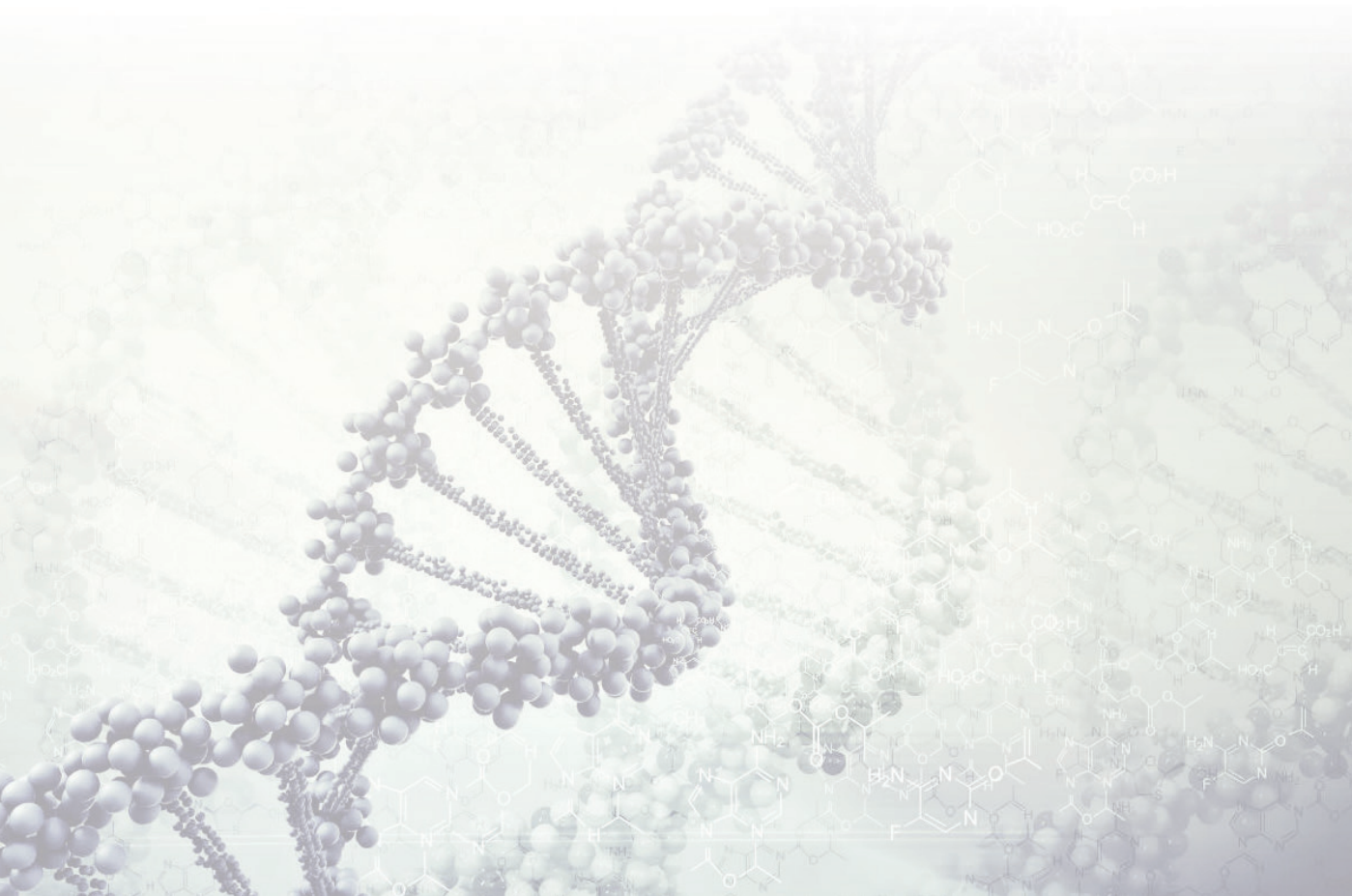




Capítulo: 8

# La medicina de precisión, la fármaco-genómica y las variaciones étnicas poblacionales



# La medicina de precisión, la fármaco-genómica y las variaciones étnicas poblacionales

Fabricio González-Andrade, MD, PhD

Profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

## Ideas clave:

1. La Medicina de Precisión relaciona el diagnóstico clínico-patológico con el estado del arte de las técnicas moleculares, para la creación de estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, adaptadas a las necesidades de cada paciente, de ahí el término "precisión".
2. La efectividad de una droga puede mejorarse por el uso de un test fármaco-genómico que guía la dosis apropiada de la droga, así como puede determinarse la toxicidad basada en biomarcadores.
3. Existen 138 drogas con información fármaco-genética aprobadas por la FDA, de ellas el 40% son drogas para uso oncológico. La validez clínica y utilidad del 60% restante es altamente variable.
4. Entre los marcadores fármaco-genómicos existen algunos que son comunes a múltiples drogas. Estos incluyen tres genes de la familia del citocromo P450, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, los cuales codifican enzimas responsables del metabolismo de componentes exógenos y endógenos.
5. La etnicidad, y por lo tanto la ancestralidad, está relacionada con las diferencias en las respuestas a los fármacos; en particular, en poblaciones pluri-étnicas como las ecuatorianas. Por lo tanto, desde el punto de vista de la salud pública, las estrategias terapéuticas deben adaptarse a cada población y tener en cuenta la relación entre la etnicidad y la frecuencia de biomarcadores fármaco-genéticos.

**Resumen: Capítulo 8**

La Medicina de Precisión se define como un enfoque para el tratamiento y la prevención de enfermedades que maximizan la eficacia, teniendo en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y los hábitos de vida. Esta intenta redefinir nuestra comprensión de la aparición y progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los resultados de salud mediante la medición más precisa de los factores contribuyentes. La aplicación de la fármaco-genómica, también llamada fármaco-genética, es el uso de la información genética de un paciente para mejorar la efectividad y reducir los efectos secundarios de una droga específica. Existen 138 drogas con información fármaco-genética aprobadas por la FDA, de ellas el 40% son drogas para uso oncológico. La validez clínica y utilidad del 60% restante es altamente variable.

La identificación de los factores genómicos que influyen en la variabilidad de la respuesta a los fármacos se ha centrado principalmente en la variación de los genes que codifican para enzimas metabolizadoras como las enzimas del citocromo P450 y, enzimas de fármacos en fase II como los receptores moleculares de transducción de señales. Entre los marcadores fármaco-genómicos existen algunos que son comunes a múltiples drogas. Estos incluyen tres genes de la familia del citocromo P450, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, los cuales codifican enzimas responsables del metabolismo de componentes exógenos y endógenos. La etnicidad, y por lo tanto la ancestralidad, está relacionada con las diferencias en las respuestas a los fármacos. En consecuencia, el número de pacientes que no responden favorablemente o que sufren efectos adversos graves varía de una población a otra. Los pocos estudios poblacionales realizados en poblaciones mestizas ecuatorianas concluyen que existe una clara diferencia inter-étnica con poblaciones caucásicas europeas, y por lo tanto, la respuesta a los fármacos será distinta.

