

Artículos de revisión

La farmacogenómica y su papel en la farmacología de las enfermedades hematológicas.

Pharmacogenomics and its role in the pharmacology of blood diseases.

Cynthia Solís Freire*

* Hospital Básico de Pelileo / Medicina, Ambato.

soliscynthia399@gmail.com

Recibido: 10 de enero del 2021

Revisado: 25 de febrero del 2021

Aceptado: 24 de marzo del 2021

Resumen.

La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica tiene el potencial de optimizar los resultados terapéuticos y mejorar la atención médica individualizada. El objetivo de este artículo es presentar aspectos fundamentales de la farmacogenética y farmacogenómica, abordando que la farmacología como su papel principal en enfermedades de la sangre.

Para la investigación cualitativa se utilizaron técnicas de recolección de datos, destacando el uso de gestores bibliográficos y buscadores como Pubmed, Scielo, Scopus, Google académico, Dialnet, entre otros. Con base de los 20 artículos que se han seleccionado en la búsqueda bibliográfica, se identificaron dos temáticas de narrativa. La implementación clínica de la farmacogenómica en el manejo de enfermedades de la sangre requiere la colaboración de múltiples disciplinas, incluyendo la hematología, la genética y la farmacología clínica. Además, se necesitan recursos, capacitación y políticas claras para garantizar la implementación adecuada y ética de la farmacogenómica en el cuidado de los pacientes con enfermedades de la sangre. Al identificar estas variantes genéticas, los pueden seleccionar los medicamentos adecuados, ajustar las dosis y predecir los posibles efectos opuestos, lo que mejora la eficacia y la seguridad del tratamiento en las enfermedades de la sangre.

Palabras clave: Farmacogenómica, farmacología, enfermedades en sangre, genética.

Abstract

The integration of pharmacogenomics into clinical practice has the potential to optimize therapeutic outcomes and improve individualized medical care. The aim of this article is to present fundamental aspects of pharmacogenetics and pharmacogenomics, addressing that pharmacology as its main role in blood diseases.

For the qualitative research, data collection techniques were used, highlighting the use of bibliographic managers and search engines such as PubMed, Scielo, Scopus, Google Scholar, Dial net, among others. Based on the 20 articles selected in the bibliographic search, two narrative topics were identified. The clinical implementation of pharmacogenomics in the management of blood diseases requires the collaboration of multiple disciplines, including hematology, genetics, and clinical pharmacology. In addition, resources, training, and clear policies are needed to ensure the appropriate and ethical implementation of pharmacogenomics in the care of patients with blood diseases.

Conclusion: By identifying these genetic variants, the can select appropriate drugs, adjust doses, and predict potential opposite effects, thereby improving the efficacy and safety of treatment in blood diseases.

Keywords: pharmacogenomics, pharmacology, blood diseases, genetics.

Introducción

La farmacogenómica es una combinación de dos campos de estudio y dos palabras diferentes: "farmacología" y "genómica".

(2) En otras palabras, la forma en que un individuo responde a una droga en particular tiene el potencial de mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos al

permitir una selección más precisa de los fármacos y las dosis para cada paciente individual. También ayuda a predecir la probabilidad de que un paciente experimente efectos secundarios graves o una falta de respuesta a un medicamento en particular. (1)

El objetivo de este artículo es presentar aspectos fundamentales de la farmacogenética y farmacogenómica, abordando que la farmacología como su papel principal en enfermedades de la sangre. (15) Se centra en las variaciones genéticas individuales que afectan a la respuesta de los medicamentos. Se debe personalizar los tratamientos farmacológicos, seleccionar las dosis adecuadas y mejorar la seguridad de estos. La integración de la farmacogenómica en la práctica clínica tiene el potencial de optimizar los resultados terapéuticos y mejorar la atención médica individualizada. (7)

La farmacogenómica es un campo en crecimiento en todo el mundo, ya que se reconoce su potencial para mejorar la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos. Aquí hay algunos ejemplos destacados de la aplicación de la farmacogenómica en diferentes regiones del mundo. La investigación tiene como objetivo predecir la respuesta del a la terapia y posteriormente, ajustar las estrategias. En este sentido, se estima que los polimorfismos genéticos explican un porcentaje dividido en cuanto a los resultados. (3,6,9)

Metodología

En la investigación se realizó una revisión sistemática de la Referencias disponible sobre la obesidad, enfocándose en la población infantil donde se utilizaron alrededor de 20 fuentes bibliográficas, con un periodo menor a tres años de su publicación en revistas con patrones de impacto alrededor del tema, utilizando recursos como los términos predeterminados y palabras claves. Para la investigación cualitativa se utilizaron técnicas de recolección de datos,

destacando el uso de gestores bibliográficos y buscadores como Pubmed, Scielo, Scopus, Google académico, Dialnet, entre otros. La finalidad de los argumentos presentados prevalezca la veracidad de estos.

