

Polimorfismos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama

CYP2C19*2 AND CYP2C19*3 polymorphism in patients diagnosed with breast cancer

Juan Manuel Pérez-Agudelo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0803-0426>

Jhon Fredy Betancur Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5979-1498>

Carolina Osorio Solano¹ <https://orcid.org/0000-0002-4550-5454>

María Alejandra Acosta Cerquera² <https://orcid.org/0000-0001-9370-5971>

Paula Tatiana Uribe Echeverry¹ <https://orcid.org/0000-0002-1771-4005>

¹Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias para la Salud. Grupo de Investigación Médica, Programa de Medicina. Manizales, Colombia.

²Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias para la salud. Semillero de investigación en Ciencias Biomédicas, Programa de medicina. Manizales, Colombia.

*Autor para la correspondencia: jperez@umanizales.edu.co

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la condición neoplásica maligna de mayor prevalencia en las mujeres, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. El aumento de su incidencia se relaciona con diversos factores como son: el aumento de la expectativa de vida, el crecimiento de la urbanización y la adopción de estilos de vida occidentales. En Colombia es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres.

Objetivo: Identificar los alelos para CYP2C19*2 y CYP2C19*3 en pacientes con cáncer de mama y su posible asociación con la intervención farmacoterapéutica basada en hormonoterapia de supresión.

Método: Investigación observacional, transversal y descriptiva. Participaron 50 mujeres del departamento de Caldas con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. Previo consentimiento informado se llevó a cabo extracción de sangre periférica, se realizó extracción de ADN seguido de amplificación de alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 y digestión con las enzimas de restricción *SmaI* y *BamHI*.

Resultados: En la población analizada, los alelos CYP2C19*3 no mostraron polimorfismos, mientras que los alelos del gen CYP2C19*2 mostraron ser polimórficos; el 42 % fueron caracterizados como alelos silvestres (*1/*1) y el 58 % alelos heterocigotos (*1/*2).

Conclusiones: El alelo CYP2C19*3 no presentó polimorfismos, mientras que el CYP2C19*2, con elevada proporción de heterocigotos, establece la adecuada activación del profármaco tamoxifeno. La genotipificación del CYP2C19 presenta un alto potencial en el establecimiento de directrices farmacoterapéuticas en pacientes con cáncer de mama de la población colombiana estudiada.

Palabras clave: neoplasias de la mama; tamoxifeno; genotipo; reacción en cadena de la polimerasa; citocromo P-450 CYP2C19.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the neoplastic condition with the higher prevalence in women, both in developed and developing countries. The increase of its incidence it is related with different factors as: the increase of the life expectancy, the growth of urbanization and the adoption of Western life styles. In Colombia, breast cancer represents the second most frequent neoplasm in women.

Objective: To identify the alleles for CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 in patients with breast cancer and their possible association with the pharmacotherapeutic intervention based on suppressive hormone therapy.

Methods: Observational, cross-sectional and descriptive research, in which 50 women from Caldas district with a diagnosis of breast cancer under treatment with tamoxifen participated. Prior informed consent, peripheral blood extraction was carried out, and DNA extraction was performed followed by amplification of CYP2C19*2 and CYP2C19 *3 alleles, and digestion with the SmaI and BamHI restriction enzymes.

Results: In the analyzed population, the CYP2C19*3 alleles did not show polymorphisms while the CYP2C19*2 gene's alleles showed to be polymorphic; 42 % were characterized as wild alleles (*1/*1) and 58 % were heterozygous alleles (*1/*2).

Conclusions: CYP2C19 * 3 allele did not present polymorphisms, whereas, CYP2C19 * 2 with a high proportion of heterozygotes establishes the adequate activation of the prodrug called Tamoxifen. The genotyping of CYP2C19 has a high potential in the establishment of pharmacotherapeutic guidelines in patients with breast cancer in the studied Colombian population.

Keywords: breast neoplasms; tamoxifen; genotype; polymerase chain reaction; P-450 CYP2C19 cytochrome.