**Palabras clave:** medicina de precisión, fármaco-genética, fármaco-genómica, citocromo p450, Grupos étnicos, Ecuador

## Introducción

*“Los médicos siempre han reconocido que cada paciente es único, y siempre han tratado de adaptar sus tratamientos lo mejor que pueden a los individuos. Usted puede parear una transfusión de sangre con un tipo de sangre específico, éste fue un descubrimiento importante. ¿Qué sucedería si combinar una cura de cáncer con nuestro código genético fuera igual de fácil, o igual de estándar? ¿Y si calcular la dosis correcta del medicamento era tan simple como tomar nuestra temperatura?”*

Barack Obama, 30 de enero de 2015

Hace un año el Presidente Obama anunció el lanzamiento de la Iniciativa de Medicina de Precisión (MdP) para acelerar una nueva era de la medicina que ofrecerá el tratamiento adecuado en el momento adecuado a la persona adecuada, teniendo en cuenta la historia de la salud de los individuos, los genes, los ambientes y los hábitos de vida<sup>1</sup>. El 18 de diciembre de 2015, el Presidente firmó una legislación bipartidista que proporcionó más de US\$ 200 millones para la Iniciativa de Medicina de Precisión. La MdP ya está transformando la forma en que se tratan enfermedades como el cáncer y las enfermedades mentales<sup>2</sup>. La MdP tiene como base los hallazgos de la genética y la genómica humana. Por ejemplo, las pruebas moleculares para pacientes con cáncer permiten a los médicos y pacientes seleccionar tratamientos que mejoren las posibilidades de supervivencia y reduzcan los efectos adversos.

La información genética y de otra índole puede ayudar a identificar el mejor fármaco para la depresión para cada paciente y acelerar el tratamiento eficaz, un avance crítico ya que los pacientes a menudo no responden al primer fármaco que se les prescribe. Pero se necesita aún más. Todavía hay demasiadas enfermedades para las cuales no hay tratamiento. Los enfoques de prevención aún no se adaptan a los hábitos de vida, los genes, el ambiente y las preferencias de las personas<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Responsabilidades de los tomadores de decisiones en salud y sus funciones para asegurar el éxito de la medicina de precisión.<sup>4</sup>

Tomador de decisión	Acciones recomendadas
<b>Gobierno</b>	Generación de leyes transparentes de privacidad Identificación de las áreas socioeconómicas prioritarias que más se beneficiarán de las estrategias de medicina de precisión. Consulta pública sobre las estrategias de "opt-in y opt-out" para la participación en la investigación.
<b>Industria de investigación</b>	Desarrollo de herramientas eficaces de apoyo a la toma de decisiones clínicas para la integración en registros de salud electrónicos. Establecimiento y realización de estudios piloto adecuados para la recopilación de datos en zonas de medicina de precisión.
<b>Academia y comunidad biomédica</b>	Cambios en la formación de pregrado para desarrollar una mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la enfermedad. Desarrollo y contribución a un nuevo sistema de clasificación de enfermedades que contenga información molecular emergente. Mejorar la participación de los pacientes reclutados para ensayos clínicos.
<b>Industria farmacéutica</b>	Desarrollo de pruebas diagnósticas eficaces con o sin agentes terapéuticos en tándem para la gestión de las condiciones identificadas como principales cargas socioeconómicas.
<b>Grupos de pacientes</b>	Aumento de la participación en iniciativas de salud y bienestar. Uso de nuevos medios para proporcionar datos con fines de investigación, incluidas las redes sociales y las aplicaciones móviles.
<b>Entidades de regulación</b>	Garantizar la existencia de marcos reglamentarios para salvaguardar la seguridad de los pacientes, y evitar que el progreso científico NO se vea obstaculizado.

· Fuente<sup>4</sup> · Elaboración: Autor

Se define la MdP como un enfoque para el tratamiento y la prevención de enfermedades que maximizan la eficacia, teniendo en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y los hábitos de vida. La MdP intenta redefinir nuestra comprensión de la aparición y progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los resultados de salud mediante la medición más precisa de los factores contribuyentes, como por ejemplo, mediciones moleculares capturadas a través de tecnologías de secuenciación de ADN o las exposiciones ambientales u otra información capturada a través de dispositivos móviles cada vez más desarrollados. Una delimitación precisa de los factores moleculares, ambientales, de comportamiento y otros que contribuyen a la salud y la enfermedad conducirá a diagnósticos más precisos, a estrategias de prevención más racional de las enfermedades, a una mejor selección del tratamiento y el desarrollo de nuevas terapias. El avance de la ciencia de la medicina es una cultura cambiante de la práctica médica y la investigación médica que involucra a los individuos como socios, no sólo como pacientes o sujetos de investigación. La combinación de una población altamente comprometida y de abundantes y precisos datos biológicos, de salud y ambientales dará paso a un nuevo enfoque en la atención en salud.

A la MdP también se la conoce como Medicina Personalizada, Medicina Individualizada o Medicina Genómica. La MdP se refiere a adecuar el tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, esto implica clasificar a los individuos respecto a sub-poblaciones que difieren en cuanto a la naturaleza, origen étnico o susceptibilidad respecto a una enfermedad en particular, o su respuesta individual a un tratamiento específico. Los avances más significativos en la MdP hasta el momento se han hecho en los medicamentos contra el cáncer, en especial de mama, el cáncer hematológico y el cáncer de pulmón.

La MdP ofrece entre otros los siguientes beneficios tanto para médicos como para pacientes:

1. Permite a los médicos seleccionar al paciente, prescribir el tratamiento correcto, desde una etapa temprana de la enfermedad.
2. Minimiza el riesgo de que el paciente presente reacciones adversas a un medicamento específico, o que se administre un medicamento no efectivo en ese determinado paciente.
3. Aumenta la efectividad y disminuye los riesgos, por lo que vuelve más fácil la adherencia al tratamiento.
4. Aumenta la eficiencia general del sistema de salud ya que el uso de los perfiles moleculares de diagnóstico puede descartar los tratamientos inútiles o inefectivos para los pacientes.

