

## La medicina personalizada, la revolución genómica y el Sistema Nacional de Salud

### Customized medicine, genomic revolution and the national health care system

Dr. Jenny de la Caridad Hernández Betancourt, Dr. Orlando Serrano Barrera

Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Las Tunas, Cuba.

---

#### RESUMEN

La profundización del conocimiento de los mecanismos moleculares del proceso salud-enfermedad ha hecho que avances científicos hayan encontrado lugar en la práctica clínica, como ha ocurrido en Cuba con las células madre. Los resultados derivados de la secuenciación del genoma humano y de otras especies mejora diagnósticos y tratamientos, sin embargo, dentro del sistema sanitario cubano no abundan las aplicaciones de las tecnologías genómicas. Esta nueva medicina necesita acumular todavía evidencia acerca de su seguridad y eficacia, se requiere una estrategia propia del Ministerio de Salud Pública en relación con la evaluación de sus usos, presentes y potenciales, en beneficio de la salud de la población. Se propone, entre otras acciones, constituir un grupo de trabajo multiinstitucional e intersectorial para estudiar las dimensiones clínicas, tecnológicas, reguladoras y bioéticas de la medicina genómica. Resulta imprescindible la preparación inmediata del personal que estudia en el pregrado o ya ejerce en las ciencias médicas, pues corresponderá a ellos la introducción y la extensión de estas tecnologías en el ejercicio de su práctica profesional. De manera inmediata es posible conformar cohortes que sean representativas de la población cubana, estudiarlas y conservar sus muestras en biobancos establecidos para tales fines. La progresiva introducción de las aplicaciones en la práctica clínica de la genómica y las tecnologías

relacionadas, reclama del Sistema Nacional de Salud una atención que conduzca al estudio, la evaluación y propuesta de las acciones que permitan su implementación, según las evidencias y las condiciones y necesidades del modelo cubano de atención sanitaria.

**Palabras clave:** medicina personalizada, genómica, medicina genómica, bioinformática, docencia médica, biobancos, cohortes.

---

## ABSTRACT

Deepening into the knowledge of the molecular mechanisms of the health/disease process has made many scientific advances to find a place into the clinical practice, as is the case of stem cells therapy in Cuba. The results derived from the sequencing of the human genome, as well of other species, have had an impact in the improvement of diagnoses and therapies; however, within the Cuban national health system the applications of genomic technologies are not widespread. Despite the fact that this new medicine still needs to accumulate much more evidence supporting its safety and efficacy, it is urgent to design a customized strategy by the Cuban Ministry of Public Health towards the assessment of current and potential uses of genomic medicine for the benefit of the population's health. Among other actions, this paper submitted the proposal of the creation of a multi-institutional and intersectoral taskforce to study the clinical, technological, regulatory and bioethical dimensions of genomic medicine. It is mandatory to train both undergraduate students and staff since they will be responsible to introduce and extend such technologies in their professional practice. It is already possible to make up cohorts resembling as much as possible the Cuban population, to study them and to collect and preserve their samples in biobanks established for such purposes.

**Keywords:** customized medicine, genomics, genomic medicine, bioinformatics, medical teaching, biobanks, cohorts.

---

## INTRODUCCIÓN

El término "medicina personalizada", si bien aparece cada vez más frecuentemente citado para representar la configuración de un modelo de atención sanitaria ajustado al individuo y mediado por la introducción de los avances tecnológicos,<sup>1</sup> está en las raíces mismas de la medicina occidental, declarado en el aforismo hipocrático de que "no existen enfermedades sino enfermos". Es a la vez un principio del método clínico y de su enseñanza, aunque la acepción que hoy refleja la literatura biomédica simula ser el resultado de la convergencia en la práctica clínica de múltiples tecnologías, en su mayoría consolidadas en la segunda mitad del siglo xx y lo que va del tercer milenio.

Aunque pueda parecer o pretenderse lo contrario, no hay contradicción entre la medicina social, enfocada hacia la atención de las comunidades en el nivel primario, y los principios y resultados de la medicina personalizada. Por un lado, la definición de la "individualidad" no es necesariamente tan estricta y la presencia o ausencia de un marcador o determinada cualidad puede determinar un subconjunto dentro de una población; de ahí que puede implementarse por tal razón un programa de pesquisa para la detección de tales sujetos, o resultar que la terapéutica que es efectiva para uno pueda serlo igualmente para varios. Así sucede, respectivamente, con la utilización del ensayo para la cuantificación del antígeno específico de la próstata (PSA, del inglés *prostatic specific antigen*) en la estratificación del riesgo para cáncer de próstata<sup>2</sup> o el tratamiento con anticuerpos monoclonales en dependencia de que un tumor maligno de mama exprese el marcador HER2.<sup>3</sup> Por otro lado, la reducción progresiva de los costos de muchos de los avances que aún están mayoritariamente a nivel experimental, augura su introducción a más amplia escala en un término más o menos mediato. La medicina de las 4P (predictiva, preventiva, personalizada, participativa), propuesta por *Leroy Hood*,<sup>4</sup> puede convertirse en un concepto conciliatorio entre ambos modelos. La revista *Genome Medicine* ha publicado una colección de siete artículos bajo el tema *Participatory Medicine*.<sup>a</sup>