Recibido: 14/11/2017

Aceptado: 17/04/2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la condición neoplásica maligna de mayor prevalencia en las mujeres, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. El aumento de su incidencia se relaciona a diversos factores como son: el aumento de la expectativa de vida, el crecimiento de la urbanización y la adopción de estilos de vida occidentales. Anualmente, a nivel mundial se presentan cerca de 1,7 millones de casos nuevos, con una mortalidad de 522 000 casos. En Colombia la incidencia estimada de cáncer de mama para el 2012 fue de 35,7 por 100,000 habitantes.^(1,2,3)

La alta frecuencia de morbilidad y mortalidad por cáncer de mama motivó la realización de pruebas de tamizaje para su detección temprana y su manejo adecuado.⁽⁴⁾ Los factores genéticos y ambientales son determinantes en su aparición y atención, esto quiere decir que condicionan el crecimiento anormal e incontrolable del tejido mamario. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente, después propaga las células tumorales a otros órganos que se lesionan de forma progresiva hasta ocasionar discapacidad y muerte.⁽⁵⁾

El manejo del cáncer de mama puede orientarse de manera quirúrgica, a través de hormonoterapia de supresión y/o con el complemento de la radio/quimioterapia. En cuanto al manejo farmacológico, el profármaco tamoxifeno se presenta como la primera línea en antagonismo hormonal. Su mecanismo de acción se relaciona con su capacidad antiestrogénica, teniendo en cuenta que el agonismo natural impuesto por estrógenos induce diferenciación, proliferación y crecimiento celular tumoral en aquellas lesiones que expresan receptores para esta hormona.⁽⁶⁾

El tamoxifeno presenta metabolismo primario y secundario que se lleva a cabo a nivel microsomal hepático, proceso que está mediado por el sistema de mono oxidasas de función mixta denominadas Citocromos P450 (CYP). En dependencia de la expresión de los diversos citocromos (fenotipo), un paciente puede ser caracterizado como metabolizador ultrarrápido (UM), metabolizador normal-extenso (EM), metabolizador intermedio (IM) o metabolizador pobre (PM).⁽⁷⁾

El sistema de citocromos P450 corresponde al principal complejo enzimático que está implicado en el metabolismo de la mayoría de los fármacos que se utilizan en el campo clínico. Estas enzimas catalizan

reacciones de fase I de biotransformación de xenobióticos, y lo hacen, generalmente, con la introducción o exposición de un grupo funcional hidrofílico en el fármaco.

Las familias de enzimas P450 involucradas en el metabolismo de los xenobióticos son primordialmente CYP1, CYP2, CYP3 y CYP4; donde la subfamilia CYP3A es la más abundante. Los productos de las reacciones catalizadas por estas enzimas (metabolitos), en el caso específico de los fármacos antineoplásicos, pueden ser moléculas inactivas o tener propiedades antitumorales. El resultado final depende, principalmente, de si el sustrato que metabolizan es un fármaco antitumoral biológicamente activo *per se* o si es un profármaco inactivo. En el primer caso, la acción de las enzimas P450 ocasiona una desactivación del fármaco, lo que genera metabolitos que poseen una actividad antitumoral reducida o nula. En el segundo caso, el efecto de la reacción catalizada por las enzimas P450, genera una activación del profármaco que promueve su actividad antitumoral.⁽⁸⁾

Se han caracterizado 18 familias de citocromos con importancia metabólica en el humano frente al metabolismo de medicamentos en el campo oncológico, cardiovascular y psiquiátrico. Se destaca el papel de la familia 2 y como representantes relevantes en esta familia, los citocromos CYP2D6 y 2C19.⁽⁹⁾ El CYP2C19 posee más de 30 variantes alélicas, de las cuales CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son las más comunes y cuyas mutaciones en el exón 5 y 4, respectivamente, conducen a una reducción en la actividad de la enzima.⁽¹⁰⁾ CYP2C19 tiene un perfil de participación metabólica similar al CYP2D6, lo que se asocia a una mayor biotransformación de tamoxifeno en una de sus formas activas: 4-OH-tamoxifeno, paso fundamental para la generación del metabolito activo final, endoxifeno. Se ha podido evidenciar en cohortes de pacientes, que la presencia de CYP2C19*2 se asocia a una mayor supervivencia, lo que podría indicar ventajas a la hora de optimizar e individualizar el manejo del paciente sobre la base de su perfil farmacogenético.⁽¹¹⁾

En este contexto, la implementación de estrategias de genotipificación en cáncer de mama, y específicamente en la identificación de las enzimas del grupo CYP, unido a un tamizaje clínico y paraclínico oportuno, permitirán una aproximación más racional a los aspectos de seguimiento, resultados y reacciones adversas que se asocian a la exposición de medicamentos e intervenciones de amplio uso en el ámbito de la salud femenina.⁽¹²⁾

Teniendo en cuenta los elementos anteriores, la investigación se trazó el objetivo de identificar los alelos para CYP2C19*2 y CYP2C19*3 en pacientes con cáncer de mama y su posible asociación con la intervención farmacoterapéutica basada en hormonoterapia de supresión.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una investigación de tipo observacional, transversal y descriptiva.