El concepto de MdP ha recibido mucha atención en los últimos años. Ha habido un aumento en nuestra comprensión de las diferencias interindividuales en las secuencias de ADN, así como la capacidad de vincular la respuesta del fármaco a la variación individual en el genoma humano. Como consecuencia, la industria farmacéutica, la academia, los médicos y los reguladores se están centrando ahora más en la base genómica para la respuesta individual. Esto conduce a una transición de prescripción basada en la población a un tratamiento más individualizado tanto en el desarrollo de fármacos clínicos y la práctica. La farmaco-genómica incluye genómica y epigenómica, los factores que influyen en la fármaco-cinética (PK), la fármaco-dinámica (PD), la eficacia y seguridad de los fármacos, así como las interacciones medicamentosas también conocidas como interacciones droga-droga (DDI).

### La Medicina de Precisión en la práctica clínica

Un abordaje bastante correcto, aunque no es el único, es describir el uso de la MdP en la actualidad y según las etapas de la vida<sup>5-7</sup>. Así podemos tener aplicaciones como:

1. Planificación familiar y embarazo: tamizaje pre-concepcional de portadores, tamizaje neonatal no-invasivo, tamizaje integrado de enfermedades.
2. Recién nacido: en el recién nacido, el tamizaje neonatal de enfermedades metabólicas y genéticas, el diagnóstico del niño dismórfico.
3. Niñez y adolescencia: el estudio genético del autismo, del retraso del crecimiento, de las enfermedades raras (baja prevalencia).
4. Adulthood: las aplicaciones de la fármaco-genómica, de las enfermedades cardíacas como la enfermedad arterial coronaria, de las trombofilias hereditarias, de los defectos cardíacos monogénicos raros, de los tests de predisposición al cáncer, de los tratamientos para el cáncer guiados por la genómica, el uso de los perfiles tumorales, de los test genéticos de las enfermedades mentales y neurológicas como Alzheimer y Parkinson, el uso de la fármaco-genómica en el tratamiento con medicamentos psiquiátricos, y de los estudios genómicos para mejorar el bienestar de las personas a través de estrategias dirigidas de prevención.

Actualmente, las pruebas genéticas están disponibles para aproximadamente 2000 condiciones clínicas y el número de pruebas de diagnóstico disponibles aumenta exponencialmente cada día. La idea fundamental detrás de la MdP es el apareamiento establecido entre el diagnóstico clínico-patológico con el estado del arte de las técnicas moleculares, para la creación de estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, adaptadas a las necesidades de cada paciente, de ahí el término "precisión".

Esta breve descripción de aplicaciones se refieren a lo que actualmente está disponible y es útil en la práctica clínica. Sin embargo, hay que decir que hay un sinnúmero de otras aplicaciones que se están desarrollando con este propósito. A pesar de ello, las aplicaciones actuales aún son limitadas en la rutina diaria. Debido al enfoque de este libro, se centrará este capítulo en la fármaco-genómica.

## Fármaco-genómica

La aplicación de la fármaco-genómica, también llamada fármaco-genética, es el uso de la información genética de un paciente para mejorar la efectividad y reducir los efectos secundarios de una droga específica. Algunas drogas son sólo efectivas en ciertos pacientes con ciertos biomarcadores genéticos, casos en los cuales sólo se puede prescribir la droga si el biomarcador es adecuado y se ha analizado previamente. En otros casos, la efectividad de una droga puede mejorarse por el uso de un test fármaco-genómico que guía la dosis apropiada de la droga. La toxicidad basada en biomarcadores es otro método para identificar aquellos pacientes que probablemente desarrollen un efecto secundario con determinada droga, estos efectos secundarios pueden variar desde una lesión local o tóxica hasta efectos letales en el individuo<sup>5</sup>.

El origen del término fármaco-genética surge de la observación de reacciones no sospechadas al tomar un fármaco, y la cual obedece a la variación individual y genética. Por ejemplo, se observó que con el antipalúdico primaquina, algunos individuos desarrollaron anemias hemolíticas, y en otro ejemplo, pacientes con déficit de succinilcolina que al recibir anestesia fallecieron. En 1957 Motulsky fue el primero en sugerir una relación entre la genética y las reacciones a los fármacos. El término de fármaco genética sería acuñado poco más tarde por Fiedrich Vogel. Luego, tras el inicio de la secuenciación genómica del ADN aparece el concepto de genómica y en poco tiempo el término de farmacogenómica<sup>6</sup>.

Las agencias reguladoras mediante el Comité de Armonización de Nomenclaturas (ICH), ha establecido el significado de los conceptos de fármaco-genómica y fármaco-genética, de la siguiente manera:

- Fármaco-genómica es el estudio de las características del ADN y ARN en relación con la respuesta a fármacos, esto es considerando la secuenciación y expresión genéticas.
- Fármaco-genética, que es una fracción de la fármaco-genómica, es el estudio de las variaciones en la secuencia del ADN en relación con la respuesta individual a los fármacos.

En la práctica ambos términos se confunden y se usan de manera indistinta.

Existen 138 drogas con información fármaco-genética aprobadas por la FDA, de ellas el 40% son drogas para uso oncológico. La validez clínica y utilidad del 60% restante es altamente variable. Un número pequeño de ellas tienen un test fármaco-genómico previo a su administración y constan en Guías de Práctica Clínica, como se observa en la tabla 2. Estas últimas en las etiquetas exigidas por la FDA registran el uso mandatorio de un test fármaco-genómico previo.

**Tabla 2.** Tests fármaco-genómicos existentes en la actualidad con evidencia científica muy fuerte (E-1A)

Área terapéutica	Droga	Gen/variante	Interpretación de la etiqueta de la droga	Uso
Fibrosis Quística	Ivacaftor	CFTR/G551D y otros	Requerido	Eficacia
Fibrosis Quística	Lumacaftor/ ivacaftor	CFTR/F508Del	Recomendado	Eficacia
VIH/SIDA	Abacavir	HLA-B*5701	Recomendado	Evitar toxicidad
Epilepsia	Carbamazepina	HLA-B*1502	Requerido	Evitar toxicidad
Epilepsia	Carbamazepina	HLA-A*31:01	Recomendado	Evitar toxicidad
Gota	Pegloticase	Deficiencia de G6PD	Requerido (EMA)	Evitar toxicidad
Síndrome de Tourette	Pimozide	CYPD6 PM	Requerido	Evitar toxicidad
Enfermedad de Huntington	Tetrabenazine	CYPD6 PM	Requerido	Evitar toxicidad

· Fuente<sup>7,8</sup> · Elaboración: Autor

## Validez clínica

Significa que también el test fármaco-genómico puede predecir el desenlace, ya sea en eficacia o toxicidad. Los test para eventos adversos raros tienden a tener un valor predictivo negativo alto, haciéndolos útiles para descartar eventos adversos raros. Por ejemplo, en pacientes que toman alopurinol para la gota e hiperuricemia, cerca de 4/1000 experimentarán reacciones adversas cutáneas severas, que incluyen el síndrome de hipersensibilidad a la droga, el síndrome de Steven-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica.