## LA MEDICINA PERSONALIZADA

Resultado predecible de la profundización del conocimiento de los mecanismos moleculares del proceso salud-enfermedad, son numerosos los avances científicos que han encontrado ya su lugar en la práctica clínica como ejemplos de una nueva medicina. Tanto el diagnóstico como el tratamiento han sido los principales objetivos y beneficiarios de la investigación biomédica de las últimas décadas, y muchas veces conforman un binomio transformado a un tiempo por los avances científicos. Entre los muchos ejemplos cabe mencionar las nuevas opciones que abre para el agresivo melanoma el descubrimiento del receptor BRAF,<sup>5</sup> diana para la que se proponen ya terapias en una enfermedad con muy pocas alternativas terapéuticas.<sup>6</sup> El amplio capítulo de los receptores específicos, base fundamental de la farmacología, se extiende con la diversidad de nuevas drogas, tanto químicas como biológicas; el paisaje se hace aún más complejo teniendo en cuenta que en algunas enfermedades se requerirá atacar más de una diana en múltiples cascadas moleculares: de señalización, metabólicas, de regulación, entre otros. En términos de diagnóstico, uno o varios marcadores resultan ya esenciales para definir la estirpe celular, el estadio en la ontogenia, las posibilidades de respuesta o resistencia y la probabilidad de recurrencia.

La era de la medicina molecular ha generado, en primer término, una extensión casi *ad infinitum* de las enfermedades conocidas en nuevos tipos, subtipos y divisiones sucesivas que demandan, en cada caso, medidas terapéuticas diferenciadas. Las enfermedades hematológicas oncoproliferativas, por citar un ejemplo, conforman hoy una trama de entidades definidas por la expresión variable de marcadores de superficie, citoplasmáticos y nucleares que, por esa misma razón, determinan el o los fármacos a aplicar,<sup>7</sup> aquellas neoplasias cuyas células porten la molécula CD20 pueden beneficiarse del anticuerpo monoclonal rituximab,<sup>8</sup> uno de cuyos análogos se ensaya en Cuba. Por la multiplicidad y diversidad de eventos moleculares implicados en la oncogénesis, las enfermedades malignas son un buen ejemplo de la complejidad del panorama en el que nos adentramos; no obstante, aún está por ver si la combinación de las variaciones individuales del hospedero y las características heredables y adaptativas de los gérmenes, que habitualmente se indagan en el caso de los patógenos emergentes o con múltiples

resistencias a drogas, no tendrá similares consecuencias en la percepción de las enfermedades infecciosas.

Las posibilidades de manipulación de células y tejidos, por otra parte, ha abierto nuevas avenidas a un área que ahora se conoce como medicina regenerativa.<sup>9</sup> Desde la tradicional transfusión sanguínea, ya sea autóloga o heteróloga, hasta el rediseño, la reprogramación o la sustitución de una población celular, tejido u órgano, con o sin manipulación genética, las posibilidades de reparación de un defecto individual pueden ser incontables. Las funciones hasta ahora ignoradas o no aprovechadas de diversos componentes del organismo pueden producir alivio, mejoría o curación de enfermedades aparentemente no relacionadas, como ya se ha hecho con el plasma rico en plaquetas en afecciones ortopédicas.<sup>10,11</sup> Las experiencias en Cuba con células madre y otros hemoderivados son crecientes en una amplia variedad de trastornos.<sup>12,13</sup> En algunos casos el mismo sujeto es fuente y destino del tratamiento, lo que da una nueva perspectiva a problemas como las autovacunas, la reacción injerto contra huésped, la enfermedad mínima residual, entre otros. Como cabría esperar, hay mucho aún por esclarecer, definir, evaluar y consolidar: la reciente expectativa creada con una potencial curación del VIH/sida por esta vía no ha resistido un mínimo tiempo.<sup>14</sup> Esta medicina necesita acumular todavía mucha evidencia de su seguridad y eficacia, al tiempo que las discusiones bioéticas en este campo están lejos de alcanzar su cima.

