capecitabina monoterapia)	4.16 (1.87 - 9.93)	<0.001	0.001	VERDADERA

OR: Odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%.
 *p-valor ajustado Benjamini-Hochberg. ** usando FDR de 0.05

Tabla 91. Estimación de los efectos de los haplotipos en *MTHFR*, *DPYD*, *SLC22A7*, *CES1P1*, *ERCC2* y *ERCC1* en la suspensión del tratamiento

Gen <i>MTHFR</i>				
<i>MTHFR</i> rs1801131	<i>MTHFR</i> rs1801133	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	T	0.422	1.00	-
A	C	0.304	0.95 (0.49 - 1.84)	0.880
C	C	0.274	1.50 (0.80 - 2.78)	0.200
p-valor modelo = 0.360				
Gen <i>DPYD</i>				
<i>DPYD</i> rs56038477	<i>DPYD</i> rs75017182	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	0.984	1.00	-
T	C	0.016	0.95 (0.09 - 9.88)	0.970
p-valor modelo = 0.970				
Gen <i>SLC22A7</i>				
<i>SLC22A7</i> rs2270860	<i>SLC22A7</i> rs4149178	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	0.642	1.00	-
T	A	0.187	0.83 (0.40 - 1.73)	0.620
T	G	0.167	0.94 (0.44 - 2.00)	0.870
*	*	0.004	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.920				
Gen <i>CES1P1</i>				
<i>CES1P1</i> rs11861118	<i>CES1P1</i> rs7187684	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.810	1.00	-
G	T	0.158	2.08 (1.01 - 4.31)	0.050
A	T	0.031	2.98 (0.87 - 10.22)	0.084
p-valor modelo = 0.047				
Gen <i>ERCC2</i>				
<i>ERCC2</i> rs13181	<i>ERCC2</i> rs1799787	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
A	C	0.658	1.00	-
C	T	0.277	0.92 (0.51 - 1.67)	0.790
C	C	0.065	1.36 (0.48 - 3.85)	0.560
p-valor modelo = 0.800				
Gen <i>ERCC1</i>				
<i>ERCC1</i> rs3212986	<i>ERCC1</i> rs11615	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
G	T	0.601	1.00	-
T	C	0.231	0.48 (0.24 - 0.97)	0.043
G	C	0.157	0.97 (0.46 - 2.07)	0.940
T	T	0.011	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.091				

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. Ajustado por edad, PS, ECOG, y tipo de tratamiento adyuvante * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.

Tabla 92. Estimación de los efectos de los haplotipos en *CDA*, *UMPS*, *ABCB1* y *TYMS/ENOSF1* en la suspensión del tratamiento

Gen <i>CDA</i>					
<i>CDA</i> rs532545	<i>CDA</i> rs602950	<i>CDA</i> rs2072671	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	A	0.608	1.00	-
T	G	C	0.335	1.31 (0.75 - 2.28)	0.340
C	A	C	0.025	1.06 (0.22 - 5.13)	0.950
T	A	A	0.019	0.65 (0.08 - 5.36)	0.690
*	*	*	0.013	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.360					
Gen <i>UMPS</i>					
<i>UMPS</i> rs2279199	<i>UMPS</i> rs4678145	<i>UMPS</i> rs1801019	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
T	G	G	0.379	1.00	-
C	G	G	0.326	0.77 (0.40 - 1.50)	0.450
C	G	C	0.174	1.10 (0.55 - 2.18)	0.800
T	C	G	0.121	1.45 (0.60 - 3.51)	0.410
p-valor modelo = 0.560					
Gen <i>ABCB1</i>					
<i>ABCB1</i> rs1045642	<i>ABCB1</i> rs2032582	<i>ABCB1</i> rs1128503	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	G	C	0.478	1.00	-
T	T	T	0.346	1.14 (0.66 - 1.98)	0.640
T	G	C	0.086	1.18 (0.47 - 3.01)	0.720
C	G	T	0.052	0.43 (0.09 - 2.12)	0.300
T	T	C	0.016	1.03 (0.10 - 10.88)	0.980
C	T	T	0.010	1.85 (0.13 - 26.16)	0.650
*	*	*	0.012	0.00 (-Inf - Inf)	1.000
p-valor modelo = 0.630					
Región <i>TYMS/ENOSF1</i>					
<i>TYMS/ENOSF1</i> rs699517	<i>TYMS/ENOSF1</i> rs2790	<i>ENOSF1</i> rs2612091	Frecuencia	OR (IC95%)	p-valor ^a
C	A	G	0.393	1.00	-
T	G	A	0.256	0.49 (0.24 - 0.96)	0.041
C	A	A	0.218	0.94 (0.48 - 1.86)	0.860
T	A	A	0.122	0.51 (0.20 - 1.31)	0.160
*	*	*	0.011	0.90 (0.12 - 6.46)	0.920
p-valor modelo = 0.180					

OR: Odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%. a. Ajustado por edad, PS, ECOG, y tipo de tratamiento adyuvante. * Haplotipo raro: definido como un haplotipo con una frecuencia < 0.01, no se designa ningún símbolo para este grupo.



DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

La FP oral capecitabina, forma parte del tratamiento estándar para pacientes con CCR en estadios avanzados (35). A pesar de su amplia utilización, capecitabina muestra una alta variabilidad interindividual en cuanto a su efectividad y seguridad. Esta variabilidad observada podría estar relacionada con factores clínicos o demográficos de los pacientes, incluyendo factores genéticos (176). En este contexto, la identificación de polimorfismos genéticos como biomarcadores predictivos es crucial para garantizar la efectividad y la seguridad de la terapia antineoplásica basada en capecitabina, así como para avanzar en la medicina personalizada. De esta forma, los SNPs en genes involucrados en la PK y PD de capecitabina adquieren un importante valor. En este estudio se evaluó el impacto de variantes genéticas en los genes *ABCB1*, *ABCC4*, *ABCG2*, *CDA*, *CES1*, *CES2*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ENOSF1*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMP*, *TYMS*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3* sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina en 161 pacientes con CCR. A su vez, se realizó análisis de haplotipos para poder evaluar el impacto de varias variantes en el mismo gen (o región génica) sobre los resultados de la terapia.

En nuestro estudio, encontramos que los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs12022243-A presentaron mejores SLE que los pacientes portadores del genotipo *DPYD* rs12022243-GG (**Tabla 41**). Hasta la fecha, ningún otro estudio ha encontrado asociación entre este SNP y la SLE. Sin embargo, el alelo *DPYD* rs12022243-A ha sido previamente relacionado con un aumento del riesgo de toxicidad general severa ($p < 0.001$; OR = 1.69; IC95% = 1.45 - 1.94; G vs. A) y diarrea severa ($p < 0.001$; OR = 1.79; IC95% = 1.54 - 2.05; G vs. A) en pacientes con CCR tratados con capecitabina (población caucásica; Reino Unido; n = 940) (78). La variante *DPYD* rs12022243-A se ha vinculado con una reducción en la expresión del gen *DPYD*, lo que, a su vez, se asocia con una disminución en el catabolismo del 5-FU, lo que podría resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas del principio activo (177). Este fenómeno no solo podría implicar un mayor riesgo de toxicidad, sino también podría contribuir a una mayor efectividad en la terapia al potenciar su efecto citotóxico. Esta interpretación se alinea con nuestros hallazgos y respalda la evidencia existente con respecto a este SNP. Además, estudios en pacientes de ascendencia europea con CCR han informado de una asociación entre la aparición de toxicidad, especialmente SMP, y perfiles de supervivencia mejorados (178,179).

En nuestra investigación se observó que los pacientes portadores del genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA presentaron una SLE superior en comparación con los portadores del alelo *ENOSF1* rs2612091-G (**Tabla 41**). Estos hallazgos concuerdan con los resultados informados por

Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185), en un análisis conjunto de tres estudios prospectivos en pacientes con cáncer gástrico tratados con regímenes basados en capecitabina. En este estudio los autores reportaron una asociación significativa entre el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG y una menor SG (p = 0.041; HR = 1.50; IC del 95% = 1.00 - 2.30, para TT/CT vs. CC) al ajustar por la presencia de la variante de repeticiones en tándem (VNTR) de *TYMS* (*TYMS 28bp-repeat* en ligero LD con *ENOSF1* rs2612091). Esta variante exhibió solo una leve tendencia hacia una asociación con la SG (p = 0.076). A su vez, en el análisis de subgrupos según extensión de la enfermedad, los investigadores observaron que el impacto del SNP *ENOSF1* rs2612091 fue más pronunciado en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En este contexto, los pacientes con el genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA demostraron una SG notablemente mejorada (p = 0.001; HR = 6.5; IC del 95% = 2.10 - 20.00, para GG vs. A), así como una mejor SLP (p = 0.005; HR = 4.3, para GG vs A) (80). Sin embargo, nuestros hallazgos contrastaron con los reportados por Arjmandi et al. (población de Oriente Medio; Irán; n = 97) en un estudio en pacientes con cáncer gástrico tratados con terapia neoadyuvante basada en 5-FU. Los investigadores observaron que el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG estaba vinculado a una mayor respuesta al 5-FU en comparación con el alelo *ENOSF1* rs2612091-A (p = 0.017) (81). Estos hallazgos contradictorios pueden explicarse por diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, el tipo de régimen terapéutico bajo investigación y el tamaño muestral de los estudios. Dado que no hay más estudios que exploren el impacto del SNP *ENOSF1* rs2612091, las disparidades en estos hallazgos destacan la necesidad de evaluar este descubrimiento en cohortes prospectivas más extensas para establecer su auténtica asociación. Aunque la función biológica de la proteína ENOSF1 y su papel en el metabolismo del 5-FU no están claramente dilucidados (ya que la interacción directa con el principio activo es poco probable) (180), la evidencia in vitro sugiere que *ENOSF1* podría funcionar como regulador de *TYMS* a nivel de la expresión de ARNm y proteínas (74). Específicamente, la variante *ENOSF1* rs2612091 (c.742-227G>A), ubicada en la región intrónica del gen, actúa como un locus de características cuantitativas de expresión génica (eQTL) tanto para *ENOSF1* como para *TYMS* en diversos tejidos (75). En cuanto al análisis de haplotipos en *TYMS/ENOSF1*, en nuestra investigación se halló una asociación significativa entre el haplotipo *TYMS/ENOSF1*-CAA (rs699517-rs2790-rs2612091) y mejores perfiles de SLE (**Tabla 43**). Aunque no hay investigaciones previas que evalúen este haplotipo en relación con el impacto de la terapia de FPs, existen estudios que han evaluado el impacto de haplotipos conformados por el SNP *ENOSF1* rs2612091 o la variante *TYMS* VNTR (2R/3R) (75,181,182). En el estudio de Lecomte et al. (población caucásica; Francia; n = 90) se evaluó el efecto del haplotipo *TYMS* 2R - ins6bp (VNTR-6bp) sobre la efectividad de la terapia con 5-FU en pacientes con CCR. No obstante, sus resultados no revelaron una relación

significativa con el tiempo a la progresión ($p = 0.650$) o la SG ($p = 0.550$) (181). Estos hallazgos indican que la contribución específica del haplotipo *TYMS/ENOSF1* en la efectividad del tratamiento de FPs requiere una exploración más detallada en futuras investigaciones.

En nuestro estudio, se encontró una asociación entre el alelo *CES1* rs71647871-A y un mayor riesgo de toxicidad general severa y SMP grave (**Tablas 45 y 66**). Por el contrario, Hamzic et al. (caucásicos; $n = 111$), en el único estudio previo que analizó esta variante, no reportaron una asociación significativa entre el este SNP y la aparición temprana de toxicidad de capecitabina en pacientes con tumores sólidos ($p > 0.05$) (126). La variante *missense* *CES1* rs71647871 (c.428G > A) resulta en la sustitución del aminoácido glicina por ácido glutámico (p.Gly143Glu) (183). Estudios anteriores en diversos medicamentos, como clopidogrel, enalapril, trandolapril y metilfenidato, han identificado una asociación entre la presencia del alelo *CES1* rs71647871-A y una disminución de la actividad enzimática de *CES1*, así como un metabolismo reducido de los fármacos (184–190). Sin embargo, para el quinapril, un fármaco activado por *CES1* al igual que la capecitabina, el SNP *CES1* rs71647871 no presentó relación con el metabolismo y la eliminación del fármaco en individuos sanos (185). Estos hallazgos podrían sugerir que el impacto de los SNP en *CES1* sobre la actividad enzimática depende del sustrato específico con el que interactúan. Actualmente, no hay estudios que evalúen el impacto del SNP *CES1* rs71647871 en la actividad enzimática de *CES1* con capecitabina como sustrato. Modelos celulares y estudios prospectivos en cohortes más extensas podrían aclarar el impacto de este SNP en la PK y la toxicidad de la capecitabina.