Casi todos estos pacientes tendrán el marcador HLA-B\*5801, que es una variante encontrada en el 20% de la población general. Por lo tanto, esta variante es necesaria pero no suficiente para desarrollar los síndromes previamente descritos, y los individuos negativos para el biomarcador pueden tomar la droga de forma segura. El valor predictivo positivo para desarrollar los síndromes es bajo, apenas del 2,6%, en comparación a la población general que es del 0,4%. Sin embargo, se debe considerar que estos eventos adversos son un riesgo para el paciente y se debe buscar un tratamiento alternativo.

## Utilidad clínica

Se refiere a si el test fármaco-genómico impactará en la toma de decisiones del sistema de salud o tiene un perfil riesgo/beneficio favorable. Las decisiones incluyen ajuste de la dosis de la droga, aumento en el seguimiento, o evitar la droga para proponer un tratamiento alternativo. La utilidad clínica también es dependiente del riesgo/beneficio de la droga recomendada. Por ejemplo, pacientes que fueron positivos para un test fármaco-genómico para neutropenia asociada a irinotecan deberían reducir su dosis para evitar la neutropenia.

Sin embargo, el riesgo de presentar la neutropenia es menor a que el riesgo de ineficacia contra el por una dosis subclínica o subterapéutica, por lo tanto, no importa el efecto secundario si la patología primaria puede ser tratada.

Los ensayos clínicos aleatorios controlados son el gold estándar para demostrar la utilidad clínica, pero estos pueden no ser útiles para identificar eventos adversos raros o marcadores fármaco-genómicos relevantes para un subgrupo de pacientes con una enfermedad poco común. Esto hace que estos marcadores sean útiles para aclarar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, aunque no se ha establecido aún si su uso es costo/efectivo. Se debe demostrar, por lo tanto, la utilidad clínica de cada biomarcador fármaco-genómico.

Los tests fármaco-genómicos pueden tener gran impacto sobre drogas que tienen una ventana terapéutica muy estrecha. Por ejemplo, el anticoagulante warfarina usado para prevenir el tromboembolismo, puede provocar hemorragias en grandes dosis.

La seguridad y eficacia son vitales y dependientes de la dosis adecuada pero no de la dosis en exceso, lo que cae en una estrecha ventana terapéutica. En otros casos, muchas drogas ya descritas en una forma que maximizan la seguridad y minimizan los efectos adversos empiezan con una dosis baja y se incrementan a tolerancia. Por ejemplo, en el caso de la warfarina cuyas dosis se ajustan de acuerdo al INR (tasa normalizada internacional).

## Biomarcadores y fármaco-genómica

Los biomarcadores o marcadores biológicos, son sustancias que indican un estado biológico ya sea este bioquímico, fisiológico, morfológico o genético. En otras palabras son indicadores que pueden medirse objetivamente, el cual nos indica si proceso biológico es normal o patológico (indicativo de una enfermedad). En general los biomarcadores se clasifican en tres grupos:

1. **De exposición**, si permiten la medida de la dosis interna mediante el análisis químico del compuesto tóxico o un metabolito del mismo en los fluidos corporales.
2. **De efecto** si indican cambios bioquímicos que acontecen tras una exposición a xenobióticos, o si demuestran la efectividad de una droga.
3. **De susceptibilidad** si sirven como indicadores de la respuesta individual frente a la agresión de un tóxico o grupo de tóxicos, que en nuestro caso podría ser una droga específica.

Los biomarcadores se utilizan para: 1. detectar la presencia de una exposición a un fármaco; 2. determinar las consecuencias biológicas de la exposición, seguridad del fármaco; 3. detectar los estados iniciales e intermedios de un proceso patológico, esto es determinar el pronóstico de la enfermedad, con o sin intervención farmacológica; 4. Identificar a los individuos sensibles de una población; 5. fundamentar la decisión de intervenir en el paciente con una determinada droga; 6. Implementar tratamientos más efectivos, en pacientes con biomarcadores indicativos; 7. disminuir los métodos invasivos de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, siendo los serológicos los más utilizados.

Un biomarcador validado es un biomarcador medido en un sistema de pruebas analíticas con características de comportamiento establecidas, y para el que hay una pauta de trabajo científica establecida o suficientes evidencias que revelan el significado fisiológico, toxicológico, farmacológico o clínico de los resultados de la prueba. Las dos principales agencias reguladoras del medicamento son la EMA (Agencia Europea del Medicamento en sus siglas en inglés) y la FDA (Agencia Americana del Alimento y del Medicamento). En las dos existe un grupo dedicado a la farmacogenómica. Ambas disponen de un marco común para la evaluación de los biomarcadores.

Cuando la industria farmacéutica tiene un fármaco en fase III con poca eficacia, debe buscar un subgrupo de pacientes en el que pueda tener más eficacia, para que el fármaco sea aprobado. Esto se mide con biomarcadores. El que un biomarcador sea un biomarcador validado lo deben definir las agencias reguladoras. Existen por lo tanto, tres tipos de biomarcadores en el ámbito regulador:

1. Biomarcadores **exploratorios**, aquellos que se encuentran por primera vez.
2. Biomarcadores **probablemente válidos**, aquellos que han sido replicados por otros investigadores.
3. Biomarcadores **validados**, aquellos que presentan evidencia funcional de su validez y de su seguridad.

De cada 100 biomarcadores que se publican en las revistas de alto impacto, solamente 10 acaban siendo probablemente válidos, y solo uno llega a ser validado. Cuando se trata de biomarcadores incluidos en los dos últimos grupos, las agencias reguladoras ya pueden considerar incluirlos en la ficha técnica de un fármaco.



