



# Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad

Juan Antonio Matus-Santos,<sup>a</sup> José Luis Aguilar-Ponce,<sup>b</sup> Fernando Ulises Lara-Medina,<sup>a</sup> Ángel Herrera-Gómez,<sup>c</sup> Abelardo Menece-García,<sup>d</sup> Mireya López-Gamboa<sup>e,f</sup>

## Review of pharmacokinetic monitoring of 5-Fluorouracil as a tool to increase efficacy and safety

Recent progress in medical knowledge has indicated that both clinical and biological markers will determine the response to different medical treatments: age, gender and genetics will determine the success of treatment. Genetic variability in this respect is fundamental and determines efficiency and safety of drugs, as well as susceptibility and illness' development. Fortunately, personalized medicine now offers individually tailored treatment strategies for each patient's needs. This is of utmost importance in oncology, since treatment is per se toxic and the commonly found low serum drug concentrations result in low treatment efficacy. Personalized medicine will allow a better approach to this, until now, a poorly managed disease. In this review we intent to raise awareness of personalized medicine and of clinical pharmacologic monitoring, with the aim to achieve adequate levels of efficacy and safety in the use of the cytotoxic drug 5-Fluorouracil (5-FU). Additionally, the importance of pharmacogenomics for the use of 5-FU is discussed. We designed this discussion towards medical practitioners challenged with treatment decisions every day, together with their patients.

## El 5-FU en el tratamiento del cáncer: metabolismo y efecto antineoplásico

El 5-fluorouracilo (5-FU) (a la venta como adrucil, arumel, carac, carzonal, effluderm, efudex, efudix, efurix, FU, fluoroblastin, fluoroplex, fluracil, fluracilum, fluri, fluril, fluo uracil, flurouracilo, flururacil, kecimeton) es un medicamento citotóxico que fue introducido por primera vez en 1957.<sup>1</sup> El 5-FU es hoy en día una piedra angular en el tratamiento de cáncer gastrointestinal, pancreático, de mama, de piel, de cuello y de cabeza, pues tiene una amplia actividad antitumoral, además de que puede actuar sinérgicamente con otros medicamentos citotóxicos.

El 5-FU se administra como una prodroga, la cual puede acceder a la ruta del metabolismo catabólico (principalmente al hígado, donde se inactiva y el medicamento es eliminado del organismo) o a la ruta anabólica, que compite con la ruta anterior por el sustrato y cuyo resultado es la formación de los compuestos activos citotóxicos de interés. En la mayoría de los tejidos corporales, de 80 a 85 % del 5-FU es catabolizado a metabolitos inactivos por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), la cual se expresa en muchos tejidos, por lo que se considera el primer factor limitante del catabolismo de 5-FU.<sup>2</sup> El porcentaje restante (del 1 al 3 %) es procesado por más de diez enzimas anabólicas, que producen, entre otros, los dos metabolitos citotóxicos de interés, el 5-monofosfato de fluorodeoxiuridina (5-FdUMP) y el 5-fluorouridina trifosfato (5-FUTP).<sup>2</sup> El 5-FdUMP forma compuestos ternarios con la enzima sintetizadora de DNA timidilato sintetasa (TS), auxiliado por el cofactor folato. Al inhibir a la TS, el 5-FdUMP previene la formación de timidilato, que es el precursor del nucleótido timidina trifosfato y es necesario para la síntesis y la reparación del DNA. Esta deficiencia conlleva a una carencia de timina, a daño del DNA y a la muerte celular.<sup>2</sup> El segundo metabolito anabólico importante del 5-FU, el

### Key words Palabras clave

Fluorouracil	Fluorouracilo
Pharmacokinetics	Farmacocinética
Clinical pharmacology	Farmacogenómica
Pharmacogenomics	Farmacología clínica
Area under curve	Área bajo la curva

<sup>a</sup>Servicio de Oncología Médica

<sup>b</sup>Subdirección de Medicina Interna

<sup>c</sup>Dirección Médica

<sup>d</sup>Dirección General

<sup>e</sup>Centro Institucional de Farmacovigilancia

<sup>f</sup>Dirección Operativa, Pro Pharma Research Organization

a,b,c,d,e Instituto Nacional de Cancerología

Distrito Federal, México

Comunicación con: Mireya López-Gamboa

Teléfono: (55) 5628 0400, extensión 384

Correo electrónico: mireya@propharmaresearch.com

dralopezg@gmail.com

Los más recientes avances en la medicina han evidenciado los factores pronósticos y predictivos en las respuestas a distintos tratamientos médicos: los marcadores clínicos y biológicos. El éxito del tratamiento en los pacientes está principalmente influenciado por la edad, el sexo y la genética de los sujetos. En particular, la variabilidad genética individual juega un papel primordial en la determinación de la eficacia y la seguridad del medicamento, así como en la misma susceptibilidad a la enfermedad y su desarrollo. Afortunadamente, la medicina personalizada ha logrado diseñar estrategias para atender de forma única los padecimientos de cada paciente con base en sus características propias. Esta nueva forma de tratar al paciente es crucial en la oncología, debido principalmente a la toxicidad de los trata-