En nuestra investigación, observamos que los pacientes con el genotipo *CDA* rs1048977-CC presentaron una mayor probabilidad de suspender el tratamiento con capecitabina debido a toxicidad (**Tabla 90**). Hasta la fecha, no hay otros estudios que hayan asociado este SNP con el riesgo de interrupción del tratamiento. Sin embargo, Pellicer et al. (población caucásica; España; $n = 301$) informaron que los pacientes con CCR que portaban el alelo *CDA* rs1048977-T ($p = 0.044$; OR = 8.62; IC del 95% = 1.05–70.24; CC vs. T) presentaron un mayor riesgo de toxicidad con capecitabina, especialmente hiperbilirrubinemia (76). Esta discrepancia con nuestros resultados podría atribuirse a las diferencias en el tamaño de la muestra y en la definición y categorización de eventos tóxicos. La variante *CDA* rs1048977 (c.435C>T;) resulta en una sustitución de codón que no cambia el aminoácido codificado (treonina) en la posición 145 (191). Aunque no existen otros estudios que hayan evaluado el impacto del SNP *CDA* rs1048977 en la seguridad de capecitabina, la evidencia existente sobre su influencia en la actividad enzimática de *CDA* y los resultados del tratamiento antineoplásico con gemcitabina, también presenta resultados contradictorios (131,132,192–195). Además, es importante señalar que la actividad

enzimática de CDA podría estar influenciada tanto por la presencia de variantes genéticas que alteren su secuencia codificante, como por el fármaco específico que se metabolice (130,132). Por esta razón, es importante realizar investigaciones adicionales que ayuden a dilucidar el impacto del SNP *CDA* rs1048977 en la actividad enzimática y la seguridad del tratamiento con capecitabina.

La enzima DPD desempeña un papel crucial en el catabolismo del 5-FU. En la práctica clínica diaria, cuatro SNPs en el gen *DPYD* cuentan con una elevada relevancia como biomarcadores predictivos de la toxicidad de FPs (*DPYD* rs3918290, *DPYD* rs55886062, *DPYD* rs67376798 y *DPYD* rs75017182-rs56038477 (HapB3)) (36,62). Sin embargo, en nuestro estudio, ninguna de estos SNPs ni el haplotipo *DPYD* (rs56038477-rs75017182) o la variable “portador de variantes *DPYD* clínicamente validadas” se asociaron con las variables de seguridad de la terapia de capecitabina, posiblemente debido a la baja frecuencia de estos polimorfismos en la población mundial y en la población ibérica de España (IBS) (7.00% y 4.90% porta al menos una variante *DPYD* de actividad reducida, respectivamente) y al tamaño relativamente reducido de nuestra muestra que limitaría la capacidad de detección de asociaciones estadísticamente significativas (62,196). A pesar de esto, identificamos otros SNPs en el gen *DPYD* con una frecuencia más alta en la población general (*DPYD* rs12022243, *DPYD* rs2297595, *DPYD* rs1801265 y *DPYD* rs1801159) que sí se asociaron con la seguridad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina. Esto refuerza la hipótesis de que otras variantes genéticas en *DPYD*, diferentes de las cuatro de relevancia clínica, podrían ejercer una influencia sustancial en la toxicidad asociada a la terapia de capecitabina. Los resultados de nuestro estudio indicaron que el alelo *DPYD* rs12022243-A presenta una mayor probabilidad de ocurrencia de dolor abdominal severo en los pacientes de nuestro estudio (**Tabla 55**). En consonancia con nuestros resultados, el estudio de Rosmarin et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 940) en pacientes con CCR tratados con capecitabina, reportó asociación significativa del alelo *DPYD* rs12022243-A con un riesgo incrementado de toxicidad general severa ($p < 0.001$; OR = 1.69; IC95% = 1.45 - 1.94; G vs. A) y diarrea severa ($p < 0.001$; OR = 1.79; IC95% = 1.54 - 2.05; G vs. A) (78). Como se mencionó anteriormente, la presencia del alelo *DPYD* rs12022243-A se ha relacionado con una expresión disminuida del gen *DPYD* y una actividad enzimática DPD reducida, lo que podría traducirse en un aumento del riesgo de toxicidad (177). En nuestro estudio, también se observó que la presencia del alelo *DPYD* rs2297595-G se asociaba con un mayor riesgo de experimentar diarrea severa, un aumento de la probabilidad de reducción de la dosis de capecitabina por toxicidad, así como un mayor riesgo de suspender el tratamiento debido a la aparición de toxicidad severa (**Tablas 52, 86 y 90**). Nuestros resultados están en línea con lo reportado por Falvella et al.

(población caucásica; Italia; n = 64), quienes reportaron en pacientes con CCR tratados con regímenes basados en capecitabina, una asociación significativa entre el genotipo *DPYD* rs2297595-AG y la presencia de toxicidad general severa ($p = 0.022$; OR = 5.94; IC95% = 1.29 - 27.22; AA vs. AG) (140). Sin embargo, otros estudios en cohortes más extensas de pacientes con neoplasias gastrointestinales no han observado una asociación significativa (78,114,144). La variante *missense* *DPYD* rs2297595 (c.496A>G) se distingue por la sustitución de una metionina por una valina en la posición 166 (197). La evidencia del impacto de este SNP en la actividad enzimática de DPD es contradictoria. Mientras que un estudio lo clasifica como un SNP de riesgo debido a su impacto significativo en el detrimento de la actividad enzimática de DPD (197), otro estudio simplemente sugiere una tendencia a una disminución en la actividad enzimática (198). El *Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Society for the Advancement of Pharmacy* (DPWG) recomienda una reducción del 25% de la dosis inicial en portadores de esta variante, destacando su impacto deletéreo en la actividad DPD (199). A pesar de esto, el CPIC aún no la incluye en la guía de dosificación de FPs (62). Esta situación subraya la necesidad de continuar evaluando la evidencia disponible para orientar las decisiones clínicas. Por otro lado, en nuestra investigación, los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs1801265-C presentaron una mayor probabilidad de retrasos en el tratamiento basado en capecitabina producto de la aparición de eventos de toxicidad (**Tabla 82**). En consonancia con nuestros hallazgos, Varma et al. (población asiática; India; n = 141) en pacientes con CCR en tratamiento con CAPOX, reportaron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801265-C y un mayor riesgo de trombocitopenia ($p = 0.010$; OR = 2.40; IC95% = 1.18 - 5.10; TT vs. TC/CC), diarrea ($p = 0.040$; OR = 2.70; IC95% = 1.80 - 4.00; TT vs. TC/CC) y SMP ($p = 0.020$; OR = 2.30; IC95% = 1.80 - 4.00; TT vs. TC/CC) (141). De forma contraria, Madi et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 2183) observaron una asociación significativa entre el alelo *DPYD* rs1801265-C y una menor probabilidad de toxicidad general a FPs en pacientes con CCR ($p = 0.008$; OR = 0.80; IC95% = 0.70 - 1.00; TT vs. C) (114). Otros estudios en pacientes con CCR en tratamiento con FPs no han reportado asociación entre este SNP y la toxicidad (78,107). El SNP *DPYD* rs1801265 (c.85T>C) es una variante *missense* que comprende el cambio de un aminoácido cisteína por arginina en la posición 29. La evidencia sobre el impacto este SNP en la actividad enzimática de *DPYD* es contradictoria. Algunos estudios sugieren actividad enzimática disminuida, mientras que otros indican que la variante codifica para una enzima con actividad normal o incluso aumentada (197,198,200). Estas discrepancias subrayan la complejidad de la influencia de este SNP en la función enzimática de DPD, destacando la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente sus efectos y su posible relevancia en la respuesta al tratamiento. Finalmente, nuestro estudio reveló una asociación significativa entre el genotipo *DPYD*

rs1801159-GG y una mayor probabilidad de reducción de la dosis de capecitabina por aparición de toxicidad (**Tabla 86**). Nuestros hallazgos están en línea con lo reportado en el estudio de Zhang et al. (población asiática; China; n = 73) realizado en pacientes con neoplasias sólidas tratados con 5-FU, donde los pacientes portadores del alelo *DPYD* rs1801159-G presentaron una probabilidad superior de experimentar náuseas y vómitos o leucopenia ($p < 0.05$; AA vs. G) (143). No obstante, otros estudios realizados en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal no hallaron una asociación significativa entre el SNP *DPYD* rs1801159 y la seguridad de la terapia de FPs (78,107,114,144). El SNP *DPYD* rs1801159 (c.1627A>G) también es una variante *missense* caracterizada por el cambio de un aminoácido isoleucina por valina en la posición 543. El impacto del SNP *DPYD* rs1801159 en la actividad enzimática de DPD no se ha esclarecido por completo. Mientras que algunos estudios sugieren una tendencia hacia una actividad enzimática disminuida, otros indican que la variante codifica para una enzima con actividad normal (198,200). Esta falta de consenso subraya la necesidad de investigaciones adicionales para obtener una comprensión más completa de los efectos de este SNP sobre la actividad de DPD y su posible relevancia clínica en la respuesta al tratamiento basado en capecitabina. Nuestros resultados y la evidencia disponible en relación con el impacto de SNPs en *DPYD* sobre la toxicidad de la terapia de FPs, ponen en evidencia la importancia de considerar un amplio espectro de variantes en *DPYD* para una evaluación más completa de la seguridad del tratamiento.

En nuestra investigación, se observó una asociación significativa entre el alelo *UMPS* rs4678145-C y una mayor probabilidad de experimentar toxicidad general severa y SMP grave (**Tablas 45 y 66**). En consonancia con nuestros hallazgos, Pellicer et al. (Población Caucásica; España; n = 301) reportaron en pacientes con CCR en tratamiento con capecitabina, que los portadores del alelo *UMPS* rs4678145-C presentaron un mayor riesgo de astenia ($p = 0.006$; OR = 4.54; IC95% = 1.55 - 13.24; GG vs. GC/CC) (76). No se han encontrado estudios que evalúen el impacto del SNP *UMPS* rs4678145 en la actividad enzimática de UMPS. Sin embargo, al considerar la evidencia disponible que sugiere que una sobreexpresión del gen *UMPS* confiere mayor sensibilidad celular al 5-FU (146), podemos proponer la hipótesis de que el alelo *UMPS* rs4678145-C aumenta la expresión de *UMPS*. De esta manera, se podría producir un incremento en el efecto de 5-FU, lo que conllevaría a un mayor riesgo de toxicidad asociada a FPs. Este planteamiento se alinea con nuestros resultados y los de Pellicer et. al. No obstante, es fundamental llevar a cabo experimentos especializados destinados a evaluar directamente el impacto de esta variante sobre la actividad enzimática de UMPS. En nuestra investigación, también notamos que los pacientes portadores del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) tuvieron un

riesgo incrementado de toxicidad general y SMP severo. Aunque no disponemos de evidencia específica sobre el impacto de este haplotipo en los resultados de la terapia de FPs, nuestras observaciones refuerzan la importancia de considerar la interacción de variantes genéticas en la respuesta a la terapia de capecitabina. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para comprender completamente el impacto clínico de este haplotipo.