**Tabla 3.** Distribución de las asociaciones entre drogas y genes descritas hasta la fecha (18.01.2017).

Ítem	Droga	Gen	Ítem	Droga	Gen	Ítem	Droga	Gen
1	Abacavir	HLA-B	55	Flurbiprofen	UGT2B7	109	Ponatinib	ABL1
2	Acenocoumarol	CYP2C9	56	Fluvoxamine	CYP2C19	110	Prasugrel	CYP2C9
3	Acetaminophen	CYP2D6	57	Galantamine	CYP2D6	111	Pravastatin	LDLR
4	Afatinib	EGFR	58	Gefitinib	CYP2D6	112	Primaquine	G6PD
5	Allopurinol	HLA-B	59	Glibenclamide	CYP2C9	113	Probencid	G6PD
6	Amitriptyline	CYP2C19	60	Gliclazide	CYP2C9	114	Propafenone	CYP2D6
7	Anastrozole	PGR	61	Glimepiride	CYP2C9	115	Propranolol	CYP2C19
8	Aripiprazole	CYP2D6	62	Haloperidol	CYP2D6	116	Pyrazinamide	NAT2
9	Atazanavir	UGT1A1	63	Homoharringtonine	ABL1	117	Quinidine	ABCB1
10	Atomoxetine	CYP2D6	64	Contraceptivos	F5	118	Quinine	G6PD
11	Atorvastatin	SLCO1B1	65	Hydralazine	NAT2	119	Nabeprozole	CYP2C19
12	Axitinib	CYP2C19	66	lloperidone	CYP2D6	120	Rasburicase	G6PD
13	Azathioprine	TPMT	67	Imatinib	CYP3A4	121	Ribavirin	IFNL3
14	Belinostat	UGT1A1	68	Imipramine	CYP2C19	122	Rifampin	NAT2
15	Boceprevir	IFNL3	69	Indacaterol	ADRB2	123	Risperidone	CYP2D6
16	Bosutinib	ABL1	70	Indinavir	CYP3A4	124	Ritonavir	CYP3A4
17	Brivaraacetam	CYP2C19	71	Irinotecan	UGT1A1	125	Rosuvastatin	CYP2C9
18	Capecitabine	DPYD	72	Isoflurane	RYR1	126	Sertraline	CYP2C19
19	Carbamazepine	HLA-B	73	Isoniazid	NAT2	127	Sevoflurane	RYR1
20	Carisoprodol	CYP2C19	74	Ivacaftor	CFTR	128	Sildenafil	CYP3A4
21	Carvedilol	CYP2C9	75	Ivacaftor/lumacaftor	CFTR	129	Simeprevir	IFNL3
22	Celecoxib	CYP2C9	76	Lansoprazole	CYP2C19	130	Simvastatin	SLCO1B1
23	Cetuximab	EGFR	77	Lapatinib	ERBB2	131	Sunitinib	CYP3A4
24	Chloroquine	G6PD	78	Letrozole	CYP2A6	132	Sofosbuvir	IFNL3
25	Cisplatin	TPMT	79	Lidocaine	CYP3A4	133	Succinylcholine	RYR1
26	Citalopram	CYP2D6	80	Mafenide	G6PD	134	Sulfamethoxazole	G6PD
27	Clobazam	CYP2C19	81	Mercaptopurine	TPMT	135	Sulfasalazine	G6PD
28	Clomipramine	CYP2C19	82	Methylene Blue	G6PD	136	Sunitinib	CYP3A4
29	Clopidogrel	CYP1A2	83	Metoclopramide	CYB5R3	137	Tacrolimus	CYP3A5
30	Clozapine	CYP2D6	84	Metoprolol	CYP2D6	138	Tamoxifen	CYP2D6
31	Codeine	UGT2B7	85	Mirtazapine	CYP2D6	139	Tegafur	DPYD
32	Dabrafenib	BRAF	86	Moclobemide	CYP2C19	140	Telaprevir	IFNL3
33	Dapsone	G6PD	87	Modafinil	CYP2C19	141	Telithromycin	CYP3A4
34	Dasatinib	ABL1	88	Nalidixicacid	G6PD	142	Tetrabenazine	CYP2D6
35	Daunorubicin	SLC28A3	89	Nelfinavir	CYP3A4	143	Thioguanine	TPMT
36	Desflurane	RYR1	90	Nilotinib	UGT1A1	144	Thioridazine	CYP2D6
37	Desipramine	CYP2D6	91	Nitrofurantoin	G6PD	145	Ticagrelor	CYP2C19
38	Dextromethorphan	CYP2D6	92	Nortriptyline	CYP2D6	146	Timolol	CYP2D6
39	Diazepam	CYP2C19	93	Olanzapine	CYP1A2	147	Tolbutamide	CYP2C9
40	Dolutegravir	UGT1A1	94	Omeprazole	CYP2C19	148	Tolterodine	CYP2D6
41	Doxepin	CYP2D6	95	Oxcarbazepine	CYP2C19	149	Tramadol	CYP2D6
42	Doxorubicin	SLC28A3	96	Oxycodone	CYP2D6	150	Trastuzumab	ERBB2
43	Duloxetine	CYP2D6	97	Panitumumab	KRAS	151	Trastuzumabemtansine	ERBB2
44	Efavirenz	CYP3A4	98	Pantoprazole	CYP2C19	152	Trimethoprim	G6PD
45	Erlotinib	UGT1A1	99	Paroxetine	CYP2D6	153	Trimipramine	CYP2C19
46	Escitalopram	CYP2C19	100	Pazopanib	ABCG2	154	Valproicacid	CPS1
47	Esomeprazole	CYP2C19	101	Peginterferon alfa-2 <sup>a</sup>	IFNL3	155	Vandetanib	KDR
48	Everolimus	CYP3A4	102	Peginterferon alfa-2 <sup>b</sup>	IFNL3	156	Vemurafenib	BRAF
49	Exemestane	ESR1	103	Pegloticase	HLA-B	157	Venlafaxine	CYP2C19
50	Fentanyl	CYP3A4	104	Perphenazine	G6PD	158	Vitamin C	G6PD
51	Fesoterodine	CYP2D6	105	Pertuzumab	ERBB2	159	Voriconazole	CYP3A4
52	Flecainide	CYP2D6	106	Phenprocoumon	CYP2C9	160	Vortioxetine	CYP2D6
53	Fflourouracil	DPYD	107	Phenytoin	CYP2C9	161	Warfarin	PROS1
54	Fluoxetine	CYP2D6	108	Pimozide	CYP3A4	162	Zuclopenthixol	CYP2D6

Fuente: <https://www.pharmgkb.org/search/knownPairs.action> · Elaboración: Autor

Los criterios para esta lista de pares de fármacos-genes son: 1. cada par debe constar en una guía de dosificación o en la etiqueta del fármaco y 2. cada par debe especificarse en más de una de las siguientes descripciones: pauta de dosificación, etiqueta del fármaco, indicación clínica, variantes genéticas, entre otros. PharmGKB es un recurso integral que reúne los conocimientos sobre el impacto de la variación genética en la respuesta a fármacos para clínicos e investigadores.