mientos y a la revelación de la falta de eficacia asociada a bajas concentraciones séricas derivada de una dosificación estándar. Esta nueva aproximación al padecimiento ofrece esperanzas para mejorar la terapéutica del cáncer, para el cual el tratamiento estandarizado resulta desalentador hasta el momento. Esta revisión responde a la necesidad de difundir la importancia de la medicina personalizada basada en el monitoreo farmacocinético para lograr una adecuada eficacia y seguridad del medicamento citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). Asimismo, se intenta informar de la influencia de la farmacogenómica en la seguridad en el uso de este medicamento. Nuestro reporte está dirigido a los médicos que día a día tienen que tomar decisiones, junto con sus pacientes, sobre el tratamiento con 5-FU.

## Resumen

5-FUTP, se produce con la actividad de tres enzimas<sup>2</sup> y se incorpora al RNA en lugar de la uridina trifosfato (UTP), lo cual causa errores durante la transcripción del RNA, con lo que interfiere con la maduración de este ácido y su función.<sup>2</sup>

### El problema de una dosificación estándar para 5-FU

Debido a que el 5-FU es un antimetabolito cuya actividad depende del tiempo, principalmente se administra en infusión venosa.<sup>3</sup> Para el cálculo de dosis, al igual que con otros agentes citotóxicos, se usa la fórmula de medicamento por superficie corporal (SC): mg/m<sup>2</sup>. Para la mayoría de estos medicamentos, esas dosis son las máximas toleradas establecidas en estudios clínicos iniciales. Sin embargo, la dosificación de 5-FU basada en esta metodología está asociada con una variabilidad farmacocinética interpaciente e intrapaciente, que causa diferencias de concentración en niveles plasmáticos de hasta 100 veces, lo cual ocasiona tanto toxicidad como falla del tratamiento.<sup>4</sup> Existen varias fuentes de posible variabilidad farmacocinética interindividual para medicamentos citotóxicos, como diferencias farmacogenómicas en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento,<sup>4</sup> además de la influencia del estado funcional, la edad, el género, el peso y la variación circadiana del paciente.<sup>5</sup>

### La farmacogenómica en el tratamiento con 5-FU

La farmacogenómica estudia las distintas respuestas al medicamento asociadas con las diferencias genéticas entre individuos. De los dos millones de pacientes que toman 5-FU anualmente, aproximadamente de un

10 a un 40 % desarrollan toxicidades severas (neutropenia, náusea, vómito, diarrea severa, estomatitis, mucositis, síndrome de pie y manos, y neuropatías), que en algunos casos ponen el peligro la vida del paciente.<sup>6</sup> La heterogeneidad genética de la DPD es un factor importante en variabilidad farmacocinética, dado que esta enzima es la responsable de la rápida destrucción del medicamento.<sup>2</sup> La función inadecuada de la DPD se traduce en la elevación de la toxicidad del tratamiento, que puede llegar a causar la muerte.<sup>2</sup> Asimismo, la variabilidad de respuesta a la terapia del 5-FU también está influenciada por la variabilidad en el gen para la enzima TS,<sup>2</sup> por lo que los estudios de farmacogenómica de 5-FU se han enfocado principalmente en estas dos enzimas.

### Polimorfismo en el gen de la enzima DPD

Por lo general, la variabilidad genética relevante para la acción de un medicamento se debe a una sola variación en un nucleótido (conocida como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP por sus siglas en inglés) de un gen importante para el metabolismo, el transporte, o la excreción del medicamento. Sin embargo, las inserciones y deleciones de secuencias de DNA también causan variabilidad genética. Una primera evidencia de predisposición a desarrollar mayores toxicidades bajo el tratamiento con 5-FU fue el caso de un fallecimiento por este medicamento a mediados de los años ochenta.<sup>6</sup> Posteriormente, los esfuerzos en dilucidar el origen de esta predisposición lograron la identificación del gen de la DPD, el *DPYD*. Este gen se encuentra en el cromosoma 1p22 y tiene más de 50 variaciones genéticas descritas (alelos), pero solo algunos de los alelos que producen una enzima no funcional han sido clasificados de riesgo. La información actual indica que los individuos homocigotos para los alelos identificados como