En nuestro estudio, los pacientes portadores del genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG presentaron un mayor riesgo de aparición de toxicidad general severa (**Tabla 45**). Estos resultados son similares a los reportados por Rosmarin et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 940) y García-González et al. (población NR; España; n = 239) en pacientes con CCR tratados con regímenes basados en capecitabina (78,79). Rosmarin et al. observaron una asociación significativa del alelo *ENOSF1* rs2612091-G con la toxicidad general y SMP severo ($p < 0.001$; OR = 1.59; IC95% = 1.39 - 1.79 y, $p < 0.001$; OR = 1.57; IC95% = no reportado (NR), respectivamente, ambos para A vs. G) (78). A su vez, García-González observaron que el genotipo *ENOSF1* rs2612091-GG se correlacionaba con la aparición de SMP de grado 2-4 ($p = 0.027$; OR = 2.28; IC95% = 1.10 - 4.76, GA/AA vs. GG) (79). Además, el metaanálisis de Hamzic et al. (población mayoritariamente caucásica; Internacional; n = 1912) reveló que los pacientes con neoplasias gastrointestinales portadores del alelo *ENOSF1* rs2612091-G presentan una mayor probabilidad de sufrir SMP durante el tratamiento con FPs (75). Por el contrario, Meulendijks et al. (población caucásica; Países Bajos; n = 185), no reportaron una asociación significativa entre este SNP y la toxicidad de la terapia con FPs (80). Como se mencionó previamente, el SNP *ENOSF1* rs2612091 parece desempeñar un papel crucial como regulador de la expresión de *TYMS* (74). En el metaanálisis de Hamzic et al., se destaca que este SNP está fuertemente vinculado con la variante *TYMS* 6bp (ins/del) ($D' = 0.90 - 0.95$, $r^2 = 0.31 - 0.39$). Los autores indican que el impacto de la variante *TYMS* 6bp en la aparición del SMP parece atribuirse a un efecto de arrastre con el alelo *ENOSF1* rs2612091-G. Además, sugieren que el alelo *TYMS* 6bp-ins indica una menor expresión de *TYMS*, lo que podría aumentar la probabilidad de toxicidad frente a la terapia, aunque reconocen la existencia de hallazgos contradictorios en la literatura (75). Lo planteado por Hamzic et al. sugiere que una menor expresión de *TYMS* podría potenciar el efecto citotóxico del 5-FU, aumentando la quimio-sensibilidad tanto en células tumorales como no tumorales. Esta hipótesis concuerda con estudios previos sobre la expresión de *TYMS* y la respuesta a la terapia antineoplásica (201,202), así como con nuestros resultados en relación con el impacto del alelo *ENOSF1* rs2612091-G en la toxicidad de la terapia de capecitabina. Sin embargo, se contraponen a nuestros hallazgos en relación con la SLE, donde el genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA mostró un perfil de supervivencia mejorado. El hecho de que el SNP *ENOSF1* rs2612091 actúe

como un posible factor de riesgo para la toxicidad en un alelo (A) y, al mismo tiempo, esté relacionado con mejores tasas de SLE en el otro alelo (G), puede atribuirse a la complejidad de las interacciones genéticas, a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la presencia de factores ambientales. Además, es importante considerar que esta variante está en LD con numerosos SNPs (75). Se requiere investigación adicional para comprender plenamente cómo estos alelos afectan los resultados clínicos. En nuestro estudio también se observó una asociación entre el haplotipo *TYMS/ENOSF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) y una menor probabilidad de suspensión de la terapia basada en capecitabina debida a eventos de toxicidad (**Tabla 91**). A pesar de la falta de evidencia en la literatura científica que aborde específicamente el impacto de este haplotipo en la toxicidad a la terapia de FPs, se identificaron investigaciones que examinaron haplotipos que incluyen a *ENOSF1* rs2612091, la variante *TYMS* VNTR y la variante *TYMS* 6bp (75,181,182). El estudio de Lecomte et al. (población caucásica; Francia; n = 90) reportó una asociación significativa entre el haplotipo *TYMS* 2R-ins6bp (VNTR - 6bp) y una mayor incidencia de eventos adversos severos durante la terapia con 5-FU en pacientes con CCR (181). Adicionalmente, el metaanálisis de Hamzic et al. (población mayoritariamente caucásica; Internacional; n = 1912) respaldó estas asociaciones al revelar que el haplotipo *TYMS/ENOSF1* 2R-ins6bp-G (VNTR-6bp-rs2612091) se relacionaba de manera significativa con un mayor riesgo de SMP (75). Por otro lado, Cho et al. (población asiática; Korea; n = 121), informaron que los pacientes con CCR portadores del haplotipo *TYMS* 3R-del6bp (VNTR-6bp) se asociaron de forma significativa con la toxicidad severa durante el tratamiento con 5-FU. Los autores indicaron que el alelo *TYMS* 3R presenta una actividad transicional similar a la del 2R (182). Las diferencias observadas en los hallazgos reportados entre Lecomte et al. y Hamzic et al., en comparación con Cho et al., pueden atribuirse a diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, a las metodologías de investigación empleadas (estudio de cohortes frente a casos y controles) y a los tamaños muestrales de cada estudio.

Nuestros hallazgos indicaron que el genotipo *MTHFR* rs1801131-CC se asoció con un mayor riesgo de neutropenia severa (**Tabla 75**). Los estudios que han evaluado el impacto del SNP *MTHFR* rs1801131 en la aparición de toxicidad hematológica no han reportado asociaciones significativas (94,95). Sin embargo, diversos estudios han encontrado asociación entre este SNP y la aparición de toxicidad general y SMP. Sharma et al. (población NR; Australia; n = 54) y Kristensen et al. (población caucásica; Dinamarca; n = 68) hallaron asociación significativa entre el alelo y genotipo *MTHFR* rs1801131-C/CC y la toxicidad general en pacientes con CCR tratados con FPs (p < 0.050; OR = 0.06; IC95% = 0.01 - 0.30; C vs. AA, y p = 0.008; RR = 1.77; IC95% = NR; A vs. CC, respectivamente) (84,86). A su vez, Loganayagam et al. (población multiétnica; Reino

Unido; n = 244) observaron una correlación significativa entre el genotipo *MTHFR* rs1801131-CC y un aumento del riesgo de aparición de SMP en pacientes con neoplasias sólidas en tratamiento con capecitabina ($p < 0.010$; OR = 9.99; IC95% = 3.84 - 27; A vs. CC) (90). El SNP *MTHFR* rs1801131 (c.1286A>C) es una variante *missense* que provoca una sustitución de ácido glutámico por alanina en un dominio regulador de la enzima, resultando en una reducción leve de su actividad catalítica (30-40%) (203). La disminución de la actividad de MTHFR conduce a un aumento en la concentración intracelular de 5,10-MTHF, lo que intensifica la formación estable del complejo ternario (FdUMP/TS/5,10-MTHF). Esto resulta en una mayor inhibición enzimática de la TS y, por consiguiente, en un aumento de la toxicidad a las FPs (204). Esta correlación se encuentra respaldada tanto por nuestros resultados como por los hallazgos reportados en los estudios anteriormente mencionados (84,86,90). Por otro lado, En nuestra investigación, los pacientes portadores del alelo *MTHFR* rs1801133-C presentaron una mayor probabilidad de retrasar el tratamiento producto de la aparición de eventos de toxicidad asociada a capecitabina (**Tabla 82**). Nuestros resultados están en consonancia con lo reportado por Pellicer et al. (población caucásica; España; n = 319), quienes también estudiaron el impacto de esta variante en pacientes con CCR en tratamiento con capecitabina. En este estudio se observó una asociación significativa entre el alelo *MTHFR* rs1801133-T y un menor riesgo de retraso del tratamiento ($p = 0.047$; OR = 0.61; IC95% = 0.38 - 0.99; CC vs. T) (102). En contraste, Jennings et al. (población caucásica; Reino Unido; n = 254), no hallaron una asociación entre el SNP *MTHFR* rs1801133 y el retraso en el inicio de la dosis de FPs ($p = 0.672$; OR = 1.18; IC95% = 0.54 - 2.59; C vs. TT) (89). La diferencia en los resultados expuestos podría atribuirse a variaciones en la variabilidad genética entre poblaciones. En la población IBS, la MAF de este SNP se acerca al 50% de la población, mientras que en la población de Gran Bretaña y Escocia (GBR), la MAF es del 32%. Además, discrepancias en el tipo de tratamiento antineoplásico basado en FPs, tamaño de la muestra, patologías estudiadas, entre otros factores, también podrían influir en las divergencias observadas. El SNP *MTHFR* rs1801133 (c.665C>T) se caracteriza por una sustitución de alanina por valina que resulta en la codificación de una forma de proteína MTHFR termolábil con actividad catalítica reducida (205,206). Esta variante presenta un 30% de disminución de la actividad en individuos heterocigotos y un 70% en homocigotos (206). Al igual que como se mencionó para el SNP *MTHFR* rs1801131, la reducción de la actividad enzimática provocaría un mayor riesgo de toxicidad asociada a las FP (204). En este caso, este planteamiento no se ajustaría con lo reportado en nuestro estudio. Sin embargo, la evidencia disponible en cuanto a este efecto presenta resultados contradictorios (83). Las inconsistencias entre los datos disponibles en relación con la influencia de este SNP sobre la toxicidad asociada a FPs puede ser explicada en gran parte por la elevada variabilidad en las MAF entre las poblaciones (83).

Los pacientes de nuestro estudio portadores del genotipo *ERCC1* rs3212986-GG presentaron un mayor riesgo de toxicidad general durante la terapia con capecitabina (**Tabla 45**). La evidencia disponible con respecto a la influencia del SNP *ERCC1* rs3212986 sobre la toxicidad de la terapia de FPs en pacientes con neoplasias gastrointestinales no presenta resultados significativos (80,112). Sin embargo, el estudio de Tecza et al. (población silesia; Polonia; n = 324) reportó una asociación significativa entre el genotipo *ERCC1* rs3212986-TT y un riesgo incrementado de neutropenia recurrente (grados 1-4) en pacientes con cáncer de mama tratadas con esquemas de 5-FU, ciclofosfamida y doxorubicina (p = 0.006; OR = 5.45; IC95% = 1.62 - 18.29, C vs. TT) (207). La discrepancia observada en el genotipo de riesgo de toxicidad del SNP *ERCC1* rs3212986 entre la cohorte de Tecza et al. y la de nuestro estudio podría deberse a diferencias en factores tales como el tamaño muestral, la etnicidad de la población estudiada, el tipo de neoplasia, el tipo de fármacos en el tratamiento antineoplásico administrado, así como otros factores ambientales, entre otros. La variante *ERCC1* rs3212986 (c.*197G>T) se ubica en una región 3' no traducida, la cual se ha reconocido como contribuyente en la inhibición de la traducción del ARNm de *ERCC1* (208). Se ha sugerido que el SNP *ERCC1* rs3212986-T podría alterar la estructura del ARNm (209), con posibles implicaciones funcionales, especialmente en la expresión y la función de la proteína ERCC1. Esto se correlaciona con la observación de que el genotipo *ERCC1* rs3212986-TT se caracteriza por una reducción en reparación del ADN (209). Dado que se ha planteado la posibilidad de que una menor capacidad de reparación del ADN en pacientes con cáncer pueda traducirse en una respuesta más efectiva a la QT y en una mayor afectación de las células no tumorales (210), se podría inferir que el genotipo rs3212986-TT podría estar asociado con un mayor riesgo de toxicidad durante la terapia con FPs. Esta inferencia se correlaciona con los hallazgos de Tecza et al. pero no con nuestros resultados. Es importante mencionar que otros estudios no encuentran diferencias significativas en los niveles de expresión de ERCC1 entre los diferentes genotipos del SNP *ERCC1* rs3212986 (211). Además, se han reportado efectos contradictorios del SNP *ERCC1* rs3212986 en los resultados terapéuticos en pacientes con cáncer de ovario (212). Por lo tanto, es necesario confirmar la actividad biológica de la proteína ERCC1 en relación con el SNP *ERCC1* rs3212986 mediante estudios in vitro para obtener conclusiones más precisas sobre su impacto sobre los resultados clínicos de la terapia antineoplásica. En nuestra investigación, también identificamos que los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-GC (rs3212986-rs11615) presentaron un mayor riesgo de leucopenia severa, mientras que los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) tuvieron un menor riesgo de toxicidad general severa y de suspender la terapia de capecitabina por eventos de toxicidad (**Tablas 45, 73 y 91**). Hasta la fecha, no hemos encontrado evidencia previa en la literatura científica que aborde de manera específica el impacto de este haplotipo sobre la toxicidad

relacionada con la terapia de FPs. Esta situación, subraya la necesidad de una mayor exploración y comprensión de los haplotipos en el gen *ERCC1* en el contexto de la terapia con FPs.

Los resultados de nuestra investigación indican que existe una asociación significativa entre el haplotipo *ERCC2-CC* (rs13181-rs1799787) y un riesgo incrementado de linfocitopenia severa (**Tabla 70**). No hemos hallado otros estudios que investigaran los efectos de este haplotipo en los resultados de la terapia de capecitabina. La única evidencia identificada hasta el momento señala una conexión entre el haplotipo *ERCC1/ERCC2-GT* (rs10412761-rs1799787) y un detrimento en la respuesta al tratamiento neoadyuvante con capecitabina en pacientes con CCR (población caucásica; Francia; n = 316) (104). La falta de datos específicos sobre el haplotipo *ERCC2* en relación con la terapia de capecitabina subraya la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente su impacto clínico.