La muestra estuvo conformada por 50 mujeres adultas del departamento de Caldas que recibieron atención en el segundo semestre de 2016, en el servicio de mastología y oncología de la ciudad de Manizales. Estas pacientes tenían diagnóstico establecido de cáncer de mama con intervención farmacoterapéutica hormonal de supresión estrogénica: antagonistas de estrógenos y/o inhibidores de aromataasa (tamoxifeno/anastrozol-letrozol). Para la recolección de datos y muestras se solicitó a las participantes su consentimiento informado, que fue supervisado por el comité de ética de la Universidad de Manizales.

A cada paciente se le tomaron 5 mL de sangre venosa en tubos BD-Vacutainer® con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). La extracción de ADN se realizó con el kit UltraClean® Blood DNA Isolation (MO BIO Laboratories, Inc), se siguió la metodología descrita por el fabricante. Para determinar la calidad del ADN extraído se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1 % (w/v) teñido con el colorante GelRed™⁽¹³⁾, la concentración se midió con *nanodrop* en el lector de microplaca MultiScanGo® (Thermo Fisher). Una vez que se determinó la concentración y calidad del material genético, se almacenó a -20 °C.

Para verificar la presencia de alelos polimórficos del gen CYP2C19 se amplificaron por PCR los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 con el empleo de los iniciadores: 5-AATTACAACCAGAGCTTGGC-3/5-TATCACTTTCCATAAAAAGCAAG-3 y 5-TATTATTATCTGTAACTAATATGA-3/5-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3', respectivamente. La reacción de amplificación se realizó en el termociclador MultiGene™ *Gradient Thermal Cycler* (Labnet), se emplearon condiciones que anteriormente fueron reportadas por Adithan y otros.⁽¹⁴⁾ La visualización de los fragmentos amplificados se realizó en geles de agarosa al 2 % (p/v) teñidos con el colorante GelRed™.

Una vez amplificado por PCR el alelo CYP2C19*2, se realizó digestión con la enzima de restricción *SmaI*, para lo que se tuvo en cuenta las recomendaciones del fabricante. De igual forma, los productos amplificados de alelo CYP2C19*3 se sometieron a digestión con la enzima de restricción *BamHI*. La visualización de los productos de restricción se realizó en geles de agarosa al 2 % (p/v) teñidos con el colorante GelRed™.

Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS® (IBM, versión 24). Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Los datos fueron analizados por el test exacto de *Fisher*.

Se realizaron pruebas de X^2 para evaluar la bondad de ajuste entre las frecuencias observadas y las esperadas (Test de equilibrio de *Hardy-Weinberg*).

RESULTADOS

La extracción del ADN mostró una concentración entre 10 a 60 ng/uL para cada uno de los individuos (Fig. 1).

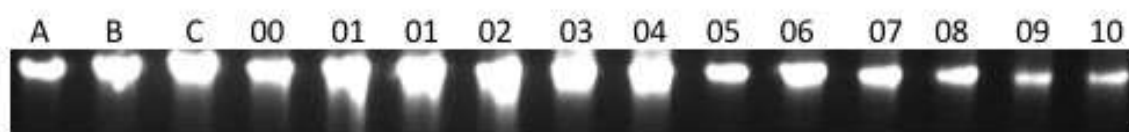


Fig. 1 - A, B, C. Marcador de peso molecular Lambda 30ng/uL, 60ng/uL, 90ng/uL respectivamente. 00 -10 ADN total de muestras de pacientes.

Para el CYP2C19*2 se obtuvo un amplificado aproximadamente de 169 pb (pares de bases) para cada uno de los pacientes y para el CYP2C19*3 un amplificado de 329 pb para todas las muestras (Fig. 2).