*DPYD\*2A*, *DPYD \*3*, *DPYD \*13*, y *rs67376798T>A* son deficientes en la actividad de la DPD. Los individuos homocigotos para algunos de estos alelos (un 0.2 % de pacientes) tienen un riesgo mayor de desarrollar toxicidades al ser tratados con 5-FU.<sup>3</sup> Por otro lado, los individuos heterocigotos de cualquier combinación de los mismos alelos (entre un 3 y un 5 % de pacientes) tienen actividad de DPD intermedia y no están en un riesgo alto con el tratamiento con 5-FU.<sup>3</sup> Los individuos que no expresan estos alelos tienen niveles de actividad normal de DPD y no se consideran con alto riesgo de desarrollar toxicidad con este tratamiento.<sup>3</sup>

La variación más común para el gen del DPD, *DPYD\*2A*, se debe a un SNP. La frecuencia de este alelo en la población normal es de 1.8 a 3.5 %, pero en los pacientes el *DPYD\*2A* se encuentra en frecuencias más altas y se asocia con una mayor prevalencia de neutropenia, aunado al hecho de que este alelo se puede expresar predominantemente en leucocitos.<sup>3</sup> Un estudio con 419 pacientes caucásicos indicó una frecuencia del 4 % en mutaciones en *DPYD* en pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas, pero no reportó la presencia o no de toxicidades. Sin embargo, los pacientes en tratamiento que desarrollaron toxicidades grados 3 o 4 tuvieron una frecuencia de mutaciones en este gen del 12 % ( $p = 0.001$ ),<sup>7</sup> por lo que se confirmó la relación de riesgo con la presencia de mutaciones.

También hay diferentes frecuencias de expresión de estas mutaciones y alelos de acuerdo con el grupo étnico. La influencia de la etnicidad y la asociación de unos genes con otros (*linkage disequilibrium*) se evidenció en un estudio con pacientes y voluntarios sanos japoneses y caucásicos, que encontró 55 variaciones y diferentes frecuencias de SNP en el gen *DPYD* con relevancia clínica en las dos poblaciones.<sup>8</sup> Las mutaciones inactivantes del gen *DPYD* son de tipo autosómico codominante. La variante más recientemente caracterizada, *Y186C*, fue encontrada en un 26 % de voluntarios afroamericanos con baja actividad de DPD, mientras que esta variación no se encontró en los voluntarios caucásicos.<sup>9</sup> Además, se sabe que el género también tiene influencia en la respuesta al medicamento: se ha reportado un 15 % de menor actividad de la DPD en mujeres (0.194 nmol/min/mg de proteína) que en pacientes masculinos (0.228 nmol/min/mg de proteína) ( $p = 0.03$ ),<sup>5</sup> aunque no se ha reportado diferente actividad según la edad.

Aunque las mutaciones en el gen *DPYD* solo se presentan en una relativa minoría de pacientes, estos se encuentran en riesgo de desarrollar toxicidades elevadas con la administración del medicamento, sobre todo en el caso de homocigotos a ciertos alelos.<sup>7</sup> Por ello la Food and Drug Administration (FDA) de los

Estados Unidos ha solicitado cambios en la información de seguridad de los productos de 5-FU y profármacos como Xeloda® (capecitabina) y ha especificado que este medicamento está contraindicado en pacientes que tienen una deficiencia de DPD (Xeloda®, Información para prescribir).

### Polimorfismo en el gen de la enzima TS

La anteriormente mencionada TS es considerada una enzima primordial para el efecto del 5-FU, ya que su inactivación inhibe la síntesis y reparación del DNA.<sup>10</sup> Se han reportado dos polimorfismos TS mayores que el gen de esta enzima (*TYSM*).<sup>11,12</sup> El primero implica una repetición polimórfica de una región de 28 pares de bases (pb) en la región que no se traduce a proteína (*TSER\*2*), pero que es responsable de variaciones en la respuesta al tratamiento con fluoropirimidinas; el segundo es una delección de 6 pb.<sup>11,12</sup> Pacientes homocigotos para el alelo *TSER\*2* se han considerado como de alto riesgo para toxicidad por 5-FU, mientras que los pacientes homocigotos para la delección de 6 pb expresan alrededor de tres veces menos RNA mensajero de este gen y por ello también se consideran en riesgo de toxicidad. Sin embargo, y debido al incompleto conocimiento de la farmacogenómica del 5-FU, no hay un consenso en la comunidad científica acerca de la significación de la variación genética de esta enzima y la toxicidad en los pacientes que reciben 5-FU.