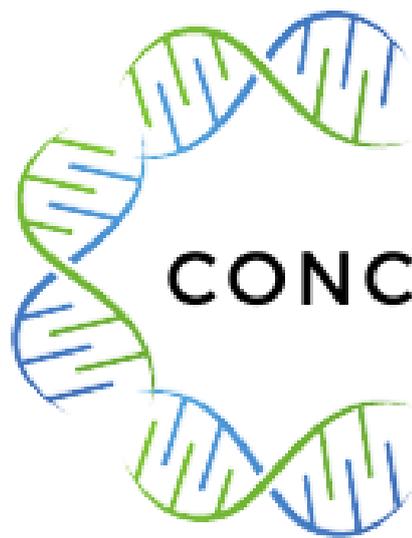
Nuestro estudio reveló un efecto protector del genotipo *ABCB1* rs2032582-TG frente a la ocurrencia de linfocitopenia severa (**Tabla 69**). En contraste, el estudio de González-Haba et al. (población caucásica; España; n = 74) en pacientes con CCR, no halló asociación significativa entre este SNP y la aparición de neutropenia (grados 2-4) (p = 0.083). En cambio, los autores reportaron que los pacientes portadores del genotipo *ABCB1* rs2032582-GG presentaron un mayor riesgo de SMP (p = 0.048; TT vs. TG vs. GG). Sin embargo, esta asociación no se identificó al replicarse el análisis en la cohorte de validación (158). El SNP *ABCB1* rs2032582 (c.2887T>G/A) es una variante tri alélica que se caracteriza por un cambio de alanina a serina/treonina en la posición 893. La literatura disponible sobre los efectos fenotípicos de esta variante es inconclusa, ya que hay evidencia tanto a favor como en contra de una asociación del alelo *ABCB1* rs2032582-T con la actividad y expresión de la P-gp (213). En el estudio de Llaudó et al. se reportó que los genotipos TG/GG se asocian con una mayor actividad de la P-gp en células mononucleares de sangre periférica vs. el genotipo TT (214). A su vez, Chockalingam et al. observaron una relación significativa entre el aumento de la expresión de *ABCB1* y una mayor resistencia al tratamiento con 5-FU en líneas celulares modificadas (156). Por su parte, Chang et al. demostraron que los pacientes portadores del genotipo *ABCB1* rs2032582-GG presentaban un mayor aclaramiento de antineoplásicos, disminución de la exposición al fármaco y una disminución en la respuesta terapéutica (215). En este contexto, la presencia del alelo *ABCB1* rs2032582-G se podría considerar como protectora frente a la toxicidad de FPs, ya que se asocia con una mayor actividad de P-gp. Este aumento en la actividad del transportador de eflujo conllevaría a una disminución en la exposición al 5-FU, lo que podría reducir la probabilidad de toxicidad. Dado que no se tiene certeza completa de que el 5-FU sea un sustrato de P-gp (a pesar de observarse que la expresión de *ABCB1* afecta el tratamiento con 5-FU), se han propuesto

algunos mecanismos indirectos de transporte transmembrana que podrían influir en la eficacia y seguridad de la QT en el CCR (155). En nuestro estudio también se observó una asociación significativa entre los haplotipos en *ABCB1* (rs1045642-rs2032582-rs1128503), *ABCB1*-TGC, *ABCB1*-TTT, *ABCB1*-TTC y *ABCB1*-CGT, y una mayor probabilidad de linfocitopenia severa, hiperbilirrubinemia severa, neutropenia severa, y reducción de dosis de capecitabina por toxicidad, respectivamente (**Tablas 60, 71, 77 y 88**). La identificación de asociaciones significativas entre varios haplotipos en el gen *ABCB1* y diversas toxicidades relacionadas con la capecitabina destaca la complejidad de la contribución genética en la respuesta al tratamiento antineoplásico. En cuanto a la evidencia disponible con respecto al impacto de este haplotipo en la seguridad de la terapia de FPs, Glimelius et al. (población caucásica; Suecia; n = 182), reportaron que los pacientes con CCR que eran portadores del haplotipo *ABCB1*-TTT tendían a presentar un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a la terapia de 5-FU + irinotecán (216). Por otro lado, García-González et al. (población NR; España; n =239), reportaron que los pacientes portadores del haplotipo *ABCB1*-CGC (*ABCB1**1) presentaron una mayor probabilidad de retraso y reducción de dosis de capecitabina por toxicidad, además de sufrir diarrea y toxicidad general. La asociación entre *ABCB1**1 y la toxicidad general severa fue especialmente relevante ($p < 0.001$; OR = 4.06; IC95% = 1.97-8.38; para resto de haplotipos en *ABCB1* vs. *ABCB1**1) (79). Estos resultados subrayan la necesidad de futuras investigaciones en cohortes más amplias para dilucidar, respaldar y expandir estos resultados.

Es importante reconocer las limitaciones específicas de este estudio que podrían afectar la interpretación de los resultados. En primer lugar, el tamaño de muestra relativamente reducido podría limitar la capacidad para identificar asociaciones más sutiles en otras variantes en genes involucrados en la PD y PK de la capecitabina con la variables de efectividad y seguridad de la terapia. En segundo lugar, la naturaleza ambispectiva del estudio podría resultar en diferencias en la duración del seguimiento entre las cohortes retrospectivas y prospectivas, afectado potencialmente la estimación de las tasas de supervivencia. En tercer lugar, el tiempo medio de seguimiento podría considerarse relativamente corto, lo que podría conducir a la subrepresentación de eventos a largo plazo. Estudios con cohortes prospectivas más extensas y seguimiento prolongado podrían mejorar la validez y generalización de nuestros hallazgos. En cuarto lugar, solo se examinó la influencia de variantes tipo SNP en la efectividad y seguridad de la terapia basada en capecitabina, excluyendo el posible efecto de otras variantes genéticas que se han asociado con efectos en los resultados de la terapia con capecitabina (repeticiones en tándem, variaciones en el número de copias, inserciones, deleciones, etc.). Por último, la inclusión exclusiva de pacientes de población IBS bajo tratamiento adyuvante para el CCR podría

limitar la generalización de nuestros resultados a otras etnias, regímenes de tratamiento o tipos de cáncer. Por ende, los resultados obtenidos no son extrapolables más allá de este contexto. En futuras investigaciones, se debería incluir cohortes de pacientes más diversas para obtener resultados más completos. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio contribuye al creciente cuerpo de evidencia sobre el papel de la variabilidad genética en la efectividad y seguridad de la capecitabina. Además, la selección de todos los pacientes de una única cohorte hospitalaria, quienes siguieron los mismos protocolos terapéuticos bajo la supervisión del mismo equipo de oncología médica, garantiza la homogeneidad y confiabilidad de las variables clínicas recopiladas.

En resumen, los hallazgos de nuestro estudio sugieren que los SNPs *DPYD* rs12022243 y *ENOSF1* rs2612091 pueden actuar potencialmente como biomarcadores predictivos de efectividad de la terapia basada en capecitabina en pacientes con CCR. A su vez, el haplotipo *TYMS/ENOSF1* también parecen impactar en la SLE de los pacientes con terapia adyuvante basada en capecitabina. Por otro lado, los SNPs *CES1* rs71647871, *CDA* rs1048977, *DPYD* rs12022243, *DPYD* rs2297595, *DPYD* rs1801265, *DPYD* rs1801159, *UMPS* rs4678145, *ABCB1* rs2032582, *ENOSF1* rs2612091, *MTHFR* rs1801131 y *MTHFR* rs1801133 podría actuar como predictores de la seguridad de la terapia basada en capecitabina en pacientes con CCR. De igual forma haplotipos en los genes *UMPS*, *TYMS/ENOSF1*, *ERCC1*, *ERCC2* y *ABCB1* también pueden influir sobre la seguridad de la terapia adyuvante de capecitabina en los pacientes con CCR.



CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

En cuanto al impacto de biomarcadores sobre la efectividad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina:

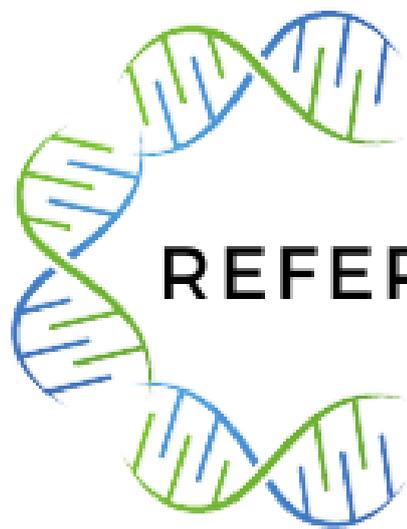
- I. El alelo *DPYD* rs12022243-A y el genotipo *ENOSF1* rs2612091-AA, así como una historia familiar de cáncer positiva, un grado histológico tumoral bajo, y el haplotipo *TYMS/ENOSF1*-CAA (rs699517-rs2790-rs2612091) se asociaron con mejores perfiles de SLE en pacientes con CCR.
- II. No se encontró asociación entre los SNPs estudiados en los genes *ABCB1*, *ABCC4*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOSF1*, *TYMP*, *UMPS*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3*, y la SLE en los pacientes de nuestro estudio. Tampoco se halló relación con los haplotipos estudiados en los genes *ABCB1*, *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *ERCC1*, *ERCC2*, *MTHFR*, *SLC22A7*, *UMPS*.

En cuanto al impacto de biomarcadores sobre la seguridad del tratamiento adyuvante basado en capecitabina:

- III. Los pacientes con CCR portadores del alelo *CES1* rs71647871-A, del alelo *UMPS* rs4678145-C, de los genotipos *ENOSF1* rs2612091-GG y *ERCC1* rs3212986-GG y del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) presentaron un mayor riesgo de presentar toxicidad general severa durante el tratamiento con capecitabina. En contraste, los pacientes portadores del haplotipo *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) presentaron un menor riesgo de toxicidad general severa.
- IV. Los pacientes con el alelo *DPYD* rs2297595-G y con terapia adyuvante de capecitabina en monoterapia presentaron una mayor probabilidad de diarrea severa.
- V. El alelo *DPYD* rs12022243-A se correlacionó con una mayor ocurrencia de dolor abdominal severo durante la terapia basada en capecitabina.
- VI. El haplotipo *ABCB1*-TTT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) se asoció con un riesgo incrementado de ocurrencia de hiperbilirrubinemia severa durante el tratamiento con capecitabina.
- VII. Los pacientes portadores de los alelos *CES1* rs71647871-A, *UMPS* rs4678145-C y del haplotipo *UMPS*-TCG (rs2279199-rs4678145-rs1801019) tuvieron un riesgo incrementado de SMP severo durante el tratamiento con capecitabina.
- VIII. El genotipo *ABCB1* rs2032582-TG se presentó como un factor protector frente a la aparición de linfocitopenia severa a la terapia basada en capecitabina. En cambio, los haplotipos

ABCB1-TGC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) y *ERCC2*-CC (rs13181-rs1799787) presentaron un mayor riesgo de linfocitopenia severa.

- IX. El haplotipo *ERCC1*-GC (rs3212986-rs11615) se asoció con un mayor riesgo de leucopenia severa durante el tratamiento con capecitabina.
- X. Los pacientes portadores del genotipo *MTHFR* rs1801131-CC y del haplotipo *ABCB1*-TTC (rs1045642-rs2032582-rs1128503) mostraron un mayor riesgo de neutropenia severa durante el tratamiento basado en capecitabina.
- XI. Los alelos *DPYD* rs1801265-C y *MTHFR* rs1801133-C, así como menor edad al diagnóstico se asociaron con una mayor probabilidad de retraso del tratamiento de capecitabina por eventos de toxicidad.
- XII. El genotipo *DPYD* rs1801159-GG y el alelo *DPYD* rs2297595-G, así como el haplotipo *ABCB1*-CGT (rs1045642-rs2032582-rs1128503) se relacionaron con un mayor riesgo de reducción de dosis de capecitabina por eventos de toxicidad.
- XIII. Los pacientes portadores del genotipo *CDA* rs1048977-CC, del alelo *DPYD* rs2297595-G y aquellos en tratamiento con capecitabina en monoterapia, exhibieron una mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a eventos de toxicidad. Por el contrario, los haplotipos *TYMS/ENOSF1*-TGA (rs699517-rs2790-rs2612091) y *ERCC1*-TC (rs3212986-rs11615) se relacionaron con un menor riesgo de suspender la terapia de capecitabina por eventos de toxicidad.
- XIV. No se encontró asociación entre los SNPs estudiados en los genes *ABCC4*, *CES1P1*, *CES2*, *ERCC2*, *SLC22A7*, *TYMS*, *TYMS/ENOSF1*, *TYMP*, *UPB1*, *XRCC1* y *XRCC3*, y la seguridad de la terapia en los pacientes de nuestro estudio. Tampoco se halló asociación entre los haplotipos estudiados en los genes *CDA*, *CES1*, *CES1P1*, *DPYD*, *MTHFR*, *SLC22A7* y la seguridad de la terapia basada en capecitabina.