#### LA REVOLUCIÓN GENÓMICA

Mención aparte merecen los resultados derivados de la secuenciación del genoma humano y de otras especies. Catalogado entre los grandes avances del siglo XX,<sup>15</sup> si bien se extiende hasta y se consolidará en la presente centuria, el Proyecto Genoma Humano (PGH) ha revolucionado ya la manera de ver y hacer la biología y la medicina. Los aportes al conocimiento de las bases estructurales y funcionales de la vida se entrelazan con derivaciones hacia el diagnóstico, el tratamiento, aspectos éticos y bioéticos, consideraciones económicas, consecuencias en los órdenes antropológico y sociológico, entre otros. El debate sobre el inicio, el fin, la prolongación y la manipulación de la vida humana, la comercialización de los resultados científicos y sus aplicaciones médicas, el sinsentido de las razas, el lugar que ocupa nuestra especie en la escala biológica y la definición misma de humanidad, se hace más complejo con los aportes del PGH.

El número de individuos cuyo genoma ha sido secuenciado por diversas razones, así como el de las iniciativas internacionales para registrar los genomas de grupos humanos numerosos, han ido aumentando progresivamente.<sup>16</sup> Si se considera que los costos de la tecnología han caído drásticamente en el transcurso de dos décadas, en más de seis órdenes de magnitud,<sup>1</sup> debe esperarse que sea cada vez mayor el espacio que encontrará la secuenciación en la práctica sanitaria cotidiana, además de en las investigaciones básicas y aplicadas.

El diagnóstico genómico ha permitido discernir mejor las diferencias o variaciones individuales en nuestra especie, las cuales no siempre son causa de enfermedad, si bien otras pueden condicionar algún riesgo para la salud. La comparación de todo el genoma o parte de él entre grandes series de sujetos enfermos y otros aparentemente sanos ha revelado la existencia de sutiles diferencias, de apenas unas pocas bases, cuyo efecto en la fisiología del organismo puede ser más o menos significativo,<sup>17</sup> el patrón de la herencia poligénica ha sido ahora complicado por un conjunto de interacciones, a veces entre elementos genéticos aparentemente no relacionados y cuya influencia aislada es mínima, pero que a nivel genómico o bajo efectos epigenéticos determinan una singularidad funcional,

patológica o no. El descubrimiento de secuencias directamente relacionadas con una marcada desviación de la salud resulta, en cambio, del máximo interés médico. La identificación de la etiología o, cuando menos, de los elementos genéticos asociados con enfermedades hasta ahora sin una causa definida, además de reducir la carga de condiciones sin clasificar, igualmente se espera que impacte en el diagnóstico con la tipificación de nuevas dianas o combinaciones de elementos, algunos llamados "firmas genéticas" (del inglés *genetic signatures*)<sup>18,19</sup> y en las terapias, tanto en el desarrollo de nuevos productos, en el mejoramiento de los existentes como en la predicción de los eventos adversos asociados a su uso.<sup>20,21</sup> En contados casos ha sido posible detectar y reparar un defecto antes de que su expresión se refleje negativamente en la salud del portador.<sup>22,23</sup>

La familia de las tecnologías "-ómicas" se ha extendido más allá de la caracterización de los factores relacionados directamente con las secuencias del ADN, nuclear o mitocondrial, para diversificarse en el estudio de la expresión de las proteínas y las peculiaridades de las vías metabólicas, por citar dos casos, para dar lugar, respectivamente, a la proteómica, la metabolómica, y un creciente grupo que producen un cuadro altamente complejo de la fisiología del organismo y deben conducir a su apreciación como verdadero sistema complejo.<sup>24</sup> A ello se añade que toda la información obtenida de las secuencias, estructuras, su expresión e interacciones se guarda en bases y almacenes de datos, accesibles por internet, junto a herramientas que se desarrollan con el objetivo de examinarlos y extraer nuevos conocimientos. Esta área, denominada bioinformática<sup>8</sup> en combinación con las tecnologías mencionadas, debe reducir los ciclos para el descubrimiento, el desarrollo y la evaluación de marcadores diagnósticos y fármacos, en algunos casos con resultados ya apreciables en la investigación biomédica.<sup>25,26</sup> La revista *Nucleic Acids Research* dedica un número anual, Database, a actualizar las novedades de las bases de datos existentes y los nuevos recursos disponibles en bioinformática, su más reciente número puede consultarse.[b](#)