Existen variaciones genéticas en otros genes involucrados del metabolismo del 5-FU. Estas incluyen la glutatión S-transferasa y su gen polimórfico *GSTP1*, y la metilendetrahidrofolato-reductasa (*MTHFR*),<sup>13</sup> enzima involucrada en el metabolismo del folato. La relevancia del polimorfismo de los genes de estas dos enzimas para el efecto del 5-FU no ha sido establecida.<sup>13</sup>

Tomados en conjunto, estos estudios sugieren la necesidad de subdosificar pacientes en categoría de riesgo por mutaciones, etnicidad o género. Aunque no existe una recomendación formal para realizar pruebas de deficiencia de enzimas y componentes metabólicos de medicamentos como el 5-FU, ya hay estudios genéticos que se pueden realizar para conocer la existencia de SNP y otras características genéticas individuales. Los estudios de polimorfismos a través de microarreglos utilizan técnicas de biología molecular y una muestra proveniente del paciente para detectar grandes números de SNP relevantes para ciertas poblaciones o tratamientos médicos.<sup>14</sup> Por ejemplo, en México el Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, que está en Torreón, Coahuila, tiene un servicio al público en el que se analizan

49 SNP relacionados con el metabolismo del 5-FU (<http://www.institutodeciencia.com>). Por otro lado, se han desarrollado técnicas cromatográficas para detectar diferencias en la actividad de la DPD que han sido causadas por polimorfismos genéticos.<sup>15</sup> Estas técnicas ofrecen herramientas tanto para el médico como para el paciente antes de comenzar el tratamiento con 5-FU, ya que el grupo de riesgo se determina *a priori*, a partir de la detección de alelos de riesgo o anomalías en la actividad enzimática. De esta forma se pueden modificar las dosis o incluso considerar otras vías terapéuticas para la enfermedad.

### La farmacocinética en el tratamiento con 5-FU

Debido a la baja biodisponibilidad oral del 5-FU (menos del 75 % de la dosis alcanza la circulación sistémica),<sup>16</sup> la vía más común para su administración es la intravenosa (bolo o infusión), aunque recientemente se han desarrollado formulaciones orales de profármacos como capecitabine. El 5-FU administrado en bolo tiene una vida media de menos de 30 minutos, con un 90 % eliminado por metabolismo y menos del 10 % es excretado por la orina.<sup>16</sup> La farmacocinética del 5-FU se ha definido al determinar su concentración plasmática con sus variaciones cuando se monitorea al paciente inmediatamente después de la administración. La necesidad de caracterizar a la farmacocinética del 5-FU de forma individual se debe a que este medicamento tiene:

- a) Una amplia distribución sistémica.
- b) Biotransformación dependiente de enzimas, cada una con variaciones genéticas.
- c) Farmacocinética no lineal.
- d) Dificultad de mantener concentraciones en la ventana terapéutica.

Aunque no es común realizar estudios de farmacocinética en cada paciente medicado con 5-FU, los métodos más utilizados para la medición del fármaco son, debido a su alta sensibilidad, la cromatografía de gases y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; sin embargo, ambas requieren de instrumentos sofisticados y son costosas.<sup>17,18</sup> No obstante, para determinar la farmacocinética y hacer el monitoreo de concentraciones de 5-FU, el médico también cuenta con el inmunoensayo, que utiliza anticuerpos monoclonales específicos que reaccionan con metabolitos o prodrogas del 5-FU, como el dehidro-5-FU (1.0 %) o las fluoropirimidinas y precursoras de 5-FU capecitabina (0.05 %) o tegafur (0.23 %). Además, el inmunoensayo solo requiere de una pequeña

cantidad de plasma (< 10 µL) y toma solo unos minutos para llevarse a cabo.<sup>19</sup> Por ello, el inmunoensayo es una herramienta que se debe considerar para realizar estudios de farmacocinética del 5-FU (cuadro I).

### Variación en concentraciones plasmáticas de 5-FU con dosificación estándar

La ventana terapéutica de un fármaco es un rango que se sitúa entre la concentración sanguínea máxima tolerada del fármaco y la concentración mínima efectiva de cualquier fármaco. Debido a su acción citotóxica, y al igual que otros fármacos utilizados en oncología, el 5-FU tiene una ventana terapéutica estrecha. La predicción de las concentraciones del 5-FU para cada individuo se dificulta, pues este medicamento tiene una farmacocinética no lineal, lo cual aunado a las posibles variaciones genéticas de cada paciente lo hace no fácilmente predecible. Esto impacta directamente en el ajuste para lograr la dosificación adecuada y por ende en la toxicidad y eficacia finales.<sup>20</sup> Sin embargo, se ha determinado que el rango terapéutico para que el 5-FU sea efectivo y seguro está comprendido en un área bajo la curva (ABC), que va de 20 a 30 mg/h/L.<sup>21-25</sup> Estudios de farmacocinética han identificado que con la dosificación estándar no se alcanzan estos niveles y que comúnmente se subdosifica (cuadro I). Esta dosificación inadecuada impacta tanto en eficiencia como en seguridad. El análisis de los estudios indicados en el cuadro I indica lo siguiente:

1. La ineficacia de la dosificación por superficie corporal estándar se evidenció en el estudio de Saam *et al.*, que analizó varios regímenes FOLFOX de infusión de dosis calculadas con la fórmula mg/m<sup>2</sup>, en los que la mayoría de los pacientes alcanzaron solo concentraciones subóptimas del medicamento.<sup>32</sup>
2. Los resultados del estudio controlado de Gamelin *et al.* demostraron que la dosificación individual basada en monitoreo farmacocinético de 5-FU resulta en una tasa de respuesta objetiva mayor y estadísticamente significativa, comparada con el grupo en el que la dosis se calculó con la fórmula mg/m<sup>2</sup>. Los autores concluyeron que la dosificación guiada a partir del monitoreo farmacocinético es necesaria para mantener las concentraciones deseadas, ya que en el mismo estudio se observó mayor toxicidad en los pacientes que se dosificaron por superficie corporal.<sup>24</sup>
3. La importancia de la dosis guiada por la farmacocinética 5-FU se confirmó en el estudio de Blaschke *et al.*, cuyo grupo de pacientes con concentraciones séricas adecuadas del medicamento

**Cuadro I** Comparación entre estrategias de dosificación del 5-FU y las concentraciones plasmáticas: eficacia y seguridad

Referencia	Esquemas evaluados	n	Medición deL 5-FU	Resultados ABC y notas	Observaciones de seguridad	Observaciones de eficacia
26	FLOT	11		Dosis 1500 mg/m <sup>2</sup> = ABC < 18 mg/h/L 1950-2000 mg/m <sup>2</sup> = ABC 18-25 mg/h/L 2600mg/m <sup>2</sup> = ABC > 25 mg/h/L Incremento en ABC de 4.9 mg/h/L por cada 500 mg/m <sup>2</sup> 5-FU	Mayores dosis aumentan la frecuencia de eventos adversos grado 3 y 4	FLOT: Respuestas en el 75% de los pacientes FOLFIRI, FLP, FUFOX: respuestas en 38.5 % de los pacientes
	Ardalan	1				
	FUFOX	7	ELISA			
	FLP	4				
	FOLFIRI	8				
24	5-FU en IC de 8 horas semanal			El 8 % de los pacientes alcanzan el rango de ABC 20-24 mg/h/L		
	A) Dosis basada en SC. 5-FU:1500 mg/m <sup>2</sup> + LV: 200 mg/m <sup>2</sup> B) Dosis ajustada por FC. 5-FU: mediana utilizada de 1790 mg/m <sup>2</sup> , rango de 765 a 3300 mg/m <sup>2</sup> /sem + LV: 200 mg/m <sup>2</sup>	104	H LPC	El 94 % de los pacientes alcanzan el rango de ABC 20-24 mg/h/L	Toxicidad mas frecuente y severa en brazo A Dosificación estándar (p = 0.003)	Brazo A: RO* del 18.3 %; MSG* 16 meses Brazo B: RO del 33.7 %; MSG 22 meses
21	FOLFOX6 (de 589 pacientes analizados se seleccionaron 187 que cumplieron con dos ciclos)	187	Inmunoensayo de aglutinación	ABC = de 5 hasta 50 mg/h/L Variabilidad significativa ABC: 2 horas de infusión No significativa: 22 y 44 horas de infusión Niveles bajos de ABC en las primeras horas de la infusión Sugieren ajustes en la dosis del rango de 145 - 727 mg/m <sup>2</sup> para alcanzar ABC > 20 mg/h/L	No discutido	No discutido
	FOLFOX6 + Avastin	8	Inmunoensayo de aglutinación	ABC = de 8 hasta 47 mg/h/L Tendencia a ABC menor a 20 mg/h/L con mayores niveles de mRNA de TS	No discutido	Ajuste de dosis hasta cuatro veces para alcanzar ABC adecuados en algunos pacientes. Solo un 20 % no necesitó ajuste de dosis
27	FOLFOX6	11				
	FOLFIRI	1				
	FOLFOX4	1				