REFERENCIAS

7 REFERENCIAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Cáncer colorrectal. Una guía práctica [Internet]. I. Vol. I. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2002 [citado 9 de abril de 2022]. 167 p. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/migration/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ano/documentos/guia-cancer-colorrectal.pdf>
2. Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ*. 25 de abril de 1992;304(6834):1106-8.
3. Rocha JLU, Ferreiro RS, Suarez RF, Vázquez JT. Primary prevention of CRC. En: *Foundations of Colorectal Cancer* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 17 de abril de 2022]. p. 27-39. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323900553000028>
4. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
5. Recio-Boiles A, Kashyap S, Tsois A, Babiker HM. Rectal Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493202/>
6. Colorectal cancer [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 [citado 1 de abril de 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559922/>
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):209-49.
8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023 [Internet]. 2023.^a ed. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
9. Pillado MTS, Díaz SP, Barreiro VB, Martín CG. Incidence and mortality of CRC. En: *Foundations of Colorectal Cancer* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 9 de abril de 2022]. p. 3-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032390055300034X>
10. Díaz SP, Barreiro VB, Pillado MTS, Alhayek-Aí M, Santamaría PG, Martín CG. Prognosis and follow-up of CRC patients: Role of diagnostic and therapeutic delay. En: *Foundations of Colorectal Cancer* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 9 de abril de 2022]. p. 17-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323900553000119>
11. Bien SA, Su YR, Conti DV, Harrison TA, Qu C, Guo X, et al. Genetic variant predictors of gene expression provide new insight into risk of colorectal cancer. *Hum Genet*. abril de 2019;138(4):307-26.
12. Szyłberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:573814.

13. Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CAR. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg.* 27 de marzo de 2015;7(3):25-32.
14. Costigan DC, Dong F. The extended spectrum of RAS-MAPK pathway mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* marzo de 2020;59(3):152-9.
15. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(6):2647-93.
16. Martínez-Roca A, Giner-Calabuig M, Murcia O, Castillejo A, Soto JL, García-Heredia A, et al. Lynch-like Syndrome: Potential Mechanisms and Management. *Cancers (Basel).* 22 de febrero de 2022;14(5):1115.
17. Takayama T, Goji T, Taniguchi T, Inoue A. Chemoprevention of colorectal cancer-experimental and clinical aspects-. *J Med Invest.* febrero de 2009;56(1-2):1-5.
18. Awan R, Sirinukunwattana K, Epstein D, Jefferyes S, Qidwai U, Aftab Z, et al. Glandular Morphometrics for Objective Grading of Colorectal Adenocarcinoma Histology Images. *Sci Rep.* 4 de diciembre de 2017;7(1):16852.
19. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editores. *AJCC cancer staging manual.* Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
20. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* noviembre de 2015;21(11):1350-6.
21. López-Camacho E, Prado-Vázquez G, Martínez-Pérez D, Ferrer-Gómez M, Llorente-Armijo S, López-Vacas R, et al. A Novel Molecular Analysis Approach in Colorectal Cancer Suggests New Treatment Opportunities. *Cancers (Basel).* 9 de febrero de 2023;15(4):1104.
22. Kumar R, Lewis CR. Colon Cancer Screening. En: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559064/>
23. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Colorectal Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet].* Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 1 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65825/>
24. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* noviembre de 2018;41(9):585-96.
25. American Cancer Society. Colorectal Cancer Signs and Symptoms [Internet]. *Cancer.org.* 2022 [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

26. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. octubre de 2020;31(10):1291-305.
27. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 de julio de 2017;28(suppl_4):iv22-40.
28. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. enero de 2023;34(1):10-32.
29. Belinson S, Chopra R, Yang Y, Shankaran V, Aronson N. Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [citado 21 de mayo de 2023]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115724/>
30. Agranovich A BE. Radiotherapy for colorectal cancer. *BCMJ Clinical Articles*. abril de 2000;42(3):139-41.
31. Malet-Martino M, Martino R. Clinical Studies of Three Oral Prodrugs of 5-Fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): A Review. *The Oncologist*. 1 de agosto de 2002;7(4):288-323.
32. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *European Journal of Cancer*. julio de 1998;34(8):1274-81.
33. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. enero de 2005;27(1):23-44.
34. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(2):85-104.
35. European Medicines Agency (EMA). Xeloda® Summary of product information. Annex I [Internet]. 2021 [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_es.pdf
36. Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics*. abril de 2011;21(4):237-42.
37. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 30 de junio de 2005;352(26):2696-704.
38. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 15 de abril de 2001;19(8):2282-92.
39. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic

- colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2001;19(21):4097-106.
40. Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Annals of Oncology.* diciembre de 2011;22(12):2604-9.
 41. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, De Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *JCO.* 10 de noviembre de 2015;33(32):3733-40.
 42. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *JCO.* 20 de abril de 2008;26(12):2006-12.
 43. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* octubre de 2008;19(10):1720-6.
 44. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 14 de julio de 2007;370(9582):135-42.
 45. Montagnani F, Chiriatti A, Licitra S, Aliberti C, Fiorentini G. Differences in efficacy and safety between capecitabine and infusional 5-fluorouracil when combined with irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* octubre de 2010;9(4):243-7.
 46. Souglakos J, Ziras N, Kakolyris S, Boukovinas I, Kentepozidis N, Makrantonakis P, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer.* 31 de enero de 2012;106(3):453-9.
 47. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol.* junio de 2013;24(6):1580-7.
 48. Chan GHJ, Chee CE. Making sense of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* diciembre de 2019;10(6):1183-92.
 49. Iveson T. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: state of the art and future perspectives. *Curr Opin Oncol.* julio de 2020;32(4):370-6.
 50. McCleary NJ, Benson AB, Dienstmann R. Personalizing Adjuvant Therapy for Stage II/III Colorectal Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* mayo de 2017;(37):232-45.

51. Soler-González G, Sastre-Valera J, Viana-Alonso A, Aparicio-Urtasun J, García-Escobar I, Gómez-España MA, et al. Update on the management of elderly patients with colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 27 de julio de 2023 [citado 1 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12094-023-03243-0>
52. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 6 de julio de 2016;8(346):346ra92.
53. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de agosto de 2019;5(8):1124-31.
54. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de diciembre de 2019;5(12):1710-7.
55. Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J, et al. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*. 26 de julio de 2012;487(7408):500-4.
56. Roepman P, Schlicker A, Tabernero J, Majewski I, Tian S, Moreno V, et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 1 de febrero de 2014;134(3):552-62.
57. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*. mayo de 2018;391(10135):2128-39.
58. Traut TW, Loechel S. Pyrimidine catabolism: individual characterization of the three sequential enzymes with a new assay. *Biochemistry*. 22 de mayo de 1984;23(11):2533-9.
59. Paulsen NH, Vojdeman F, Andersen SE, Bergmann TK, Ewertz M, Plomgaard P, et al. *DPYD* genotyping and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping in clinical oncology. A clinically focused minireview. *Basic Clin Pharma Tox*. noviembre de 2022;131(5):325-46.
60. European Medicines Agency (EMA). EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf
61. Deac AL, Burz CC, Bocşe HF, Bocşan IC, Buzoianu AD. A systematic review on the importance of genotyping and phenotyping in fluoropyrimidine treatment. *Medicine and Pharmacy Reports* [Internet]. 25 de marzo de 2020 [citado 4 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1564>
62. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. febrero de 2018;103(2):210-6.

63. Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiadèr CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity: *DPYD* and fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer*. junio de 2014;n/a-n/a.
64. Nie Q, Shrestha S, Tapper E, Trogstad-Isaacson C, Bouchonville K, Lee A, et al. Quantitative Contribution of rs75017182 to Dihydropyrimidine Dehydrogenase mRNA Splicing and Enzyme Activity. *Clin Pharmacol Ther*. octubre de 2017;102(4):662-70.
65. Haute Autorité de Santé. Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency to decrease the risk of severe toxicities related to fluoropyrimidines (5-fluorouracil or capecitabine) [Internet]. [citado 17 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891090/en/screening-for-dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency-to-decrease-the-risk-of-severe-toxicities-related-to-fluoropyrimidines-5-fluorouracil-or-capecitabine-inahta-brief
66. NHS England. Clinical Commissioning Urgent Policy Statement: pharmacogenomic testing for *DPYD* polymorphisms with fluoropyrimidine therapies [Internet]. [citado 17 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-urgent-policy-statement-pharmacogenomic-testing-for-dpyd-polymorphisms-with-fluoropyrimidine-therapies/>
67. Casneuf V, Borbath I, Van Den Eynde M, Verheezzen Y, Demey W, Verstraete AG, et al. Joint Belgian recommendation on screening for *DPD*-deficiency in patients treated with 5-FU, capecitabine (and tegafur). *Acta Clinica Belgica*. 4 de marzo de 2022;77(2):346-52.
68. Hamzic S, Aebi S, Joerger M, et al. Fluoropyrimidine chemotherapy: recommendations for *DPYD* genotyping and therapeutic drug monitoring of the Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalised Therapy. 2020. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2023. Disponible en: <https://doi.emh.ch/smw.2020.20375>
69. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Pharmacogenetics. En: *Applied Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2011 [citado 29 de septiembre de 2023]. p. 53-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437703108000063>
70. Bishop JR. Pharmacogenetics. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 29 de septiembre de 2023]. p. 59-73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632333000063>
71. Brody T. Biomarkers. En: *Clinical Trials* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 3 de octubre de 2023]. p. 377-419. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042175000199>
72. Chadwick R. Pharmacogenetics. En: *Encyclopedia of Applied Ethics* [Internet]. Elsevier; 2012 [citado 29 de septiembre de 2023]. p. 438-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123739322000466>
73. Ciszewski WM, Chmielewska-Kassassir M, Wozniak LA, Sobierajska K. Thymidylate Synthase Overexpression Drives the Invasive Phenotype in Colon Cancer Cells. *Biomedicines*. 29 de mayo de 2022;10(6):1267.
74. Wu Q, Dolnick BJ. Detection of thymidylate synthase modulators by a novel screening assay. *Mol Pharmacol*. enero de 2003;63(1):167-73.

75. Hamzic S, Kummer D, Froehlich TK, Joerger M, Aebi S, Palles C, et al. Evaluating the role of ENOSF1 and TYMS variants as predictors in fluoropyrimidine-related toxicities: An IPD meta-analysis. *Pharmacol Res.* febrero de 2020;152:104594.
76. Pellicer M, García-González X, García MI, Robles L, Grávalos C, García-Alfonso P, et al. Identification of new SNPs associated with severe toxicity to capecitabine. *Pharmacological Research.* junio de 2017;120:133-7.
77. Dong SQ, Wang TM, Zhang JB, He YQ, Xue WQ, Wu ZY, et al. Polymorphisms in TYMS for Prediction of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome in Chinese Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* julio de 2021;53(3):724-32.
78. Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut.* enero de 2015;64(1):111-20.
79. García-González X, Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget.* 20 de marzo de 2015;6(8):6422-30.
80. Meulendijks D, Rozeman EA, Cats A, Sikorska K, Joerger M, Deenen MJ, et al. Pharmacogenetic variants associated with outcome in patients with advanced gastric cancer treated with fluoropyrimidine and platinum-based triplet combinations: a pooled analysis of three prospective studies. *Pharmacogenomics J.* octubre de 2017;17(5):441-51.
81. Arjmandi K, Ameli F, Salahshourifar I, Esfandbod M, Irani S. Evaluation of TS and ENOSF1 Variants as a Biomarker in Response to Neoadjuvant Chemotherapy based on 5FU in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 de septiembre de 2022;23(9):2983-9.
82. Zhong L, Fu Q, Zhou S, Chen L, Peng Q. Relevance of MTHFR polymorphisms with response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in oesophagogastric cancer: a meta-analysis. *BMJ Open.* 26 de mayo de 2018;8(5):e020767.
83. Ramos-Esquivel A, Chinchilla R, Valle M. Association of C677T and A1298C MTHFR Polymorphisms and Fluoropyrimidine-induced Toxicity in Mestizo Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* agosto de 2020;40(8):4263-70.
84. Sharma R, Hoskins JM, Rivory LP, Zucknick M, London R, Liddle C, et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and toxicity to capecitabine in advanced colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 1 de febrero de 2008;14(3):817-25.
85. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Santini D, Catalano V, Bissoni R, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFIRI chemotherapy. *Pharmacogenomics J.* agosto de 2008;8(4):278-88.
86. Kristensen MH, Pedersen PL, Melsen GV, Ellehaug J, Mejer J. Variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase, methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes predict early toxicity of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Int Med Res.* 2010;38(3):870-83.
87. Ott K, Rachakonda PS, Panzram B, Keller G, Lordick F, Becker K, et al. DNA repair gene and MTHFR gene polymorphisms as prognostic markers in locally advanced adenocarcinoma of