Una rama particular de la bioinformática, la filogenética, explora las relaciones evolutivas entre moléculas, familias de ellas y organismos en la escala biológica, lo que puede producir cambios en la perspectiva del lugar y los vínculos de unas especies con otras,<sup>27</sup> facilitar la traducción hacia el humano de un hallazgo en un modelo experimental, evaluar o predecir la emergencia de resistencias y caracterizar las cepas responsables de brotes y epidemias.<sup>28</sup> Así cambian a su vez la microbiología, la epidemiología, la inmunología y muchas otras especialidades médicas. El proyecto microbioma humano, que se basa igualmente en la genómica, afecta la apreciación del papel de los microorganismos en la fisiología humana;<sup>29,30</sup> más allá de determinar las poblaciones microbianas que se ubican de manera diferenciada en localizaciones distintas de la piel, las mucosas y los líquidos corporales, se podrá justipreciar su contribución al proceso salud-enfermedad,<sup>31</sup> e incluso, sus efectos en el metabolismo y la acción de los medicamentos para tratar enfermedades sin ninguna relación con esos u otros gérmenes.<sup>32</sup>

El PGH no solamente impacta dentro de la farmacología en el diseño y el desarrollo de los medicamentos sino que, a partir de revelar la influencia de las variaciones individuales, la mayoría de ellas conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*), ha conducido a, en algunos casos, establecer la obligatoriedad de considerar las diferencias genéticas en apenas una molécula entre enfermos que requieren de una droga para determinar si puede administrarse o cuál es la dosis permisible; tal es el campo de estudio de la farmacogenética.<sup>33</sup> La lista de productos para los cuales hoy se ha establecido la asociación entre polimorfismos y respuesta terapéutica, a veces con

riesgo de reacción adversa mortal, es creciente. La Agencia norteamericana de Medicamentos y Alimentos (en inglés, *Food and Drug Administration*) mantiene una lista de los medicamentos en los que se ha reportado o comprobado una asociación entre algún polimorfismo y su perfil farmacológico de seguridad.<sup>8</sup> En algunos casos ya se ha incluido la información a los consumidores de la asociación entre polimorfismos y respuesta terapéutica entre los requisitos de las agencias que regulan la comercialización de fármacos.<sup>34</sup> La farmacogenética es, por tanto, un área donde el vínculo entre la medicina genómica y la medicina personalizada es bien visible.

#### ¿Y EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Dos cualidades, entre muchas, caracterizan de manera significativa a Cuba en el panorama sanitario internacional. Por un lado, su sistema gratuito de salud, universalmente accesible y enfocado hacia la atención primaria. Por otra parte, la existencia de una industria biotecnológica y farmacéutica sólida, que se ha colocado en el exigente comercio mundial del sector con algunos productos exclusivos,<sup>35</sup> pero que cumple siempre con el principio de introducir sus resultados en beneficio de la población cubana.<sup>36</sup> Ambos hechos se soportan en la implementación de políticas estatales que definen, norman y determinan en tales fines, la conformación de redes de instituciones asistenciales, científicas y docentes a lo largo del país, y la disponibilidad de recursos humanos altamente capacitados.

Si bien pueden enumerarse diversos ejemplos de atención personalizada dentro del sistema sanitario cubano, en el sentido aquí comentado y además de los ya mencionados, no abundan en cambio las aplicaciones de las tecnologías "-ómicas" en la práctica clínica. En general, se trata de reportes experimentales preliminares o de un interés investigativo particular, algunos de ellos no precisamente realizados por instituciones del sector de la salud.<sup>37-39</sup> Cabe preguntarse *hic et nunc* sobre la necesidad de y la prioridad para una estrategia propia del Ministerio de Salud Pública de Cuba en relación con la evaluación de los usos, presentes y potenciales, de la medicina genómica en beneficio de la salud de la población.

En un país de escasos ingresos y cuyos gastos dedicados a la salud significan una proporción notable del presupuesto anual, para toda inversión en el sector resulta ineludible la perspectiva económica, la cual debe ser bien evaluada y define su viabilidad y extensión. Son indudablemente altos los costos actuales de las tecnologías genómicas, al menos en cuanto al diagnóstico y las terapias de ellas derivadas; la excepción es la bioinformática, para cuya generalización en Cuba se cuenta ya con los elementos indispensables, al margen de otras necesidades, abordados con anterioridad.<sup>40</sup> Debe tenerse en cuenta en este punto que:

- La continua disminución en el mercado de los precios del equipamiento, los insumos y los ensayos en cuestión augura en un término relativamente mediano su disponibilidad en los puntos de asistencia sanitaria a costos que permitan su extensión internacionalmente,
- la evolución de las tecnologías médicas, como en el resto de las creadas por el hombre, pasa por procesos de evaluación, validación, armonización y establecimiento de normas y estándares que luego se imponen, tanto comercialmente como en políticas sanitarias, y

- el problema creciente que significan los eventos adversos asociados al uso de fármacos y la carga asociada que imponen a los sistemas sanitarios por los gastos de su atención, y la posibilidad de prevenirlos al menos para un grupo de medicamentos en una proporción de enfermos, es un elemento a considerar en el análisis del costo-beneficio en el caso de la farmacogenética y, de paso, evitar el daño a algunos individuos, primer principio de la medicina.

Se requiere, entre las primeras acciones a acometer, institucionalizar la evaluación de la pertinencia de la introducción y la generalización de la genómica en el sistema cubano de salud. Numerosas son las organizaciones creadas en el mundo con objetivos diversos dentro de tales fines, ya sean centros como el *National Human Genome Research Institute* de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Medicina Genómica de México, o departamentos y grupos dentro de universidades médicas, hospitales y otras unidades.

No se trata, en principio, de fundar una nueva estructura que aporte burocracia sino de constituir al menos un grupo de trabajo multiinstitucional e intersectorial para estudiar y proponer acciones en esta área; ya existen antecedentes en varias direcciones, como es el caso de la nanotecnología. Además de la dimensión propiamente clínica a considerar en la conformación de tal grupo, deben tenerse en cuenta las cuestiones tecnológicas, reguladoras y bioéticas. En un mundo globalizado no debe perderse de vista la posibilidad de entrada al país de personas con acceso a los ensayos diagnósticos disponibles en otras naciones o que porten sus resultados, lo que incluye las llamadas "pruebas directas al consumidor" (en inglés, *Direct-To-Consumer tests*) comercializadas por empresas privadas, que no requieren la indicación de un facultativo y pueden ordenarse vía Internet. Para entrar en el diagnóstico genómico se necesita de normas que regulen su empleo en el país como establece el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) para los diagnosticadores de uso en el territorio nacional.

Urge asimismo la capacitación en medicina genómica para los trabajadores del sector. Son muy escasos y puntuales los contenidos sobre el tema en los programas de formación del médico general básico y para la mayoría de las especialidades en el posgrado, como sucede para el resto de las carreras de la salud; acciones de este tipo ya se han emprendido en varias universidades médicas en otros países,<sup>41-43</sup> entre ellas, *Harvard Medical School*, *Stanford University School of Medicine*, *The Walter and Eliza Hall Institute Medical Research*.

Los textos que hoy son literatura básica en la docencia que se imparte en el sistema de formación del médico general básico o especialista en Cuba, no contienen la teoría ni las aplicaciones en la práctica clínica de las tecnologías "-ómicas". Como se publica en otras naciones, los médicos no están preparados para indicar tales pruebas ni interpretar sus resultados.<sup>44</sup> Es imprescindible preparar ahora al personal que estudia en el pregrado o ya ejerce en las ciencias médicas, pues corresponderá a ellos la introducción y la extensión de estas tecnologías en el ejercicio de su práctica profesional. La Oficina de Genómica para la Salud Pública, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) actualiza con frecuencia una lista por niveles de evidencia para la utilización de las pruebas genómicas y la historia de salud familiar, que está a disposición de investigadores, personal de la salud y otras audiencias.<sup>d</sup>



Cuba tiene una sólida experiencia en estudios poblacionales, tanto en el país como en el extranjero, para la caracterización de problemas de salud,<sup>2,45</sup> la identificación de factores de riesgo,<sup>46</sup> la ejecución de ensayos clínicos,<sup>47</sup> la realización de campañas de vacunación,<sup>48</sup> entre muchos otros. La organización por niveles de su sistema de salud, con base en la atención primaria, así como la intersectorialidad que establece su sistema social, son dos fortalezas esenciales en este tipo de iniciativas. Por tanto, la conformación y el seguimiento de grandes cohortes, que por su composición, extensión y duración puedan ser más representativas de la composición étnica, condiciones socioeconómicas e influencias ambientales a las que se exponen los habitantes de la isla, pueden suministrar una fuente de información en extremo valiosa y permitir estudios adicionales. Experiencias de este tipo tienen en otros países más de un siglo de resultados publicados,<sup>49</sup> se recopilan datos a través de encuestas, cuestionarios por vías telefónica o electrónica, mediciones antropométricas y la toma de muestras que se procesan con las tecnologías de que se dispone o se almacenan para el futuro. De manera similar puede hacerse, hasta que se cuente con los ensayos de interés o puedan estudiarse por medio de colaboraciones con instituciones extranjeras, una práctica frecuente en nuestro medio.