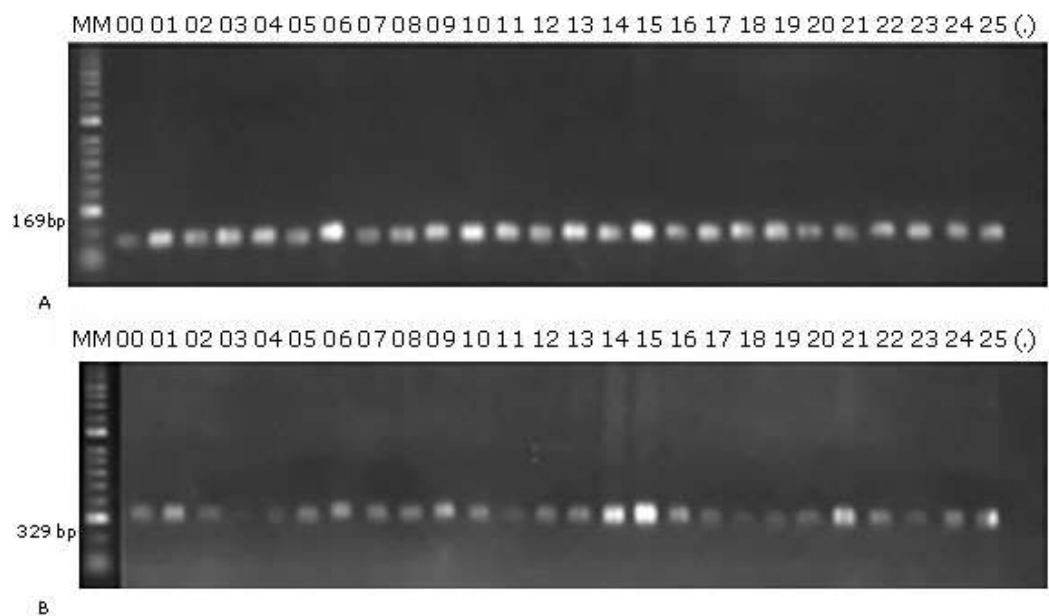


Fig. 2 - A. Amplificado del alelo CYP2C19*2. B. Amplificado del alelo CYP2C19*3. MM: marcador peso molecular Hipperladder II 100 lanes (Bioline). 00-25. Muestras de 26 pacientes. (-) Control negativo.

Los amplificadores CYP2C19*2 y CYP2C19*3 se sometieron respectivamente a digestión con las enzimas de restricción *SmaI* y *BamHI*. Para CYP2C19*2 los cortes con la enzima de restricción *SmaI* generaron dos fragmentos de 40 pb y 129 pb y un fragmento de 169 pb -fragmento no digerido (Fig. 3).

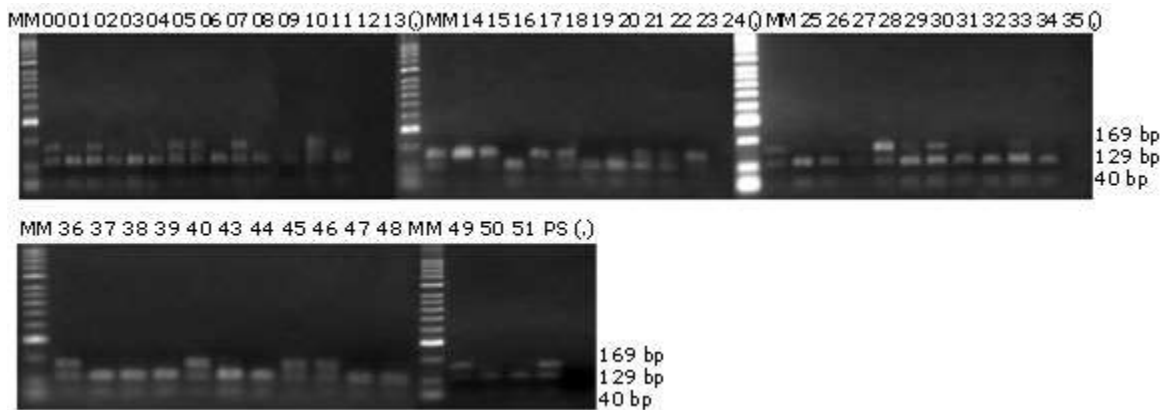


Fig. 3 - Digestión CYP2C19*2 con la enzima de restricción *SmaI*. M: marcador peso molecular hipperladder II 100 lanes (BioLine). 00 – 51. Muestras de pacientes analizados. PS. Paciente Sano. (-) Control Negativo.