- the esophagus or stomach treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. septiembre de 2011;18(9):2688-98.
88. van Huis-Tanja LH, Gelderblom H, Punt CJA, Guchelaar HJ. MTHFR polymorphisms and capecitabine-induced toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics*. abril de 2013;23(4):208-18.
 89. Jennings BA, Loke YK, Skinner J, Keane M, Chu GS, Turner R, et al. Evaluating predictive pharmacogenetic signatures of adverse events in colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *PLoS One*. 2013;8(10):e78053.
 90. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer*. 25 de junio de 2013;108(12):2505-15.
 91. Zhao J, Li W, Zhu D, Yu Q, Zhang Z, Sun M, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in MTHFR and ABCG2 with the different efficacy of first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. enero de 2014;31(1):802.
 92. Cecchin E, Perrone G, Nobili S, Polesel J, De Mattia E, Zanusso C, et al. MTHFR-1298 A>C (rs1801131) is a predictor of survival in two cohorts of stage II/III colorectal cancer patients treated with adjuvant fluoropyrimidine chemotherapy with or without oxaliplatin. *Pharmacogenomics J*. junio de 2015;15(3):219-25.
 93. Liu R, Zhao X, Liu X, Chen Z, Qiu L, Geng R, et al. Influences of ERCC1, ERCC2, XRCC1, GSTP1, GSTT1, and MTHFR polymorphisms on clinical outcomes in gastric cancer patients treated with EOF chemotherapy. *Tumour Biol*. febrero de 2016;37(2):1753-62.
 94. Romiti A, Roberto M, D'Antonio C, Onesti CE, Barucca V, Milano A, et al. The TYMS-TSER polymorphism is associated with toxicity of low-dose capecitabine in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Anticancer Drugs*. noviembre de 2016;27(10):1044-9.
 95. Roberto M, Romiti A, Botticelli A, Mazzuca F, Lionetto L, Gentile G, et al. Evaluation of 5-fluorouracil degradation rate and Pharmacogenetic profiling to predict toxicity following adjuvant Capecitabine. *Eur J Clin Pharmacol*. febrero de 2017;73(2):157-64.
 96. Borro M, Botticelli A, Mazzuca F, Onesti EC, Gentile G, Romiti A, et al. Pre-treatment assay of 5-fluorouracil degradation rate (5-FUDR) to improve prediction of 5-fluorouracil toxicity in gastro-esophageal cancer. *Oncotarget*. 21 de febrero de 2017;8(8):14050-7.
 97. Yousef AM, Zawiah M, Al-Yacoub S, Kadi T, Tantawi DA, Al-Ramadhani H. The association of polymorphisms in folate-metabolizing genes with response to adjuvant chemotherapy of colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. agosto de 2018;82(2):237-43.
 98. Formica V, Benassi M, Del Vecchio Blanco G, Doldo E, Martano L, Portarena I, et al. Hemoglobin level and XRCC1 polymorphisms to select patients with locally advanced rectal cancer candidate for neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent capecitabine and a platinum salt. *Med Oncol*. 2 de mayo de 2018;35(6):83.
 99. Liu D, Li X, Li X, Zhang M, Zhang J, Hou D, et al. CDA and MTHFR polymorphisms are associated with clinical outcomes in gastroenteric cancer patients treated with

- capecitabine-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* mayo de 2019;83(5):939-49.
100. Puerta-García E, Urbano-Pérez D, Carrasco-Campos MI, Pérez-Ramírez C, Segura-Pérez A, Calleja-Hernández null, et al. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma. *Surg Oncol.* diciembre de 2020;35:388-98.
 101. Jennings BA, Kwok CS, Willis G, Matthews V, Wawruch P, Loke YK. Functional polymorphisms of folate metabolism and response to chemotherapy for colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* abril de 2012;22(4):290-304.
 102. Pellicer M, García-González X, García MI, Blanco C, García-Alfonso P, Robles L, et al. Use of exome sequencing to determine the full profile of genetic variants in the fluoropyrimidine pathway in colorectal cancer patients affected by severe toxicity. *Pharmacogenomics.* agosto de 2017;18(13):1215-23.
 103. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, Galli F, Rulli E, Lonardi S, et al. Sex-Related Differences in Impact on Safety of Pharmacogenetic Profile for Colon Cancer Patients Treated with FOLFOX-4 or XELOX Adjuvant Chemotherapy. *Sci Rep.* 8 de agosto de 2019;9(1):11527.
 104. Boige V, Mollevi C, Gourgou S, Azria D, Seitz JF, Vincent M, et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms in DNA repair pathway genes on response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients: Results from ACCORD-12/PRODIGE-2 phase III trial. *Int J Cancer.* 1 de diciembre de 2019;145(11):3163-72.
 105. Zhong G, Li HK, Shan T, Zhang N. Genetic variability of DNA repair mechanisms in chemotherapy treatment outcome of gastric cancer patients. *Genet Mol Res.* 17 de diciembre de 2015;14(4):17228-34.
 106. Pacetti P, Giovannetti E, Mambrini A, Nannizzi S, Orlandi M, Tartarini R, et al. Single nucleotide polymorphisms and clinical outcome in patients with biliary tract carcinoma treated with epirubicin, cisplatin and capecitabine. *Anticancer Res.* mayo de 2009;29(5):1835-40.
 107. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS, et al. Pharmacogenetic Predictors of Adverse Events and Response to Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: Results From North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *JCO.* 10 de julio de 2010;28(20):3227-33.
 108. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, Leon LG, Mambrini A, Vasile E, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics.* diciembre de 2011;12(12):1641-52.
 109. Sebio A, Salazar J, Páez D, Berenguer-Llargo A, Del Río E, Tobeña M, et al. EGFR ligands and DNA repair genes: genomic predictors of complete response after capecitabine-based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Pharmacogenomics J.* febrero de 2015;15(1):77-83.
 110. Varma A, Mathaiyan J, Shewade D, Dubashi B, Sunitha K. Influence of ABCB-1, ERCC-1 and ERCC-2 gene polymorphisms on response to capecitabine and oxaliplatin (CAPOX)

- treatment in colorectal cancer (CRC) patients of South India. *J Clin Pharm Ther.* agosto de 2020;45(4):617-27.
111. Rumiato E, Cavallin F, Boldrin E, Cagol M, Alfieri R, Basso D, et al. ERCC1 C8092A (rs3212986) polymorphism as a predictive marker in esophageal cancer patients treated with cisplatin/5-FU-based neoadjuvant therapy. *Pharmacogenet Genomics.* noviembre de 2013;23(11):597-604.
 112. Patel JN, Jiang C, Owzar K, Mulkey F, Luzum JA, Mamon HJ, et al. Pharmacogenetic study in gastric cancer patients treated with adjuvant fluorouracil/leucovorin or epirubicin/cisplatin/fluorouracil before and after chemoradiation on CALGB 80101 (Alliance). *Pharmacogenet Genomics.* 1 de diciembre de 2021;31(9):215-20.
 113. Lai CY, Hsieh LL, Sung FC, Tang R, Bai CH, Wu FY, et al. Tumor site- and stage-specific associations between allelic variants of glutathione S-transferase and DNA-repair genes and overall survival in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *PLoS One.* 2013;8(7):e69039.
 114. Madi A, Fisher D, Maughan TS, Colley JP, Meade AM, Maynard J, et al. Pharmacogenetic analyses of 2183 patients with advanced colorectal cancer; potential role for common dihydropyrimidine dehydrogenase variants in toxicity to chemotherapy. *Eur J Cancer.* octubre de 2018;102:31-9.
 115. Thacker J, Zdzienicka MZ. The mammalian XRCC genes: their roles in DNA repair and genetic stability. *DNA Repair (Amst).* 11 de junio de 2003;2(6):655-72.
 116. Osti MF, Nicosia L, Agolli L, Gentile G, Falco T, Bracci S, et al. Potential Role of Single Nucleotide Polymorphisms of XRCC1, XRCC3, and RAD51 in Predicting Acute Toxicity in Rectal Cancer Patients Treated With Preoperative Radiochemotherapy. *Am J Clin Oncol.* diciembre de 2017;40(6):535-42.
 117. Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS, Schild D, Tucker JD, Shen MR, et al. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. *Mol Cell.* mayo de 1998;1(6):783-93.
 118. Wang D, Zou L, Jin Q, Hou J, Ge G, Yang L. Human carboxylesterases: a comprehensive review. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* septiembre de 2018;8(5):699-712.
 119. Rasmussen HB, Madsen MB, Hansen PR. Nomenclature for alleles of the human carboxylesterase 1 gene. *Pharmacogenetics and Genomics.* febrero de 2017;27(2):78-80.
 120. Wang X, Wang G, Shi J, Aa J, Comas R, Liang Y, et al. CES1 genetic variation affects the activation of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacogenomics J.* junio de 2016;16(3):220-30.
 121. Tanimoto K, Kaneyasu M, Shimokuni T, Hiyama K, Nishiyama M. Human carboxylesterase 1A2 expressed from carboxylesterase 1A1 and 1A2 genes is a potent predictor of CPT-11 cytotoxicity in vitro. *Pharmacogenet Genomics.* enero de 2007;17(1):1-10.
 122. Zeller T, Wild P, Szymczak S, Rotival M, Schillert A, Castagne R, et al. Genetics and beyond--the transcriptome of human monocytes and disease susceptibility. *PLoS One.* 18 de mayo de 2010;5(5):e10693.

123. Suzuki Y, Uemura N, Takada M, Ohyama T, Itohda A, Morimoto T, et al. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* enero de 2013;69(1):21-30.
124. Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, et al. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* agosto de 2010;70(2):222-33.
125. de With M, van Doorn L, Maasland DC, Mulder TAM, Oomen-de Hoop E, Mostert B, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome: A pharmacogenetic study beyond DPYD. *Biomed Pharmacother.* marzo de 2023;159:114232.
126. Hamzic S, Kummer D, Milesi S, Mueller D, Joerger M, Aebi S, et al. Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* noviembre de 2017;102(5):796-804.
127. Liu D, Li X, Li X, Wang H, Dong M. Carboxylesterase 1 polymorphisms are associated with clinical outcomes in gastroenteric cancer patients treated with capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* mayo de 2021;87(5):681-7.
128. Ribelles N, López-Siles J, Sánchez A, González E, Sánchez MJ, Carabantes F, et al. A carboxylesterase 2 gene polymorphism as predictor of capecitabine on response and time to progression. *Curr Drug Metab.* mayo de 2008;9(4):336-43.
129. Caronia D, Martin M, Sastre J, De La Torre J, García-Sáenz JA, Alonso MR, et al. A Polymorphism in the *Cytidine Deaminase* Promoter Predicts Severe Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Clinical Cancer Research.* 1 de abril de 2011;17(7):2006-13.
130. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mayo de 2015;11(5):665-72.
131. Carpi FM, Vincenzetti S, Ubaldi J, Pucciarelli S, Polzonetti V, Micozzi D, et al. CDA gene polymorphisms and enzyme activity: genotype-phenotype relationship in an Italian-Caucasian population. *Pharmacogenomics.* mayo de 2013;14(7):769-81.
132. Frances A, Cordelier P. The Emerging Role of Cytidine Deaminase in Human Diseases: A New Opportunity for Therapy? *Molecular Therapy.* febrero de 2020;28(2):357-66.
133. Scartozzi M, Maccaroni E, Giampieri R, Pistelli M, Bittoni A, Del Prete M, et al. 5-Fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? *Pharmacogenomics.* febrero de 2011;12(2):251-65.
134. Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev.* noviembre de 2016;50:9-22.
135. Elamin YY, Rafee S, Osman N, O'Byrne KJ, Gately K. Thymidine Phosphorylase in Cancer; Enemy or Friend? *Cancer Microenvironment.* abril de 2016;9(1):33-43.
136. Zhang Q, Zhang Y, Hu X, Qin Y, Zhong W, Meng J, et al. Thymidine phosphorylase promotes metastasis and serves as a marker of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Laboratory Investigation.* agosto de 2017;97(8):903-12.