Fuente: <https://www.pharmgkb.org/search/knownPairs.action>

## Los genes del citocromo P450

La identificación de los factores genómicos que influyen en la variabilidad de la respuesta a los fármacos se ha centrado principalmente en la variación de los genes que codifican para: enzimas metabolizadoras de fármacos como las enzimas del citocromo P450 y, enzimas de fármacos en fase II como son por ejemplo, los receptores moleculares de transducción de señales. Esto incluye principalmente análisis del genoma de la línea germinal o del huésped, pero también del genoma somático de los tumores, o del genoma de los agentes infecciosos. Para la predicción de reacciones adversas a fármacos, en ciertas situaciones, también es importante el análisis de haplotipos específicos de antígenos leucocitarios humanos (HLA).

Entre los marcadores fármaco-genómicos existen algunos que son comunes a múltiples drogas. Estos incluyen tres genes de la familia del citocromo P450, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, los cuales codifican enzimas responsables del metabolismo de componentes exógenos y endógenos. Algunas drogas como el anticoagulante warfarina tienen componentes activos que son metabolizados por la enzima CYP2C9 a componentes inactivos previo a su excreción. Otras drogas son activadas por el CYP, como es el caso de la prodroga de la codeína es metabolizado por el CYP2D6 en un componente activo, la morfina. Se estima que el 75% de los agentes terapéuticos son metabolizados por una o más de esas enzimas. Existe una variación interindividual muy grande. La mayoría de las personas tienen enzimas funcionantes y son considerados metabolizadores extensivos (EM). Otros tienen enzimas funcionantes reducidas y son considerados como metabolizadores intermedios (IM) o pueden ser pobres metabolizadores (PM). Y más aún existen individuos que tienen enzimas sobreactivas y son considerados metabolizadores ultrarápidos (UM).

Se han descrito una gran cantidad de alelos por cada uno de estos genes, incluyendo 35 para CYP2C19, 60 para CYP2C9 y 105 para CYP2D6. Cada alelo se asocia a una determinada actividad enzimática, sea esta aumentada o disminuida, y cada par de alelos en una persona puede ser relacionado con los fenotipos metabolizadores descritos EM, IM, PM y UM.

Esto se debe a los polimorfismos genéticos individuales. Un polimorfismo es una variante genética que aparece en al menos 1% de una población. Y excluye las mutaciones espontáneas o de novo, que puedan haber ocurrido en una sola familia, a través de la herencia. El polimorfismo implica una de dos o más variantes de una secuencia de ADN específico de un individuo. El tipo más común de polimorfismo implica la variación de un solo par de bases y se lo conoce como SNIPS (*single nucleotide polymorphism*), aunque puede haber otros de mayor tamaño. El polimorfismo genético promueve la diversidad biológica humana dentro de una población o subpoblación humana.

Los polimorfismos genéticos pueden influir en la función del gen o en la abundancia del producto génico conocida como expresión génica. En muchos casos el fenotipo no es identificable por genotipificación. Por ejemplo, la identificación del fenotipo del metabolizador ultrarrápido CYP2D6 (UM) es difícil ya que muchos individuos que son fenotípicamente UMs no llevan duplicaciones de una forma activa del gen CYP2D6, que es el único biomarcador genético disponible para este fenotipo. Para una clasificación fenotípica verdadera, la fenotipificación in vivo utilizando una sonda para el fármaco para CYP2D6 como debrisoquina o dextrometorfano debe llevarse a cabo. Los estudios genómicos, independientemente de si son realizados por la academia o por la industria y/o con fines de investigación y/o regulación, deben llevarse a cabo utilizando buenas prácticas genómicas que permitan la comparación de los datos, la integración y el uso más eficiente de la información obtenida.

### Variantes genéticas comunes y raras

Las pruebas fármaco-genómicas actuales se basan en métodos y enfoques que determinan las variantes alélicas más comunes que influyen o predicen la respuesta del fármaco. Recientes análisis han revelado que hasta el 40% de todas las diferencias genéticamente interindividuales en la PK de la droga se originan en la distribución de raras mutaciones en diferentes poblaciones.

Además, el fenotipado del metabolismo de fármacos en gemelos monocigóticos y dicigóticos ha demostrado que sólo el 40% de las diferencias heredadas en el metabolismo del fármaco podría explicarse por los polimorfismos de genes anticipados conocidos. Los grandes esfuerzos basados en la secuenciación de próxima generación (NGS), como el *1000 Genomes Project* y el *Exome Sequencing Project*, han identificado la ocurrencia de menos de 18.000 variaciones genómicas raras en genes de importancia para el control del metabolismo y el transporte de fármacos. Por lo tanto, los análisis de rutina actuales de las variantes alélicas comunes no pueden predecir la variabilidad interindividual completa en la PK o la PD del fármaco. Los problemas de las mutaciones raras son importantes debido a que: 1. no pueden someterse a análisis de rutina; 2. su importancia funcional no puede ser estudiada en ensayos clínicos debido a que son demasiado raras y; 3. juntos constituyen una razón importante para determinar las variaciones y diferencias inter-individuales PK y PD del fármaco.

### Las variaciones étnicas poblacionales en Ecuador

Se realizaron varios estudios de genética poblacional de los ecuatorianos para establecer diferencias inter-étnicas, mismos que fueron llevados a cabo por el equipo de investigación de la Unidad de Medicina Traslacional de la FCM y una red de colaboradores españoles. Estos estudios reportaron interesantes conclusiones sobre las variaciones poblacionales de los grupos étnicos ecuatorianos. En Ecuador existen tres grupos étnicos principales, caracterizados por una mezcla ancestral tri-híbrida, estos son los mestizos, los nativos amerindios y los afrodescendientes<sup>9</sup>.

El primer estudio<sup>10</sup> fue sobre los polimorfismos en los genes CYP3A, como CYP3A5 y CYP3A4, así como en el gen MDR1, que codifica para la P-glicoproteína, que han sido relacionados como marcadores genéticos en varios trastornos. Se ha demostrado diferencias en la distribución de frecuencias de las variantes alélicas CYP3A53, CYP3A41B y MDR1 3435T entre distintos grupos étnicos. En este estudio se examinó la frecuencia de estas variantes alélicas en 317 individuos mestizos sanos de Ecuador y se compararon con los resultados reportados en la literatura. Los genotipos fueron determinados por PCR-RFLP. Las diferencias de alelo y genotipo fueron estudiadas por la prueba de chi cuadrado. La frecuencia del alelo MDR1T fue similar a la de las poblaciones española o asiática, lo cual es consistente con el origen étnico de los individuos mestizos ecuatorianos (caucásicos amerindios y españoles). Por el contrario, la frecuencia del alelo CYP3A5 3 fue significativamente menor en los ecuatorianos que en los españoles y, en otras poblaciones caucásicas, y fue superior a la de los centroamericanos, asiáticos y negros. El CYP3A4 1B fue más común en los ecuatorianos que en las poblaciones caucásicas o asiáticas, pero menos presente que en los negros. Las diferencias en el polimorfismo encontradas en este trabajo deben considerarse en estudios de asociación alelo-enfermedad.