Continúa en la página 359

Referencia	Esquemas evaluados	n	Medición del 5-FU	Resultados ABC y notas	Observaciones de seguridad	Observaciones de eficacia
28	Cisplatino + 5 FU Grupo 1: Retrospectivo Grupo 2: Prospectivo	170 89 81	HLPC	Mediana ABC (de 0 a 5 días) para ciclos sin toxicidad: 26 mg/h/L Para ciclos con toxicidad: 34 mg/h/L Grupo 1: evaluación retrospectiva Grupo 2: estudio prospectivo basado en resultados del grupo 1	ABC (de 0 a 3 días) de 15 mg/ml/hora predice significativamente toxicidad Toxicidad ( $p < 0.05$ ): > Grado 2: 20% (grupo 1) 12.4% (grupo 2) Grado 4: 9% (grupo 1) 6% (grupo 2)	Respuestas completas: Grupo 1: 31% Grupo 2: 47% $p = < 0.05$ Total de ciclos recibidos: El grupo 2 recibió 15% más ciclos que el grupo 1
29	5 FU semanal en IC de 8 horas	152	HLPC	El objetivo de la ABC estuvo guiado por FC de 16 a 24 mg/h/L Dosis promedio a los tres meses: 1803+386 mg/m <sup>2</sup> 5-FU	Diarrea G3: 5% Sx Mano-pie G3: 2% 13 pacientes alcanzaron niveles tóxicos inmediatamente 51 pacientes requirieron más de 50% de incremento de la dosis	Respuestas global: 43.4% MD: RC 17 meses y RP 20 meses MSLR: 11 meses MSG: 19 meses -17% de los pacientes sanos a 3 años -10% de los pacientes sanos a 5 años Grupo de FC: RO: 69.7% a tres meses y 55.% a seis meses MSG y MSLP: 28 y 16 meses Control de la enfermedad 88.1% Grupo de SC: RO: 46% a 3 meses MSG SLP: 22 y 10 meses Control de la enfermedad: 77%
30	FOLFOX 6: dosis en SC FOLFOX 6: dosis guiada por FC	39 118	HLPC	El objetivo de la ABC guiado por FC fue de 16 a 24 mg/h/L Mediana de seguimiento: 3.9 años (2.2-8.3)	Toxicidad grado % Grupo con dosis por FC/SC: diarrea 1.7-12%, mucositis 0.8-15%, neutropenia 18-25%, trombocitopenia 12/10%	
31	5 FU en dosis de: 200 mg/m <sup>2</sup> /d por 21 días a 3000 mg/m <sup>2</sup> para 46 horas	33	Inmunoensayo	ABC objetivo: 20 a 24 mg/h/L. Solo en un 9% de pacientes Rango ABC encontrado: 11.9 a 55 mg/h/L 36.4% en/debajo de ABC objetivo (grupo A) 54.4% arriba de ABC objetivo (grupo B)	Grupo Diarrea, mucositis Anemia Leucopenia A 20.0% 46.7% 6.7% B 38.9% 55.6% 16.7%	No discutido

HPLC = cromatografía líquida de alta presión; RO = respuestas objetivas; RC = respuesta completa; MSG = mediana de supervivencia global; ABC = área bajo la curva; IC = infusión continua; MO = médula ósea; MD = mediana de duración; MSLR = mediana de supervivencia libre de recurrencia; FC = farmacocinética; SC = superficie corporal. Régimen Ardan (5-FU monoterapia, semanal: 1,8,15, descanso, 22 y 29); régimen FUFOX: 5-FU con oxaliplatino, semanal, durante 5 semanas, 1,8,15,22 y 29; régimen FLP: 5-FU con cisplatino semanal, 1,8,15,22,29,36 y 42; régimen FLOT: 5-FU mas oxaliplatino y docetaxel, cada 2 semanas

- tuvo mejores respuestas antitumorales.<sup>26</sup> La frecuencia de eventos adversos fue la misma para pacientes con concentraciones de medicamento bajas y altas, aunque la frecuencia de eventos grado 3-4 fue mayor para los pacientes que alcanzaron dosis más altas que 25 mg/h/L.<sup>26</sup>
4. El reciente estudio de Kaldate *et al.* reveló que las concentraciones del medicamento variaron de acuerdo con la hora de infusión, y que la dosis guiada en farmacocinética permitió mantener un ABC adecuada (de 18-25 mg/h/L para este estudio) a lo largo del tiempo de infusión e independientemente de este.<sup>33</sup> Los autores concluyeron que el 5-FU es un medicamento ideal para ser ajustado por farmacocinética, a pesar de la dependencia del ABC con respecto al tiempo de infusión.
  5. Los estudios de farmacocinética de Gamelin *et al.*,<sup>24</sup> confirmados por Samm *et al.*,<sup>32</sup> evidenciaron que las infusiones de 5-FU de larga duración (44 frente a 8 horas) no aminoran la variabilidad que se observa en el ABC con una sola dosis basada en la superficie corporal.