137. Huang L, Chen F, Chen Y, Yang X, Xu S, Ge S, et al. Thymidine phosphorylase gene variant, platelet counts and survival in gastrointestinal cancer patients treated by fluoropyrimidines. *Sci Rep.* 16 de julio de 2014;4(1):5697.
138. Chen WC, Wu G, Zhang W, Zhu YZ, Zhou Y, Zhang H, et al. [Clinical outcomes of gastric cancer patients received capecitabine based adjuvant chemotherapy and the corresponding pharmacogenomics analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 13 de noviembre de 2018;98(42):3420-5.
139. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, López-Fernández LA, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Abad-Santos F, et al. Clinical Relevance of Novel Polymorphisms in the Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD) Gene in Patients with Severe Fluoropyrimidine Toxicity: A Spanish Case-Control Study. *Pharmaceutics.* 29 de noviembre de 2021;13(12):2036.
140. Falvella FS, Cheli S, Martinetti A, Mazzali C, Iacovelli R, Maggi C, et al. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. *Br J Clin Pharmacol.* septiembre de 2015;80(3):581-8.
141. Varma K A, Jayanthi M, Dubashi B, Shewade DG. Influence of DPYD*9A, DPYD*6 and GSTP1 ile105val Genetic Polymorphisms on Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) Associated Toxicities in Colorectal Cancer (CRC) Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 de octubre de 2019;20(10):3093-100.
142. Kim W, Cho YA, Kim DC, Lee KE. Elevated Risk of Fluoropyrimidine-Associated Toxicity in European Patients with DPYD Genetic Polymorphism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 6 de febrero de 2022;12(2):225.
143. Zhang H, Li Y ming, Zhang H, Jin X. DPYD*5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients. *Med Oncol.* 2007;24(2):251-8.
144. Zhang X ping, Bai Z bin, Chen B an, Feng J feng, Yan F, Jiang Z, et al. Polymorphisms of dihydropyrimidine dehydrogenase gene and clinical outcomes of gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in Chinese population. *Chin Med J (Engl).* marzo de 2012;125(5):741-6.
145. Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Rutten HJT, van den Brule AJC. Value of gene polymorphisms as markers of 5-FU therapy response in stage III colon carcinoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* noviembre de 2010;66(6):1167-71.
146. Niu Y, Fan X, Wang Y, Lin J, Hua L, Li X, et al. Genome-wide CRISPR Screening Reveals Pyrimidine Metabolic Reprogramming in 5-FU Chronochemotherapy of Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:949715.
147. Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Sasaki Y, Hirayama R. Orotate phosphoribosyltransferase gene polymorphism predicts toxicity in patients treated with bolus 5-fluorouracil regimen. *Clin Cancer Res.* 1 de julio de 2006;12(13):3928-34.
148. Wang J, Wang X, Zhao M, Choo SP, Ong SJ, Ong SYK, et al. Potentially functional SNPs (pfSNPs) as novel genomic predictors of 5-FU response in metastatic colorectal cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(11):e111694.

149. Lundgren S, Lohkamp B, Andersen B, Piskur J, Dobritzsch D. The crystal structure of beta-alanine synthase from *Drosophila melanogaster* reveals a homooctameric helical turn-like assembly. *J Mol Biol.* 11 de abril de 2008;377(5):1544-59.
150. van Kuilenburg ABP, van Lenthe H, van Gennip AH. Activity of pyrimidine degradation enzymes in normal tissues. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2006;25(9-11):1211-4.
151. Fidlerova J, Kleiblova P, Kormunda S, Novotny J, Kleibl Z. Contribution of the β -ureidopropionase (UPB1) gene alterations to the development of fluoropyrimidine-related toxicity. *Pharmacol Rep.* 2012;64(5):1234-42.
152. Thomas HR, Ezzeldin HH, Guarcello V, Mattison LK, Fridley BL, Diasio RB. Genetic regulation of beta-ureidopropionase and its possible implication in altered uracil catabolism. *Pharmacogenet Genomics.* enero de 2008;18(1):25-35.
153. Kummer D, Froehlich TK, Joerger M, Aebi S, Sistonen J, Amstutz U, et al. Dihydropyrimidinase and β -ureidopropionase gene variation and severe fluoropyrimidine-related toxicity. *Pharmacogenomics.* 2015;16(12):1367-77.
154. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol.* 1992;8:67-113.
155. Panczyk M, Balcerczak E, Piaskowski S, Jamrozik K, Pasz-Walczak G, Mirowski M. ABCB1 gene polymorphisms and haplotype analysis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* agosto de 2009;24(8):895-905.
156. Chockalingam S, Ghosh SS. Amelioration of Cancer Stem Cells in Macrophage Colony Stimulating Factor-Expressing U87MG-Human Glioblastoma upon 5-Fluorouracil Therapy. Agarwal R, editor. *PLoS ONE.* 31 de diciembre de 2013;8(12):e83877.
157. Gonzalez-Haba E, García MI, Cortejoso L, López-Lillo C, Barrueco N, García-Alfonso P, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics.* diciembre de 2010;11(12):1715-23.
158. Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Grávalos C, Robles L, González-Haba E, et al. [Validation of genetic polymorphisms associated to the toxicity of chemotherapy in colorectal cancer patients]. *Farm Hosp.* 1 de julio de 2014;38(4):283-90.
159. Ablá N, Chinn LW, Nakamura T, Liu L, Huang CC, Johns SJ, et al. The human multidrug resistance protein 4 (MRP4, ABCC4): functional analysis of a highly polymorphic gene. *J Pharmacol Exp Ther.* junio de 2008;325(3):859-68.
160. Chen Q, Meng F, Wang L, Mao Y, Zhou H, Hua D, et al. A polymorphism in ABCC4 is related to efficacy of 5-FU/capecitabine-based chemotherapy in colorectal cancer patients. *Sci Rep.* 1 de agosto de 2017;7(1):7059.
161. Polgar O, Robey RW, Bates SE. ABCG2: structure, function and role in drug response. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* enero de 2008;4(1):1-15.
162. Turiján-Espinoza E, Ruíz-Rodríguez VM, Uresti-Rivera EE, Martínez-Leija E, Zermeño-Nava J de J, Guel-Pañola A, et al. Clinical utility of ABCB1 and ABCG2 genotyping for assessing

- the clinical and pathological response to FAC therapy in Mexican breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* junio de 2021;87(6):843-53.
163. Imai Y, Nakane M, Kage K, Tsukahara S, Ishikawa E, Tsuruo T, et al. C421A polymorphism in the human breast cancer resistance protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance. *Mol Cancer Ther.* junio de 2002;1(8):611-6.
164. Shen H, Lai Y, Rodrigues AD. Organic Anion Transporter 2: An Enigmatic Human Solute Carrier. *Drug Metab Dispos.* febrero de 2017;45(2):228-36.
165. Niederhuber JE. *Abeloff's clinical oncology.* 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
166. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events V5.0 (CTCAE) [Internet]. 2010 [citado 18 de julio de 2019]. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
167. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* diciembre de 1982;5(6):649-55.
168. ThermoFisher Scientific. SNP Genotyping Analysis Using TaqMan Assays [Internet]. 2023 [citado 20 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays/snp-genotyping-taqman-assays.html?gclid=EAlalQobChMI5efLoITrgAMVepGDBx27rwWOEAAAYASAAEgKVq_D_BwE&cid=gsd_pcr_sbu_r03_co_cp1491_pjt9622_gsd00000_0se_gaw_rs_pur_&ef_id=EAlalQobChMI5efLoITrgAMVepGDBx27rwWOEAAAYASAAEgKVq_D_BwE:G:s&s_kwcid=AL13652!3!606132911483!p!!g!!snp%20genotyping!17574808760!139287690618&gad=1
169. Dorak MT, editor. *Real-time PCR.* New York, New York: Taylor & Francis; 2007.
170. Rodríguez- Tarduchy G. PCR en tiempo real para discriminación alélica [Internet]. 2014 [citado 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.iib.uam.es/portal/documents/76122/76162/ENSAYOS+DE+DISCRIMINACI%C3%93N+AL%C3%89LICA+V2.pdf/86a98f70-8a30-407f-a5e7-630414452f17>
171. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
172. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR,, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81. [Internet]. Disponible en: <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>
173. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 15 de enero de 2005;21(2):263-5.
174. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 1 de agosto de 2006;22(15):1928-9.

175. Tregouet DA, Garelle V. A new JAVA interface implementation of THESIAS: testing haplotype effects in association studies. *Bioinformatics*. 15 de abril de 2007;23(8):1038-9.
176. Bertholee D, Maring JG, van Kuilenburg ABP. Genotypes Affecting the Pharmacokinetics of Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. abril de 2017;56(4):317-37.
177. De Luca O, Salerno G, De Bernardini D, Torre MS, Simmaco M, Lionetto L, et al. Predicting Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Related 5-Fluorouracil Toxicity: Opportunities and Challenges of DPYD Exon Sequencing and the Role of Phenotyping Assays. *IJMS*. 11 de noviembre de 2022;23(22):13923.
178. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KRK-0104 trial. *Br J Cancer*. julio de 2011;105(2):206-11.
179. Hofheinz RD, Heinemann V, Von Weikersthal LF, Laubender RP, Gencer D, Burkholder I, et al. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. noviembre de 2012;107(10):1678-83.
180. Wichelecki DJ, Froese DS, Kopec J, Muniz JRC, Yue WW, Gerlt JA. Enzymatic and structural characterization of rTS γ provides insights into the function of rTS β . *Biochemistry*. 29 de abril de 2014;53(16):2732-8.
181. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Loriot MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2004;10(17):5880-8.
182. Cho HJ, Park YS, Kang WK, Kim JW, Lee SY. Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity. *Ther Drug Monit*. abril de 2007;29(2):190-6.
183. Ikonnikova A, Rodina T, Dmitriev A, Melnikov E, Kazakov R, Nasedkina T. The Influence of the CES1 Genotype on the Pharmacokinetics of Enalapril in Patients with Arterial Hypertension. *JPM*. 5 de abril de 2022;12(4):580.
184. Tarkiainen EK, Holmberg MT, Tornio A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Backman JT, et al. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans. *Clin Pharmacol Ther*. junio de 2015;97(6):650-8.
185. Tarkiainen EK, Tornio A, Holmberg MT, Launiainen T, Neuvonen PJ, Backman JT, et al. Effect of carboxylesterase 1 c.428G > A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 2015;80(5):1131-8.
186. Her LH, Wang X, Shi J, Choi HJ, Jung SM, Smith LS, et al. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. diciembre de 2021;87(12):4691-700.

187. Wang X, Her L, Xiao J, Shi J, Wu AH, Bleske BE, et al. Impact of carboxylesterase 1 genetic polymorphism on trandolapril activation in human liver and the pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* julio de 2021;14(4):1380-9.
188. Zhu HJ, Appel DI, Johnson JA, Chavin KD, Markowitz JS. Role of carboxylesterase 1 and impact of natural genetic variants on the hydrolysis of trandolapril. *Biochem Pharmacol.* 1 de abril de 2009;77(7):1266-72.
189. Stage C, Jürgens G, Guski LS, Thomsen R, Bjerre D, Ferrero-Miliani L, et al. The impact of CES1 genotypes on the pharmacokinetics of methylphenidate in healthy Danish subjects. *Br J Clin Pharmacol.* julio de 2017;83(7):1506-14.
190. Chen F, Zhang B, Parker RB, Laizure SC. Clinical implications of genetic variation in carboxylesterase drug metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 1 de febrero de 2018;14(2):131-42.
191. Pinto-Merino Á, Labrador J, Zubiaur P, Alcaraz R, Herrero MJ, Montesinos P, et al. Role of Pharmacogenetics in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: Systematic Review and Future Perspectives. *Pharmaceutics.* 3 de marzo de 2022;14(3):559.
192. Parmar S, Seeringer A, Denich D, Gärtner F, Pitterle K, Syrovets T, et al. Variability in transport and biotransformation of cytarabine is associated with its toxicity in peripheral blood mononuclear cells. *Pharmacogenomics.* abril de 2011;12(4):503-14.
193. Soo RA, Wang LZ, Ng SS, Chong PY, Yong WP, Lee SC, et al. Distribution of gemcitabine pathway genotypes in ethnic Asians and their association with outcome in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* enero de 2009;63(1):121-7.
194. Tanaka M, Javle M, Dong X, Eng C, Abbruzzese JL, Li D. Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 15 de noviembre de 2010;116(22):5325-35.
195. Lee SY, Im SA, Park YH, Woo SY, Kim S, Choi MK, et al. Genetic polymorphisms of SLC28A3, SLC29A1 and RRM1 predict clinical outcome in patients with metastatic breast cancer receiving gemcitabine plus paclitaxel chemotherapy. *Eur J Cancer.* marzo de 2014;50(4):698-705.
196. Miarons M, Manzanque Gordón A, Riera P, Gutiérrez Nicolás F, RedDPYD Research Group with the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients With Cancer in Spain: The PhotoDPYD Study. *Oncologist.* 8 de mayo de 2023;28(5):e304-8.
197. Hamzic S, Schärer D, Offer SM, Meulendijks D, Nakas C, Diasio RB, et al. Haplotype structure defines effects of common DPYD variants c.85T > C (rs1801265) and c.496A > G (rs2297595) on dihydropyrimidine dehydrogenase activity: Implication for 5-fluorouracil toxicity. *Br J Clin Pharmacol.* agosto de 2021;87(8):3234-43.
198. Kuilenburg ABP van, Meijer J, Tanck MWT, Dobritzsch D, Zoetekouw L, Dekkers LL, et al. Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* abril de 2016;1862(4):754-62.

199. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. abril de 2020;28(4):508-17.
200. Offer SM, Wegner NJ, Fossum C, Wang K, Diasio RB. Phenotypic Profiling of DPYD Variations Relevant to 5-Fluorouracil Sensitivity Using Real-time Cellular Analysis and In Vitro Measurement of Enzyme Activity. *Cancer Research*. 15 de marzo de 2013;73(6):1958-68.
201. Shan F, Liu Y, Wang Q, Shi Y. Thymidylate synthase predicts poor response to pemetrexed chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 15 de junio de 2018 [citado 10 de diciembre de 2023]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8973>
202. Calascibetta A, Martorana A, Cabibi D, Aragona F, Sanguedolce R. Relationship Between Thymidylate Synthase and p53 and Response to FEC Versus Taxane Adjuvant Chemotherapy for Breast Carcinoma. *Journal of Chemotherapy*. diciembre de 2011;23(6):354-7.
203. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. julio de 1998;64(3):169-72.
204. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. mayo de 2003;3(5):330-8.
205. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med*. febrero de 2001;24(1):56-9.
206. Bagley PJ, Selhub J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 de octubre de 1998;95(22):13217-20.
207. Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszewska J, Butkiewicz D, Grzybowska E. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget*. 6 de febrero de 2018;9(10):9114-36.
208. McGurk CJ, Cummings M, Köberle B, Hartley JA, Oliver RT, Masters JR. Regulation of DNA repair gene expression in human cancer cell lines. *J Cell Biochem*. 1 de abril de 2006;97(5):1121-36.
209. Yu T, Xue P, Cui S, Zhang L, Zhang G, Xiao M, et al. Rs3212986 polymorphism, a possible biomarker to predict smoking-related lung cancer, alters DNA repair capacity via regulating ERCC1 expression. *Cancer Med*. diciembre de 2018;7(12):6317-30.
210. Petkova R, Chelenkova P, Georgieva E, Chakarov S. What's your poison? Impact of individual repair capacity on the outcomes of genotoxic therapies in cancer. Part II - information content and validity of biomarkers for individual repair capacity in the assessment of outcomes of anticancer therapy. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2 de enero de 2014;28(1):2-7.

211. Deng XD, Ke JL, Chen TY, Gao Q, Zhao ZL, Zhang W, et al. ERCC1 polymorphism and its expression associated with ischemic stroke in Chinese population. *Front Neurol.* 2022;13:998428.
212. de Castro CL, de Freitas-Alves DR, Pintoc JB, Vianna-Jorge R. Gene Polymorphisms and Gene Expression Profiles as Potential Predictors of Survival Outcomes in Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacogenetic/Genomic and Microarray Data. *Clin Oncol.* 2021;6(1843):1-16.
213. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics.* marzo de 2011;21(3):152-61.
214. Llaudó I, Colom H, Giménez-Bonafé P, Torras J, Caldés A, Sarrias M, et al. Do drug transporter (ABCB1) SNPs and P-glycoprotein function influence cyclosporine and macrolides exposure in renal transplant patients? Results of the pharmacogenomic substudy within the symphony study. *Transpl Int.* febrero de 2013;26(2):177-86.
215. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Ahn JB, Kwon WS, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* febrero de 2009;20(2):272-7.
216. Glimelius B, Garmo H, Berglund A, Fredriksson LA, Berglund M, Kohnke H, et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* febrero de 2011;11(1):61-71.



DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D.Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO como secretaria del CEIMICEI Provincial de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: APLICACIÓN DE LA ATENCIÓN PERSONALIZADA BASADA EN EL PERFIL GENÉTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA PARA EL MANEJO DE LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES EN CÁNCER DE MAMA
 Protocolo, Versión: 1
 HIP, Versión: 1
 CI, Versión: 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 06/05/2019



D.Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, como Secretaria del CEIMICEI Provincial de Granada

Código Seguro De Verificación	85F5141724D93bc5a352abc5f01a4445cb42f	Fecha	06/05/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 58/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portals/medica/html/ayuda/verifirma.php?documentacion=1&doc/code/85F5141724D93bc5a352abc5f01a4445cb42f	Página	1/3	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 25/03/2019 y recogida en acta 4/19 la propuesta de/ de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: APLICACIÓN DE LA ATENCIÓN PERSONALIZADA BASADA EN EL PERFIL GENÉTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA PARA EL MANEJO DE LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA DE ANTINEOPLÁSICOS ORALES EN CÁNCER DE MAMA

Protocolo, Versión: 1
 HP, Versión: 1
 CI, Versión: 1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidencia

D.Dª.

Vicepresidencia

D.Dª. Francisco Manuel Luque Martínez

Secretaría

D.Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO

Vocales

- D.Dª. Jesús Martínez Tapias
- D.Dª. Juan Ramón Delgado Pérez
- D.Dª. José Darío Sánchez López
- D.Dª. Juana María de Haro Castellano
- D.Dª. José Cabeza Barrera
- D.Dª. Juan Mozas Moreno
- D.Dª. José Uberca Fernández
- D.Dª. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN
- D.Dª. José Antonio López Escámez
- D.Dª. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA
- D.Dª. Joaquina Martínez Galán
- D.Dª. AURORA BUENO CAVANILLAS
- D.Dª. Paloma Muñoz de Rueda
- D.Dª. Manuel Gálvez Ibáñez
- D.Dª. Esther Espinola García
- D.Dª. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO
- D.Dª. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE
- D.Dª. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRIÓN
- D.Dª. JUAN ROMERO COTELO
- D.Dª. JUAN DIAZ GARCIA
- D.Dª. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL
- D.Dª. Luis Javier Martínez González
- D.Dª. JESÚS CARDONA CONTRERAS
- D.Dª. Pilar Gujosa Campos
- D.Dª. José Luis Martín Ruz

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Código Seguro De Verificación	85251417648292a05a553ab05f01a446452b642f	Fecha	08/05/2019		
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 58/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.				
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo				
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldemetrica/abcal/ajuda/verifica#?PL=8a0ca0a0e0-1f6a0e/code/85251417648292a05a553ab05f01a446452b642f	Página	2/3		

Lo que firmo en Granada a 06/05/2019



Código Seguro De Verificación	85f51417f4d295bc5a053ab05f01a4445cb42f	Fecha	06/05/2019	
Nombre	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 36/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Cristina Lucia Cueva Fajardo			
Url De Verificación	https://www.justasociedad.es/salud/portal/boetica/abcal/ayuda/verificadoc/FLSADocumenCo.LIface/code/85f51417f4d295bc5a053ab05f01a4445cb42f	Página	3/3	

9.2 ANEXO II. Consentimiento de donación de muestras al biobanco



FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento, o las del sujeto al que representa, para donar sus muestras biológicas, así como la información asociada (datos clínicos, epidemiológicos, genéticos o imágenes), o las del sujeto al que representa, al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, que es un establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería en materia de salud, que acoge colecciones de muestras biológicas e información asociada concebidas con fines diagnósticos, de investigación biomédica, o docencia o calidad, y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas y su información asociada son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dirección: Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Centro de Investigación Biomédica. Avda. del Conocimiento s/n · 18016 · Granada · España · Teléfono: + 34 958 894 672. Correo electrónico: biobanco.sspa@juntadeandalucia.es.

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados e información asociada se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras biológicas e información asociada no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas y su información asociada, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará a su asistencia sanitaria.

Existe un apartado en el consentimiento en el que podrá decidir si quiere que sus muestras biológicas e información asociada se conserven de forma codificada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad) o anonimizada (eliminándose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).



Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros de manera anónima o disociada. Sus muestras biológicas e información asociada a las mismas sólo se podrán ceder a terceros como uso exclusivo para la investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos, confirmación de hipótesis, adecuación tecnológica, controles de calidad, docencia, u otros usos de interés sanitario, pudiendo usted en cualquier momento establecer las restricciones de utilización que considere oportunas.

Si la naturaleza del proyecto en el que vaya a utilizarse la muestra biológica requiriese información asociada a la misma, y para la que fuese necesario la consulta de su historia clínica, el Biobanco establecerá un sistema de control y trazabilidad del acceso mediante una autorización previa y registros de acceso, que será responsabilidad del Director del nodo donde se lleve a cabo la consulta siempre que la muestra no hubiera sido anonimizada.

1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado del consentimiento referente a la obtención de muestras. Se podrán obtener diferentes tipos de muestras biológicas como sangre, tejidos, saliva, líquidos biológicos, uñas o pelo. En la hoja de consentimiento se indicarán los tipos de muestras a recoger de forma expresa en este acto de donación.

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante el procedimiento al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Si, por el contrario, las muestras biológicas fueran extraídas expresamente para la donación al Biobanco, podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado.

2. Utilización de las muestras

Usted autoriza, con la firma del consentimiento informado, a que las muestras donadas puedan ser sean utilizadas en:

Investigación: las muestras e información asociada podrán ser utilizados en proyectos para la línea/s o área/s identificadas de manera expresa en el consentimiento informado, clasificadas según los capítulos recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que se detallan a continuación:

- Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)
- Neoplasias (C00-D49)
- Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)
- Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)
- Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)
- Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)
- Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)



- Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas (H60-H95)
- Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)
- Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)
- Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)
- Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)
- Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)
- Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)
- Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)

Dichos proyectos estarán científicamente avalados, y cumplirán con las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Docencia: actividades de formación en el ámbito sanitario o biomédico.

Control de Calidad: muchas de las actividades relacionadas con la investigación o el diagnóstico requieren la puesta a punto de equipos, validación de nuevas tecnologías y procedimientos, encaminados a mejorar el impacto en salud de la tecnología empleada. Para ello es necesario la utilización de muestras biológicas.

Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimadas.

3. Información relacionada con las muestras

Si lo solicita, el Biobanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimadas.

En el momento de la donación al Biobanco, puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El Biobanco mantiene un registro de los proyectos a los que se ceden las muestras y usted puede solicitar dicha información.



La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

En cumplimiento de lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, General de Protección de Datos, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, le informamos de lo siguiente:

- Los datos personales que nos proporcione serán utilizados con la finalidad de poder gestionar las muestras biológicas, quedando almacenados durante el tiempo necesario para cumplir con las obligaciones legales estipuladas.
- Sus datos no serán cedidos a terceros, salvo que se disponga en una obligación legal.
- La base jurídica de este tratamiento es el consentimiento que nos presta al cumplimentar y firmar el documento de consentimiento informado, sin el cual no podríamos cumplir con la finalidad descrita.
- El responsable de este tratamiento de sus datos personales es el Servicio Andaluz de Salud. Avda. de la Constitución, 18. 41071 Sevilla.
- Podrá contactar con el Delegado de Protección de Datos en la dirección electrónica dpd.sspa@juntadeandalucia.es.
- Puede usted ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, portabilidad de sus datos, y la limitación u oposición a su tratamiento, solicitándolo por escrito, con copia del DNI, a la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, en avda. Américo Vespucio 15, edificio S-2. 41092 S villa; o mediante correo electrónico a lopd.fps@juntadeandalucia.es.

6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar en cualquier momento, el consentimiento que ha firmado. Esta revocación podrá ser total o parcial. Si fuese parcial, podría especificar para los casos que quiere revocar su consentimiento que están identificados en el punto 2 de este documento. Además, usted puede solicitar la



eliminación o la anonimización de dichas muestras biológicas. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dirección: Parque Tecnológico Ciencias de la Salud. Centro de Investigación Biomédica. Avda. del Conocimiento s/n · 18100 Armilla · Granada · España · Teléfono: + 34 958 894 672. Correo electrónico: biobanco.sspa@juntadeandalucia.es

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

7. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si sus muestras son anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

8. Otras consideraciones

Una vez informado/a de los aspectos relacionados anteriormente en este documento, si decide donar dichas muestras deberá firmar el consentimiento informado para la donación.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO

Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

.....

DNI / NIE: NUHSA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

.....

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre

.....

DNI / NIE:

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de (detallar tipo de muestras a recoger y posibilidad de recogida en diferentes puntos de muestreo).....

..... e información asociada, al Biobanco, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

Excedentes del procedimiento asistencial al que va a someterse o se ha sometido:

Tomadas mediante el procedimiento expreso (indicar procedimiento):

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para la línea o área de investigación según los capítulos recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), indicado a continuación (*indicar capítulo correspondiente*):

Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)

Neoplasias (C00-D49)

Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)

Ejemplar para el Paciente

Consentimiento informado para donación de muestras biológicas e información asociada al biobanco
Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.
2020

Versión 6.0 de 25 de febrero de



- Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)
- Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)
- Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)
- Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)
- Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas (H60-H95)
- Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)
- Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)
- Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)
- Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)
- Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)
- Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)
- Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)
- Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)

Así mismo, consiente que las muestras puedan ser utilizadas para otros fines:

- Docencia
- Control de calidad

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada** (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente**:

- SI
- NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

Teléfono: (indicar número)

Correo electrónico: (indicar dirección)

Otros: (identificar)