Para la conservación de muestras se ha establecido en el mundo la conformación de los biobancos, que incluso se integran en redes para soportar con mayor confiabilidad su misión.<sup>50</sup> La carestía de la inversión que supone este tipo de instalación se justifica, en primer término, por el carácter estratégico que supone la salvaguarda y la caracterización del patrimonio genético de la población cubana. La diversidad de muestras a almacenar, su agrupación por categorías (de acuerdo con sus orígenes, morbilidades registradas en los individuos de que provengan o en sus familias, sus hábitos y estilos de vida, otros factores ambientales a los que se hayan expuesto, etapa de la vida en que se encuentren, y tantas otras posibles) y la amplitud de ensayos a los que pueden someterse, actuales y por introducir o desarrollar, añaden valor agregado a esta necesidad.

Conjugar los modelos de medicina personalizada, medicina genómica y medicina social es un resultado posible en el sistema cubano de salud, cuya expresión puede medirse en términos de mejoras en los servicios sanitarios, en más altos estándares de la investigación y otras formas de producción científica, en un personal preparado para asumir profesionalmente tales avances y en un cuerpo legal que establezca los límites de toda la actividad.

## CONSIDERACIONES FINALES

La progresiva introducción de las aplicaciones en la práctica clínica de los avances de la genómica y las tecnologías relacionadas reclama del Sistema Nacional de Salud una atención que conduzca al estudio, la evaluación y la propuesta de las acciones que permitan su implementación, de acuerdo con las evidencias que se alcancen y a las condiciones y necesidades del modelo cubano de atención sanitaria. Debe tenerse en cuenta que en un plazo mediano algunos de los cambios que hoy se ensayan en la predicción del riesgo, la prevención de los daños a la salud, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades se establecerán como estándares y significarán una mejoría sustantiva en la calidad de los servicios de salud, por lo que resulta imperativo considerarlos ahora, prepararse para ellos e iniciar su paulatina incorporación.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized Medicine: Progress and Promise. *Annu. Rev. Genomics Hum Genet.* 2011;12:217-44.
2. Barrios López Y, Perera Fernández F, Carvajal Beltrán II, Pérez Rodríguez A. Pesquisa de cáncer de próstata en 8 áreas de salud de la provincia de Santiago de Cuba. *MEDISAN.* 2012 [citado 31 Mar 2014];16(3):376-382. Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192012000300010&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300010&lng=es)
3. Guang Li S, Li L. Targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Biomed Rep.* 2013 [cited 2014 Mar 31];1(4):499-505. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2013.95>
4. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med.* 2013 [cited 2014 Mar 31];5(12):110. Available from <http://www.genomemedicine.com/content/5/12/110>
5. Ikawa S, Fukui M, Ueyama Y, Tamaoki N, Yamamoto T, Toyoshima K. B-raf, a new member of the raf family, is activated by DNA rearrangement. *Mol Cell Biol.* 1988 [cited 2014 Mar 31];8:2651-4. Available from: <http://www.mcb.asm.org/content/8/6/2651.long>
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011 [cited 2014 Mar 31];364:2507-16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782#t=articleTop>
7. Liu W, Medeiros LJ, Lin P, Romaguera JE, Wang SA, Jorgensen JL. Usefulness of flow cytometric immunophenotyping for bone marrow staging in patients with mantle cell lymphoma after therapy. *Am J Clin Pathol.* 2012 [cited 2014 Mar 31];137(4):634-40. Available from: <http://www.ajcp.ascpjournals.org/content/137/4/634.long>
8. Elli M, Yilmaz S, Aydın R, Murat S, Bilgici MC, Dagdemir A. Rituximab used in three cases with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Clin Oncol.* 2013 [cited 2014 Mar 31];1(3):550-2. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/mco/1/3/550>
9. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Rev Cubana Med.* 2011 [citado 3 May 2014 2014 1];50(4):338-40. Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232011000400001&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400001&lng=es)
10. Álvarez López A, Ortega González C, García Lorenzo Y, Arias Sifontes J, Ruiz de Villa Suárez A. Plasma rico en plaquetas en pacientes con gonartrosis. *Rev Arch Méd Camagüey.* 2013 [citado 1 Abr 2014];17. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/1353/466>
11. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Rev Rheumatol.* 2013 [cited 2014 Abr 1];9:721730. Available from: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v9/n12/full/nrrheum.2013.141.html>