Resultados

La farmacogenómica es una disciplina que combina la genética y la farmacología para estudiar cómo las variaciones genéticas individuales pueden influir en la respuesta de una persona a los medicamentos. La farmacología, por otro lado, se ocupa del estudio de los medicamentos y su efecto en el cuerpo humano.

La farmacogenómica se basa en la idea de que las diferencias genéticas entre las personas pueden afectar la forma en que los medicamentos se absorben, se distribuyen, se metabolizan y se eliminan del organismo. Estas diferencias pueden influir en la eficacia de los medicamentos y en la posibilidad de experimentar efectos secundarios o toxicidad. (4)(11) (1)(20)

Al combinar la farmacología con la farmacogenómica, los científicos pueden identificar biomarcadores genéticos que pueden ayudar a predecir la respuesta de un individuo a un medicamento específico. Estos biomarcadores pueden utilizarse para personalizar los tratamientos, ajustar las dosis de los medicamentos y minimizar los efectos adversos. (5)(9)

La aplicación de la farmacogenómica en enfermedades de la sangre permite una atención médica más precisa y personalizada. Al considerar las variaciones genéticas individuales, los médicos pueden adaptar los tratamientos farmacológicos de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos asociados con los medicamentos utilizados en estas enfermedades. (18)(19)

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la implementación clínica de la farmacogenómica en enfermedades de la sangre requiere una evaluación integral que combine los resultados genéticos con otros factores clínicos y las directrices específicas de cada país o institución médica. Además,

es fundamental contar con profesionales de la salud capacitados en farmacogenómica para interpretar y utilizar adecuadamente la información genética en la toma de decisiones clínicas. (1)

Discusión

Las enfermedades de la sangre, también conocidas como trastornos hematológicos, afectan los componentes de la sangre, como los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas o los factores de coagulación. Estas enfermedades pueden ser congénitas o adquiridas y pueden afectar la producción, la función o la composición de la sangre. Algunos ejemplos de enfermedades de la sangre incluyen a la anemia trastorno caracterizado por una disminución en la cantidad de glóbulos rojos o hemoglobina en la sangre. (2)(3)(7) Puede ser causada por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, pérdida de sangre o problemas en la producción de glóbulos rojos, la hemofilia es un trastorno de coagulación de la sangre en el cual falta o es deficiente un factor de coagulación específico, lo que provoca una dificultad para detener el sangrado y la leucemia que es un tipo de cáncer que afecta a las células productoras de sangre en la médula ósea y provoca una producción excesiva de células blancas inmaduras (células leucémicas). Esto puede afectar la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas saludables. Estas son solo algunas de las enfermedades de la sangre más comunes. Cada enfermedad presenta características y tratamientos específicos, por lo que es importante realizar un diagnóstico preciso y seguir un enfoque de tratamiento adecuado en colaboración con un equipo médico especializado en hematología. (6)(10)

La farmacogenómica en enfermedades de la sangre juega un papel crucial en la selección y la respuesta a los medicamentos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades. (13) Dado que las enfermedades de la sangre son a menudo complejas y heterogéneas, las variaciones genéticas individuales pueden influir en la eficacia y la

seguridad de los medicamentos utilizados. En este campo se han identificado varias variantes genéticas que influyen en la respuesta a los medicamentos. Por ejemplo, en el caso de la leucemia, ciertos genes involucrados en la metabolización de los agentes quimioterapéuticos, como la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), pueden presentar variantes genéticas que afectan la eficacia y la toxicidad de estos fármacos. La identificación de estas variantes genéticas puede ayudar a predecir y ajustar las dosis de los medicamentos para mejorar los resultados del tratamiento. (18) En el caso de la anemia drepanocítica, que es una enfermedad genética caracterizada por glóbulos rojos anormales en forma de hoz, la farmacogenómica puede desempeñar un papel en la selección y ajuste de los medicamentos utilizados para tratar las complicaciones asociadas. Por ejemplo, algunos pacientes con anemia drepanocítica pueden requerir transfusiones de sangre regulares, y la farmacogenómica puede ayudar a identificar variantes genéticas que afectan la respuesta a las transfusiones o a los medicamentos utilizados para prevenir complicaciones. (18)(5) Otro claro ejemplo de la utilización de este método es en el tratamiento de la anemia, es relevante al utilizar medicamentos como la eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos. Se ha encontrado que ciertas variantes genéticas, como las relacionadas con el gen EPO (eritropoyetina), influyen en la respuesta a la eritropoyetin. (19)