### El monitoreo terapéutico farmacológico

De lo anterior se concluye que una dosificación personalizada y guiada por farmacocinética para cada paciente asegura que se alcancen concentraciones adecuadas para el tratamiento. En consenso con los resultados discutidos anteriormente, algunos autores proponen que la principal razón de falla terapéutica para estos padecimientos es una dosis baja inadecuada y no la resistencia al medicamento.<sup>20</sup> La clara relación entre la exposición sistémica al antineoplásico y la toxicidad es la principal razón para un monitoreo terapéutico farmacológico (MTF) de estos medicamentos.<sup>20</sup> Con la determinación del ABC, el MTF proporciona al médico oncólogo la información valiosa para ajustar la dosis y así mantener las concentraciones de 5-FU dentro de la ventana terapéutica, con lo que se obtiene el beneficio clínico esperado con la menor toxicidad posible.<sup>20</sup> Otros métodos de ajuste de esquemas de dosificación de citotóxicos son los *a posteriori*, los cuales utilizan concentraciones plasmáticas de los fármacos obtenidas por MTF para ajustar las dosis subsecuentes. En estos métodos se incluyen los nomogramas, la regresión multilínea (que evalúa ABC del fármaco obtenido de datos de muestras sanguíneas) y los métodos bayesianos que requieren de un modelo farmacocinético poblacional.<sup>20</sup>

También hay métodos de ajuste *a priori*, que estiman la dosis necesaria utilizando datos morfológicos, biológicos, genéticos y fisiológicos, tales como el peso corporal, edad, género, detección de alelos relevantes,

creatinina en suero y tasa de filtración glomerular.<sup>20</sup>

La concentración real del 5-FU (estimada con la determinación del ABC) es el parámetro farmacocinético más importante para que sobrevivan pacientes con cáncer de cuello y cabeza, junto con el estadio tumoral;<sup>34</sup> así pues, el mayor número de tratamientos exitosos se logra al monitorear y adecuar las concentraciones séricas del 5-FU.<sup>26,35</sup> Por ende, podemos afirmar que la implementación del MTF de 5-FU puede asegurar una adecuada dosificación, con una eficacia y seguridad deseables en este tratamiento.<sup>24-31</sup> La falta de respuesta al 5-FU puede estar relacionada con una concentración sérica inadecuada de medicamento,<sup>22,24,32</sup> en gran parte debido a que hay grandes variaciones en las concentraciones plasmáticas de 5-FU.<sup>22,24,32</sup> En efecto, hasta un 36 % de pacientes son subdosificados con un 20 %, lo que explica que solo un porcentaje de pacientes alcance la meta terapéutica.<sup>30</sup> Los mismos estudios que han detectado que una gran porción de pacientes son subdosificados han concluido que las mejores respuestas se obtienen al alcanzar las dosis recomendadas más altas.<sup>22,24,32,30</sup>

### Conclusión

Para hacer una prescripción racional se requiere de un conocimiento adecuado de la patología del paciente y de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento seleccionado. La aproximación de la medicina personalizada a padecimientos oncológicos permite la inclusión de parámetros únicos individuales que, en la experiencia de todo médico, evidentemente influyen en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad. La farmacogenómica ofrece herramientas para detectar *a priori* insuficiencias metabólicas que harán imposible o inadecuado el metabolismo, el transporte, o la excreción del medicamento; sin embargo, existen herramientas de alto valor como el MTF para evaluar si el fármaco se mantiene en ventana terapéutica en cada caso, lo cual ayuda a individualizar la dosis, asegurando eficacia y seguridad.

El ABC ha demostrado que es el parámetro de farmacocinética más estrechamente asociado con eficacia y toxicidad, y en la terapia con 5-FU la mejor respuesta se observa en pacientes con medidas de ABC en el rango de 20-30 mg/h/L. Fuera de estos parámetros, un paciente corre el riesgo de falta de eficacia o toxicidad por estar recibiendo dosis terapéuticas subóptimas o bien, dosis tóxicas.

La literatura analizada en esta revisión apoya la propuesta de que el 5-FU es un candidato ideal para personalizar la dosis, utilizando parámetros

individuales de farmacogenómica y farmacocinética como guía para optimizar el tratamiento: las actuales herramientas moleculares y bioquímicas auxilian al médico a detectar la población que expresa enzimas incapaces de metabolizar el medicamento. Adicionalmente, el uso del MTF de este medicamento asegura un tratamiento adecuado. Aplicar este conocimiento y utilizar estas novedosas técnicas contribuye al éxito terapéutico para alcanzar la eficacia deseada y disminuir el riesgo de toxicidad en nuestros pacientes.