12. Franco Mora M del C, García Hadfeg O, Alí Pérez N, Olivares Louhau E M, Rodríguez Sánchez O. Exéresis de un tatuaje y terapia regenerativa con plaquetas. MEDISAN. Feb [citado 1 Abril 2014]; 7(2):98-403. Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013000200018&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000200018&lng=es)
13. González-González JA, Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta C, Cruz-Sánchez P, López-González EI, González-Cordero F et al. Terapia celular en fractura del fémur. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012 [citado 1 Abr 2014]; 28(1):84-90. Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892012000100010&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100010&lng=es)
14. Check Hayden E. Hopes of HIV cure in 'Boston patients' dashed. Nature. 2013 [cited 2014 Abr 1]. Available from: <http://www.nature.com/news/hopes-of-hiv-cure-in-boston-patients-dashed-1.14324>
15. Lesk A. Introduction to Bioinformatics. 4th ed. Londres: Oxford University; 2013. doi: 10.1038/nature.2013.14324Press.
16. The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 [cited 2014 Abr 1]; 491:56-65. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v491/n7422/full/nature11632.html>
17. Pang AW, MacDonald JR, Pinto D, Wei J, Rafiq MA, Conrad DF, et al. Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome. Genome Biol. 2010 [cited 2014 Abr 1]; 11(5):R52. Available from: <http://www.genomebiology.com/2010/11/5/R52>
18. Cima I, Schiess R, Wild P, Kaelin M, Schüffler P, Lang V, et al. Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. PNAS. 2011 [cited 2014 Abr 1]; 108(8):3342-7. Available from: <http://www.pnas.org/content/108/8/3342.full>
19. Sebastiani P, Solovieff N, DeWan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW. Genetic Signatures of Exceptional Longevity in Humans. PLoS One. 2012 [cited 2014 Abr 1] 7(1):e29848. Available from: <http://www.europepmc.org/articles/PMC3261167>
20. Loscalzo J. Personalized cardiovascular medicine and drug development: time for a new paradigm. Circulation. 2012 [cited 2014 Abr 1]; 125(4):638-45. Available from: <http://www.circ.ahajournals.org/content/125/4/638.full?sid=b1ed667e-9e68-4dce-b077-8220911d6e61>
21. Mayer C, Popanda O, Greve B, Fritz E, Illig T, Eckardt-Schupp F, et al. A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects. Cancer Lett. 2011 [cited 2014 Abr 1]; 302(1):20-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383510005653>
22. Mayer AN, Dimmock DP, Arca MJ, Bick DP, Verbsky JW, Worthey EA, et al. A timely arrival for genomic medicine. Genetics Med. 2011 [cited 2014 Abr 1]; 13(3). Available from: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n3/full/gim9201137a.html>

23. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011 [cited 2014 Abr 1]; 13(3):255-62. Available from: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n3/full/gim9201146a.html>
24. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New Biotechnol*. 2012 [cited 2014 Abr 1]; 29(6):13-624. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871678412000477>
25. Meléndez-Herrada E, Ramírez M, Sánchez Dorantes BG, Cervantes E. Aportaciones de la genómica y la bioinformática al nuevo virus de la influenza A (H1N1) y su impacto en la medicina. *Rev Fac Med UNAM*. 2010; 53(2): 76-82.
26. Driguez P, Doolan DL, Loukas A, Felgner PL, McManus DP. Schistosomiasis vaccine discovery using immunomics. *Parasites Vect*. 2010; 3: 4.
27. Philippe N, Legendre M, Doutre G, Couté Y, Poirot O, Lescot M, et al. Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes. *Science*. 2013; 341(6143): 281-6.
28. González-Candelas F, Bracho MA, Wróbel B, Moya A. Molecular evolution in court: analysis of a large hepatitis C virus outbreak from an evolving source. *BMC Biol*. 2013 [cited 2014 Abr 1]; 11:76. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/11/76>.
29. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 [cited 2014 Abr 1]; 486:215-21. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v486/n7402/full/nature11209.html>
30. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 [cited 2014 Abr 1]; 486:207-14. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v486/n7402/full/nature11234.html>
31. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization, and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014; 63(4):559-66. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
32. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*. 2013; 341(6143):295-8.
33. Ritchie MD. The success of pharmacogenomics in moving genetic association studies from bench to bedside: study design and implementation of precision medicine in the post-GWAS era. *Hum Genet*. 2012; 131:1615-26.
34. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushirod T, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Human Leukocyte Antigen-B Genotype and Allopurinol Dosing. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2013; 93(2): 153-8.