En el caso de las talasemias, que son un grupo de trastornos de la sangre caracterizados por una producción anormal de hemoglobina, la farmacogenómica puede ayudar a determinar las dosis óptimas de medicamentos utilizados para estimular la producción de hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión. (5)(7)(8)

En el caso de la hemofilia, que es un trastorno de coagulación de la sangre, la farmacogenómica puede ser relevante en la

selección y ajuste de los tratamientos de reemplazo del factor de coagulación. Algunas variantes genéticas pueden influir en la eficacia y la dosis requerida para controlar los episodios de sangrado. (12)(14)

A nivel mundial, la farmacogenómica está contribuyendo al desarrollo de terapias más personalizadas y eficaces para estas enfermedades de la sangre. Se están realizando estudios para identificar variantes genéticas específicas que influyen en la respuesta a los medicamentos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades, lo que puede permitir un enfoque más individualizado y adaptado a las necesidades de cada paciente. (16)

En el caso de los trastornos de coagulación, la farmacogenómica también desempeña un papel importante. Por ejemplo, en la terapia anticoagulante con warfarina, un anticoagulante oral comúnmente utilizado, ciertas variantes genéticas en genes como la vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (VKORC1) y el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) pueden influir en la dosis requerida y la respuesta al tratamiento. (17) La información genética del paciente puede guiar la dosificación individualizada de la Warfarina para lograr un equilibrio adecuado entre la eficacia anticoagulante y el riesgo de hemorragia. (19)

En la garfía en términos de farmacodinamia, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza su concentración máxima en plasma en cuestión de horas. La Warfarina pertenece a la clase de las 4-hidroxycumarinas con centro quiral, que produce una mezcla racémica durante la síntesis industrial, y su enantiómero S es cinco veces más activo que el enantiómero R. (20) Este diagrama ilustra la vía metabólica de la Warfarina, que actúa inhibiendo la vitamina K reductasa, lo que desencadena el agotamiento de la forma reducida de vitamina K. La vitamina K es un cofactor para la carboxilación dependiente de vitamina K de residuos de ácido glutámico N-terminal en proteínas. Al administrar Warfarina, se limita la carboxilación gamma

y la posterior activación de las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K, es decir, se inhibe la síntesis de los factores de la cascada de la coagulación II, VII, IX y X. (6)(9)(17)

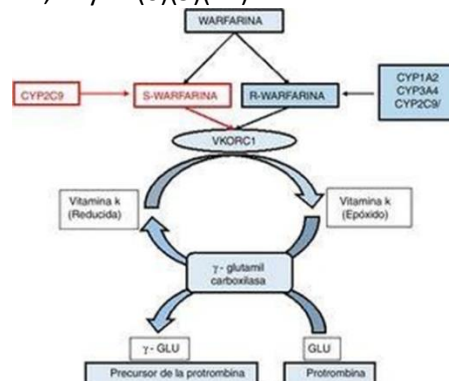


Figura 1: vía metabólica de la Warfarina (18)

Las variantes genéticas más importantes asociadas con la respuesta a la Warfarina se encuentran en los siguientes genes:

- CYP2C9: El gen CYP2C9 codifica una enzima hepática que metaboliza la Warfarina. Las variantes genéticas en este gen, como CYP2C92 y CYP2C93, están asociadas con una reducción en la actividad enzimática, lo que lleva a una eliminación más lenta de la Warfarina del organismo. Los individuos con estas variantes pueden requerir dosis más bajas de Warfarina para evitar el riesgo de sangrado. (11)
- VKORC1: El gen VKORC1 codifica la enzima vitamina K epóxido reductasa, que es el objetivo de acción de la Warfarina. Las variantes genéticas en este gen, particularmente -1639G>A (también conocida como -1639A>C o rs9923231), están asociadas con una reducción en la producción de la enzima, lo que resulta en una mayor sensibilidad a la Warfarina. Los individuos con esta variante pueden requerir dosis más bajas de Warfarina. (11)
- CYP4F2: El gen CYP4F2 codifica una enzima que también está involucrada en el metabolismo de la Warfarina. La variante genética más estudiada en este gen es V433M (también conocida como rs2108622), que está asociada con una reducción en la actividad enzimática. Los portadores de esta variante pueden

requerir dosis más bajas de Warfarina. (11)(17)

La determinación de estas variantes genéticas puede ayudar a los médicos a individualizar la dosis de Warfarina para cada paciente, minimizando así el riesgo de sangrado o de formación de coágulos. Los resultados de los análisis genéticos, junto con otros factores clínicos, se utilizan para calcular las dosis iniciales y posteriores de Warfarina a través de algoritmos específicos, como el Algoritmo de dosis de Warfarina basado en genotipo (Warfarin Dosing Algorithm-Genotype). (2)(1)

Las pruebas farmacogenómicas, también conocidas como pruebas o perfiles genéticos, son análisis que evalúan variantes genéticas específicas relacionadas con la respuesta de un individuo a ciertos medicamentos. Estas pruebas ayudan a los médicos a personalizar el tratamiento farmacológico, permitiendo una selección más precisa de los medicamentos, ajustes de dosis adecuados y reducción de los efectos adversos. (15)

A continuación, se mencionan algunos ejemplos de pruebas farmacogenómicas comunes:

- Prueba de respuesta a medicamentos: Estas pruebas evalúan variantes genéticas que afectan la respuesta individual a medicamentos específicos. Por ejemplo, en el caso de la Warfarina, se pueden realizar pruebas para detectar variantes genéticas en los genes CYP2C9, VKORC1 y CYP4F2 que se mencionaron anteriormente. (16)

- Pruebas de metabolización de medicamentos: Estas pruebas evalúan las variantes genéticas en genes que codifican enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos. Por ejemplo, la prueba del gen CYP2D6 se utiliza para evaluar la capacidad del cuerpo para metabolizar medicamentos como los antidepresivos y los analgésicos opioides. (17)(18)

- Pruebas de toxicidad de medicamentos: Estas pruebas evalúan variantes genéticas que pueden estar asociadas con un mayor riesgo de efectos secundarios graves o toxicidad a ciertos

medicamentos. Por ejemplo, las pruebas de HLA- B*57:01 se utilizan para identificar pacientes con mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad grave al fármaco abacavir, utilizado en el tratamiento del VIH. (19)

- Pruebas de dosificación de medicamentos: Estas pruebas evalúan variantes genéticas que pueden influir en la dosis adecuada de un medicamento. Por ejemplo, las pruebas de HLA-B*15:02 se utilizan para identificar pacientes con mayor riesgo de reacciones graves a la carbamazepina, un antiepiléptico. (19)

Es importante destacar que las pruebas farmacogenómicas deben ser realizadas y evaluadas por profesionales de la salud capacitados en farmacogenómica. Los resultados de estas pruebas se utilizan en combinación con la información clínica y otros factores relevantes para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento farmacológico individualizado. (15)

Además, la farmacogenómica también puede ayudar en la predicción de reacciones adversas a medicamentos utilizados en enfermedades de la sangre. Por ejemplo, ciertos pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) pueden experimentar una reacción hemolítica aguda al recibir ciertos medicamentos, como antipalúdicos o medicamentos utilizados en la quimioterapia. (20)

La farmacogenómica en enfermedades de la sangre permite una medicina más personalizada y precisa al considerar las variantes genéticas individuales que influyen en la respuesta a los medicamentos. Al identificar estas variantes genéticas, los médicos pueden seleccionar los medicamentos adecuados, ajustar las dosis y predecir los posibles efectos adversos, lo que mejora la eficacia y la seguridad del tratamiento en las enfermedades de la sangre.