Un segundo estudio<sup>11</sup> que fue diseñado para investigar las diferencias potenciales entre españoles y mestizos ecuatorianos respecto a los alelos CYP2A6\*1A, CYP2A6\*1B1, CYP2A6\*1x2A, CYP2A6\*9A y CYP2A6\*4<sup>a</sup>, en el gen CYP2A6 y comparar las frecuencias observadas con aquellos previamente reportados en diferentes grupos étnicos, analizó el ADN de 234 españoles y 300 ecuatorianos por PCR y RFLPs. Las diferencias entre españoles y mestizos ecuatorianos se detectaron en relación con las frecuencias de los alelos vinculados a la actividad enzimática ausente, CYP2A6\*4A (4 y 7,1%, respectivamente) o CYP2A6\*9A (6,4 y 10,3% respectivamente). Las frecuencias de CYP2A6\*4A y CYP2A6\*9A en los ecuatorianos fueron mayores que las de los africanos o grupos caucásicos e inferiores a las de los asiáticos. Este estudio proporciona por primera vez el resultado del análisis de la frecuencia de los alelos del CYP2A6 en una población sudamericana y demuestra la presencia de diferencias étnicas en las variantes genéticas del CYP2A6 entre españoles y mestizos ecuatorianos, los cuales deberían ser considerados en estudios de asociación alelo-enfermedad; y en particular en aquellos que implican polimorfismos genéticos del CYP2A6 y cáncer relacionado con el tabaco. El tercer estudio<sup>12</sup> fue diseñado para investigar las diferencias potenciales entre los españoles y los mestizos ecuatorianos respecto a los polimorfismos genéticos CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. Se analizó el ADN de 282 españoles y 297 ecuatorianos mediante pirosecuenciación (CY2C8\*3, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3) y una técnica de PCR anidada (CYP2C19\*17).

Considerando que la distribución del alelo CYP2C19\*17 fue mayor en los ecuatorianos que en los españoles ( $P < 0,001$ ) y la frecuencia de CYP2C19\*3 fue similar en estas dos poblaciones ( $P > 0,05$ ), las otras variantes alélicas detectadas presentaron diferencias significativamente más bajas en los ecuatorianos que en españoles ( $P < 0,05$ ). De acuerdo con las distribuciones de los diplotipos, la prevalencia de los presuntos metabolizadores extensos CYP2C9 y CYP2C8 fue mayor en los ecuatorianos que en los españoles ( $P < 0,05$ ). Los individuos con genotipos CYP2C19\*1/\*17 y \*17/\*17 que se consideraron metabolizadores ultrarápidos estaban sobre-representados en los ecuatorianos en relación con los españoles ( $P < 0,001$ ). Por el contrario, entre los ecuatorianos no se encontraron metabolizadores pobres (PM) de CYP2C8 o CYP2C9 y sólo dos individuos fueron CYP2C19 PMs. Estos datos son compatibles con una mayor actividad de los CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 en los ecuatorianos mestizos en comparación con los españoles, lo que podría implicar diferencias en los requerimientos de dosificación de fármacos metabolizados por estos citocromos y también deberían considerarse en estudios de asociación alelo-enfermedad.

Otro estudio<sup>13</sup> fue llevado por un grupo de investigadores ecuatorianos sobre los genotipos del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y su relación metabólica con dextrometorfano/dextrorfano (DXM / DXT), que es un marcador de la actividad de CYP2D6, en 118 ecuatorianos mestizos sanos no relacionados. La genotipificación de CYP2D6 se realizó mediante amplificación de todo el gen CYP2D6 mediante XL-PCR para CYP2D6 \*5 y alelos de multiplicación y PCR en tiempo real para CYP2D6 \*2, \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*29, \*35, \*41, y el número de copias. Los niveles plasmáticos de DXM y su metabolito DXT se determinaron en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución-UV. Las proporciones de alelos no funcionales fueron 0,4, 10,6, 0,8, 2,1 y 0% para CYP2D6 \*3, \*4, \*4xN, \*5 y \*6, respectivamente. Genotípicamente, sólo uno de los sujetos (0,9%) fue homocigótico para dos alelos inactivos y fue clasificado fenotípicamente como un metabolizador deficiente (PM). Las medias (media  $\pm$  desviación estándar) correspondientes a las puntuaciones de actividad de 0, 0,5, 1, 1,5, 2 y 2,5 fueron 10,57 ( $n = 1$ ),  $1,63 \pm 0,35$  ( $n = 2$ ),  $1,16 \pm 0,74$  ( $n = 29$ ),  $1,00 \pm 0,47$  ( $n = 8$ ),  $1,24 \pm 0,82$  ( $n = 76$ ) y  $1,30 \pm 0,32$  ( $n = 2$ ), respectivamente. Estos datos sugieren que sólo el 1% de los sujetos de esta población ecuatoriana eran PM y que ninguno era metabolizadores fenotípicamente ultrarápidos, lo que está de acuerdo con hallazgos previos en otras poblaciones nativas amerindias, que son similares a los mestizos.

Otro grupo<sup>14</sup> analizó un total de 108 individuos de la población mestiza ecuatoriana para dos polimorfismos del gen CYP1A1. La frecuencia del alelo val en el codón 462 fue 0,50, mientras que la frecuencia del sitio de restricción Msp I, el alelo m2 en la posición T6235C fue de 0,70. Estos polimorfismos en Ecuador tienen frecuencias más altas si comparamos con otros en todo el mundo, con la excepción de alguna población sudamericana en Brasil y Chile. El estudio Mestifár2014<sup>15,16</sup> analizó 6060 individuos voluntarios sanos, entre ellos, 2571 fueron mestizos, 1824 caucásicos, 1395 fueron nativos amerindios, 174 judíos y 96 fueron afrodescendientes. Debido a la gran variabilidad genética dentro de los latinoamericanos, la etnicidad puede ser un factor relevante para la implementación clínica de la medicina personalizada. La etnicidad, y por lo tanto la ancestralidad, está relacionada con las diferencias en las respuestas a los fármacos. En consecuencia, el número de pacientes que no responden favorablemente o que sufren efectos adversos graves varía de una población a otra.