## Agradecimientos

Agradecemos a la doctora Isabel Pérez Cruz por su contribución a la elaboración y edición de este manuscrito.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

1. Heidelberger C, Chaudhuri N, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957;179:663-6.
2. Thorn F, Marsh S, Whirl M, McLeod H, Klein T, Altman R. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(4):237-42.
3. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(6):640-5.
4. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1543-52.
5. Etienne M. Population Study of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2248-53.
6. Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial Pyrimidinemia and Pyrimidinuria Associated with Severe Fluorouracil Toxicity. *N Engl J Med*. 1985;313:245-9.
7. Saif W. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Gene (DPYD) Polymorphism among Caucasian and non-Caucasian Patients with 5-FU- and Capecitabine-related Toxicity Using Full Sequencing of DPYD. *Cancer Genomics Proteomics*. 2013;10:89-92.
8. Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, et al. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. *J Hum Genet*. 2007;52(10):804-19.
9. Offer S, Lee A, Mattison L, Fossum C, Wegner N, Diasio R. A DPYD variant (Y186C) in individuals of african ancestry is associated with reduced DPD enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(1):158-66.
10. Carreras C, Santi D. The Catalytic Mechanism and Structure of Thymidylate Synthase. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:721-62.
11. Mandola M, Stoeckelmacher J, Zhang W, Groshen S, Yu MC, Iqbal S, et al. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. *Pharmacogenetics*. 2004;14(5):319-27.
12. Yawata A, Kim S, Miyajima A, Kubo T, Ishida S, Saito Y, et al. Polymorphic tandem repeat sequences of the thymidylate synthase gene correlates with cellular-based sensitivity to fluoropyrimidine antitumor agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(5):465-72.
13. Wang Z, Chen J, Liu J, Qin X, Huang Y. Polymorphisms in ERCC1, GSTs, TS and MTHFR predict clinical outcomes of gastric cancer patients treated with platinum/5-Fu-based chemotherapy: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):137.
14. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett*. 2007;249(2):271-82.
15. Ciccolini J, Gross E, Dahan L, Lacarelle B, Mercier C. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(4):224-8.
16. Almersjö O, Gustavsson B, Regårdh C, Wåhlén P. Pharmacokinetic studies of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1980;46(5):329-36.
17. Kosovec J, Egorin M, Gjurich S, Beumer J. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008;22(2):224-30.
18. Ciccolini J, Mercier C, Blachon M, Favre R, Durand A, Lacarelle B. A simple and rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method for 5-fluorouracil (5-FU) assay in plasma and possible detection of patients with impaired dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):307-15.
19. Beumer J, Boisdron-Celle M, Clarke W, Courtney JB, Egorin MJ, Gamelin E, et al. Multicenter evaluation of a novel nanoparticle immunoassay for 5-fluorouracil on the Olympus AU400 analyzer. *Ther Drug Monit*. 2009;31(6):688-94.
20. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002;16(4):253-62.



21. Kaldate R, Haregewoin A, Grier C, Hamilton S, McLeod H. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist*. 2012;17(3):296-302.
22. Gamelin E, Danquechin-Dorval E. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer*. 1996;77(3):441-51.
23. Yoshida T, Araki E, Iigo M, Fujii T, Yoshino M, Shimada Y, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;26(5):352-4.
24. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2099-105.
25. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(3):282-90.
26. Blaschke M, Cameron S, Goeschen C, Ramadori G. 5-FU schedules, serum 5-FU levels and their relationship to therapy response and toxicity in patients with gastrointestinal cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(01):56-8.
27. Kline CL, Sheikh HS, Scicchitano A, Gingrich R, Beachler C, Finnberg NK, et al. Preliminary observations indicate variable patterns of plasma 5-fluorouracil (5-FU) levels during dose optimization of infusional 5-FU in colorectal cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2014;12(7):557-68.
28. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1989;2(June 1988):287-90.
29. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-Term Weekly Treatment of Colorectal Metastatic Cancer With Fluorouracil and Leucovorin: Results of a Multicentric Prospective Trial of Fluorouracil Dosage Optimization by Pharmacokinetic Monitoring in 152 Patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1470-8.
30. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(4):263-7.
31. Hendrayana T, Kurth V, Krolop L, Kenny P, Hilger RA, Schmidt-Wolf IG, et al. Variability in fluorouracil exposure during continuous intravenous infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(01):82-4.
32. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(3):203-6.
33. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist*. 2012;17(3):296-302.
34. Milano G, Etienne M, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaoli A, et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1291-5.
35. Fety R, Rolland F. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2039-45.