La farmacogenómica nos ayuda múltiplemente en dichas enfermedades, por lo cual es indispensable conocer las variantes mencionadas y cuáles son las que más influyen en los trastornos de

coagulación. Las patologías mencionadas son unas de las principales en ser afectadas como la anemia, leucemia, talofilia, hemofilia, entre otras. Todo personal de salud debe estar al tanto de la importancia de estos conocimientos y su uso en la práctica clínica,

Agradecimientos

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a mi familia que nunca me han dejado de apoyar en los peores momentos, a mi hermana que siempre me motivo para continuar y no detenerme, a mi amiga de enfermería y a mis compañeros en general. Toda esta información me ayuda a aumentar mis conocimientos.

Referencias

- Oscar Vera-Carrasco. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2022 Jun [citado 2023 Jul 15] ; 63(1): 55-63. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762022000100009&lng=es.
- Rodríguez Duque Raisa, Miguel Soca Pedro Enrique. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 Dic [citado 2023 Jul 15] ; 19(6): e3128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000700003&lng=es. Epub 10-Ene-2021.
- Guzmán Neftalí, Vega Mario, Reyes Franco, Guzmán-Oyarzo Dina, Andaur Marcela, Boguen Rodrigo et al . Farmacogenómica de los anticoagulantes orales: la importancia de establecer algoritmos de dosificación en población chilena. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Sep [citado 2023 Jul 15] ; 148(9): 1307-1314. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000901307&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000901307>.
- Gutiérrez-Valencia M, Leache L, Saiz LC, Beloqui JJ, Barajas M, Vicuña M, et al. Role of pharmacogenomics in the efficacy and safety of thiopurines in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2023 [citado el 15 de julio de 2023];57(7):671–85. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2023/08000/Role_of_Pharmacogenomics_in_the_Efficacy_and.5.aspx
- Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2020;16(9):809–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>
- Shatnawi A, Kamran Z, Al-Share Q. Pharmacogenomics of lipid-lowering agents: the impact on efficacy and safety. Per Med [Internet]. 2023;20(1):65–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pme-2022-0041>
- Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. Genes (Basel) [Internet]. 2020 [citado el 15 de julio de 2023];11(11):1295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11111295>
- Arturo Prior-González O, Garza-González E, Fuentesde la Fuente HA, Rodríguez-Leal C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. Med Univ [Internet]. 2021 [citado el 16 de julio de 2023];13(50):41–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-farmacogenetica-su-importancia-clinica-hacia-X1665579611026775>
- Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en medicina. Colomb Med [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2023];40(3):327–46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script>

=sci_arttext&pid=S1657-95342009000300010

10. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. *Rev Med Chil* [Internet]. 2023 [citado el 16 de julio de 2023];145(4):483–500. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400009

11. Lina Ortiz L, Roberto Tabak N. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2023];23(5):616–21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacogenomica-practica-clinica-S0716864012703565>

12. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. *Rev Med Chil* [Internet]. 2020 [citado el 16 de julio de 2023];145(4):483–500. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400009

13. Banda Gurrola S, Jovani E, Guevara T, Chávez Ramírez J. Farmacogenética y farmacogenómica: Hacia una medicina personalizada [Internet]. *Medigraphic.com*. 2020 [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un102c.pdf>

14. Quiñones S. L, Roco A. A, Miranda M. C. Farmacogenómica: Aplicaciones cardiovasculares. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2023];26(2):198–209. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacogenomica-aplicaciones-cardiovasculares-S0716864015000401>

15. Vélez Gómez S, Torres I, Manrique RD, Duque M, Gallo JE. Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2023];25(6):396–404. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-aplicacion-farmacogenomica-los-genes-cyp2c19-S0120563318301104>

16. E Coto. Genómica, farmacogenómica y medicina del siglo XXI. *Nefrología* [Internet]. 2020 [citado el 16 de julio de 2023];20(3):209–13. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-genomica-farmacogenomica-medicina-del-siglo-articulo-X0211699500012549>

17. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Clinical applications of pharmacogenomics. *Rev Med Chil* [Internet]. 2022 [citado el 16 de julio de 2023];145(4):483–500. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400009

18. Carlos I, C. S-AJ, Julieta H. Colombia Médica [Internet]. *Redalyc.org*. [citado el 16 de julio de 2023].

Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28312403012.pdf>

19. Oscar Vera-Carrasco. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. Cuad.

- Hosp. Clín. [Internet]. 2022 Jun [citado 2023 Jul 15]; 63(1): 55-63. Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762022000100009&lng=es

20. Daudén Tello E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2006 [citado el 16 de julio de 2023];97(10):623–9. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-farmacogenetica-i-concepto-historia-objetivos-articulo-13095244>