Por lo tanto, desde el punto de vista de la salud pública, las estrategias terapéuticas deben adaptarse a cada población y tener en cuenta la relación entre la etnicidad y la frecuencia de biomarcadores farmacogenéticos. Debido a que las variaciones en la prevalencia de las variantes de genes relevantes en una población están bien establecidas, el estudio de las poblaciones latinoamericanas, incluyendo grupos amerindios, podría contribuir a disminuir las disparidades de salud entre estos individuos. La farmacogenética debe promoverse en la práctica clínica, los ensayos clínicos y los programas de farmacovigilancia. Por último, pero no menos importante, se deben promover programas adicionales de farmacovigilancia y proyectos de investigación clínica en América Latina.

**Conclusión: Capítulo 8**

Es innegable que el desarrollo de la genómica ha permitido implementar la fármaco-genómica como un nuevo campo del conocimiento en desarrollo. Esto es la base de la Medicina de Precisión que ofrecerá el tratamiento adecuado en el momento adecuado a la persona adecuada, teniendo en cuenta la historia de la salud de los individuos, los genes, los ambientes y los hábitos de vida. La MdP tiene beneficios tanto para médicos como para pacientes, entre ellos, permite a los médicos seleccionar al paciente, prescribir el tratamiento correcto, desde una etapa temprana de la enfermedad; minimiza el riesgo de que el paciente presente reacciones adversas a un medicamento específico, o que se administre un medicamento no efectivo en ese determinado paciente; aumenta la efectividad y disminuye los riesgos, por lo que vuelve más fácil la adherencia al tratamiento; y aumenta la eficiencia general del sistema de salud ya que el uso de los perfiles moleculares de diagnóstico puede descartar los tratamientos inútiles o inefectivos para los pacientes. Esto permite tener tratamientos adecuados. Esto será posible cuando se determinen las variaciones étnicas poblacionales que modulan la respuesta individual a los fármacos, en especial, en poblaciones multi-étnicas como la ecuatoriana. Por lo tanto, desde el punto de vista de la salud pública, las estrategias terapéuticas deben adaptarse a cada población y tener en cuenta la relación entre la etnicidad y la frecuencia de biomarcadores fármaco-genéticos.

**Referencias:**

1. The White House, Office of the Press Secretary. FACT SHEET: Obama Administration Announces Key Actions to Accelerate Precision Medicine Initiative. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/25/fact-sheet-obama-administration-announces-key-actions-accelerate>
2. Medicine Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director. The Precision Medicine Initiative Cohort Program, Building a Research Foundation for 21st Century. NIH September 17, 2015.
3. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26; 372(9):793-5.
4. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):489-91.
5. Dawes M, Aloise MN, Ang JS, et al. Introducing pharmacogenetic testing with clinical decision support into primary care: a feasibility study. *CMAJOpen*. 2016 Sep 21; 4(3):E528-E534.
6. A brighter future for the implementation of pharmacogenomic testing. van der Wouden CH, Swen JJ, Samwald M, Mitropoulou C, Schwab M, Guchelaar HJ. *Eur J Hum Genet*. 2016 Dec; 24(12):1658-1660.
7. Bell GC, Crews KR, Wilkinson MR et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. *J Am Med Inform Assoc*. 2014 Feb; 21(e1):e93-9.
8. Bielinski SJ, Olson JE, Pathak J, et al. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time—using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jan;89(1):25-33.
9. González-Andrade F, Sánchez D, González-Solórzano J, Gascón S, Martínez-Jarreta B. Sex-specific genetic admixture of Mestizos, Amerindian Kichwas, and Afro-Ecuadorans from Ecuador. *Hum Biol*. 2007 Feb; 79(1):51-77.
10. Sinués B, Vicente J, Fanlo A, Mayayo-Sinués E, González-Andrade F, Sánchez-Q D, Martínez-Jarreta B. CYP3A5 3, CYP3A4 1B and MDR1 C3435T genotype distributions in Ecuadorians. *Dis Markers*. 2008;24(6):325-31.
11. Soriano A, Vicente J, Carcas C, Gonzalez-Andrade F, Arenaz I, Martinez-Jarreta B, Fanlo A, Mayayo E, Sinués B. Differences between Spaniards and Ecuadorians in CYP2A6 allele frequencies: comparison with other populations. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 Oct;25(5):627-32
12. Vicente J, González-Andrade F, Soriano A, Fanlo A, Martínez-Jarreta B, Sinués B. Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study. *Mol Biol Rep*. 2014 Mar;41(3):1267-72.
13. Dorado P, Heras N, Machín E, Hernández F, Teran E, Llerena A. CYP2D6 genotype and dextromethorphan hydroxylation phenotype in an Ecuadorian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):637-44.
14. Paz-y-Miño C, Arévalo M, Sanchez ME, Leone PE. Chromosome and DNA damage analysis in individuals occupationally exposed to pesticides with relation to genetic polymorphism for CYP 1A1 gene in Ecuador. *Mutat Res*. 2004 Aug 8;562(1-2):77-89.
15. Rodeiro I, Remírez-Figueroa D, García-Mesa M, Dorado P, Llerena A; CEIBA.FP Consortium of the Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics RIBEF. Pharmacogenetics in Latin American populations: regulatory aspects, application to herbal medicine, cardiovascular and psychiatric disorders. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):57-60

## Sobre el autor

## Fabricio González-Andrade

**Filiación:** es Profesor Titular a tiempo completo de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de la UCE, y profesor de investigación de postgrados en especialidades médicas.

**Formación:** es especialista en Medicina Interna y especialista en Genética Médica. Tiene un PhD en Medicina y Genética obtenido en la Universidad de Zaragoza, España.

**Actividades:** es Director de la Revista Científica de la FCM y coordina la Unidad de Medicina Traslacional de la misma facultad, sus áreas de interés abarcan también otros campos como la Medicina Científica (MBE), los Ensayos Clínicos, y la Salud Pública.



### *Publicaciones más relevantes:*

1. Sex-specific genetic admixture of Mestizos. Amerindian Kichwas and Blacks Afroamericans from Ecuador (South America). *Human Biol*, 2007, 79(1): 51–77.
2. Two fathers for the same child: A deficient paternity case of false inclusion with autosomic STRs. *Forensic SciInt Genetics*, 2008, 3(2):138-40.
3. Genetic profile of the Ecuadorian Mestizo population by using Power-Plex 16 system kit. *ForensicSciInt*, 2003, 35(1):64-6.
4. Ensayos Médicos en Genética: la genética molecular en la Medicina Ecuatoriana (2006) Published by Noción (ed) and FUNDACYT, Quito. ISBN: 9978-44-646-X.

Contacto: [fabriciogonzaleza@gmail.com](mailto:fabriciogonzaleza@gmail.com)