35. Verez Bencomo V, Fernández Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnezz L, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against haemophilus influenzae type b. *Science*. 2004;305(5683):522-5.
36. Solomón MT, Selva JC, Figueredo J, Vaquer J, Toledo C, Quintanal N, et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer*. 2013 [cited 2014 Abr 1];13:299. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/299>
37. Rodeiro I, Remírez-Figueredo D, García-Mesa M, Dorado P, LLerena A. CEIBA Pharmacogenetics in Latin American populations: regulatory aspects, application to herbal medicine, cardiovascular and psychiatric disorders. *Drug Metab Drug Interact*. 2012;27(1):57-60.
38. Teruel BM, Rodríguez JJ, McKeigue P, Mesa TTC, Fuentes E, Cepero A AV, et al. Interactions between genetic admixture, ethnic identity, APOE genotype and dementia prevalence in an admixed Cuban sample; a cross-sectional population survey and nested case-control study. *BMC Med Genet*. 2011 [cited 2014 Abr 1];12:43. doi: 10.1186/1471-2350-12-43. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/43>
39. Ochagavía ME, Miranda J, Nazábal M, Martín A, Novoa LI, Bringas R, et al. Methodology based on molecular interactions and pathways to find candidate genes associated to diseases: its application to schizophrenia and Alzheimer's disease. *J Bioinformatics Computat Biol*. 2011;9 (4):541-57.
40. Serrano O. Bioinformática: una brecha en la formación en el Sistema Nacional de Salud. *Educ Méd Super*. 2012 [citado 1 Abr 2014];26(1). Disponible en: <http://www.ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/13/13>
41. Haspel RL, Arnaout R, Briere L, Kantarci S, Marchand K, Tonellato P, et al. Training Pathology Residents in Genomics and Personalized Medicine. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:832-4.
42. Founds SA. Introducing Systems Biology for Nursing Science. *Biol Res Nurs*. 2009;11:73.
43. Dudley JT, Butte AJ. A Quick Guide for Developing Effective Bioinformatics Programming Skills. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(12):e1000589.
44. Evans JP, Dale DC, Fomous C. Preparing for a Consumer-Driven Genomic Age. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1099-1103.
45. Lardoeyt Ferrer R. Estudio psicopedagógico, social y clínico genético de la discapacidad en países del ALBA. *Rev Cubana Genética Comun*. 2011 [citado 1 Abr 2014];5(2). Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v5n2-2/rcgc010111.html>
46. Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Toirac X, Martínez O, Castellanos O, et al. Prevalence of Obesity and its Association with Chronic Kidney Disease, Hypertension and Diabetes Mellitus. Isle of Youth Study (ISYS), Cuba. *MEDICC Rev*. 2008 [cited 2014 Abr 1];10(2). Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=4&id=30&a=vahtml>
-

47. Fernández Montequín JI, Betancourt BY, Leyva Gonzalez G, Mola EL, Galán Naranjo K, Ramírez Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Internat Wound J.* 2009 [cited 2014 Abr 1]; 6: 67-72. Available from: <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x/full>

48. Beldarraín E. Poliomyelitis and its elimination in Cuba: an historical overview. *MEDICC Rev.* 2013 [cited 2014 Abr 1]; 15(2): 30-6. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=24&id=302&a=vahtml>

49. Kannisto V, Christensen K, Vaupel JW. No increased mortality in later life for cohorts born during famine. *Am J Epidemiol.* 1997; 1; 145(11): 987-94.

50. Magnusson PK, Almqvist C, Rahman I, Ganna A, Viktorin A, Walum H, et al. The Swedish Twin Registry: establishment of a biobank and other recent developments. *Twin Res Hum Genet.* 2013 [cited 2014 Abr 1]; 16(1): 317-29. Available from: <http://www.journals.cambridge.org/action/displayFulltext?type=6&fid=8831288&jid=THG&volumeId=16&issueId=01&aid=8831287&bodyId=&membershipNumber=&societyETOCSession=&fulltextType=RA&fileId=S1832427412001041>

---

<sup>a</sup>: Disponible en: <http://www.genomemedicine.com/series/participatory>

<sup>b</sup>: Disponible en: <http://www.nar.oxfordjournals.org/content/42/D1.toc>

<sup>c</sup>: Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

<sup>d</sup>: Disponible en: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/tier.htm>

Recibido: 2 de abril de 2014.  
Aprobado: 30 de junio de 2014.

*Jenny de la C. Hernández Betancourt.* Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba.  
Dirección electrónica: [jenny@ltu.sld.cu](mailto:jenny@ltu.sld.cu)