Los individuos heterocigotos presentaron tres patrones de bandeo que demuestran cortes con la enzima de restricción en tres fragmentos de 169 pb, 129 pb y 40 pb. Los pacientes con genotipo homocigoto presentaron dos segmentos de 129 pb y 40 pb. La digestión con la enzima de restricción *BamHI* para el alelo de CYP2C19* 3 generó tres tipos de patrones de bandeo, en el primer fragmento fue de 329 pb, seguido de los fragmentos de ADN de 233 pb y otro de 96 pb, lo que indica la presencia de un genotipo silvestre en el segundo y tercer patrón de bandeo.

Los resultados se analizaron sobre los alelos que mostraron polimorfismos, es decir, sobre la población de alelos CYP2C19*2, donde el 42 % de la población estudiada presentó alelos silvestres y el 58 % alelos heterocigotos (*1/*2 - *2: 29 %). La comparación categórica a través del estadígrafo X^2 para bondad de ajuste evidenció diferencia estadísticamente significativa en consideración al equilibrio de *Hardy-Weinberg* ($Z = 8,0$; $p = 0,005$).

DISCUSIÓN

El papel de los citocromos en el metabolismo de los medicamentos es importante, por lo que cada día se consolida más la idea de utilizar sus características en el campo de la terapéutica de precisión, tanto en el contexto internacional como en el regional latinoamericano.⁽¹⁴⁾

El CYP2C19 representa cerca del 15 % de la actividad metabólica del grupo de citocromos a nivel hepático, de ahí que sea relevante estudiar su variabilidad en la población. Los resultados de amplificado que se obtuvieron para el CYP2C19*2 (169 pb) en cada uno de los pacientes y para el CYP2C19*3 (329 pb) en todas las muestras, están en correspondencia con lo que reportó *Adithan y otros*.⁽¹⁵⁾

Esta investigación evidencia el marcado polimorfismo de este citocromo en pacientes expuestas a medicamentos cuya farmacocinética se relaciona estrechamente con la vía metabólica CYP. Esta variabilidad la registran varios estudios científicos.^(16,17,18,19)

En Latinoamérica son pocos los trabajos sobre la prevalencia de CYP2C19 y se relacionan, principalmente, con antiagregantes, anticoagulantes o antidepresivos.^(20,21) La frecuencia de polimorfismos CYP2C19*2 descritos en investigaciones regionales no supera el 11 %, ^(22,23) en contraste con el 29 % que se encontró en este estudio. Esto permite deducir la gran variabilidad de los citocromos en el contexto latinoamericano y, en este caso, una mejor respuesta frente a la indicación de tamoxifeno. Esta probabilidad la refieren varios autores, que destacaron en sus análisis multivariados el aporte significativo del heterocigoto CYP2C19*2 frente al manejo y pronóstico del cáncer de mama.^(24,25)

A manera de contraste, la investigación no encontró polimorfismos CYP2C19*3. Sin embargo, el predominio del genotipo silvestre para este alelo apoya la hipótesis de una adecuada respuesta farmacoterapéutica al antiestrógeno de primera línea tamoxifeno, en la población incluida.

Este trabajo es la primera descripción en una población colombiana, frente a sus características genotípicas en el ámbito antiestrogénico y su repercusión en la supervivencia al cáncer de mama. Es importante destacar, que existe la posibilidad de sesgo en la investigación por el número de pacientes que se lograron incluir, lo que limita la inferencia. No obstante, las investigaciones sobre el cáncer son complejas por la baja prevalencia de dichas condiciones y por la necesidad de realizar, de manera ideal, seguimientos en el tiempo. Además, la inclusión de un número mayor de participantes puede modificar, de forma significativa, los recursos para la investigación.

Se concluye que el alelo CYP2C19*3 no presentó polimorfismos, mientras que el CYP2C19*2, con elevada proporción de heterocigotos, establece la adecuada activación del profármaco tamoxifeno. La genotipificación del CYP2C19 presenta un alto potencial en el establecimiento de directrices farmacoterapéuticas en pacientes con cáncer de mama de la población colombiana estudiada.

Agradecimientos

Al Dr. Walter Arboleda (médico mastólogo), a la doctora Beatriz Amparo Cano (microbióloga), a Carmen Serna por el apoyo en actividades de laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Manizales y a la Universidad de Manizales por el apoyo financiero y logístico brindado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pardo-Ramos C, Cendales-Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
2. Águila R, Torres M, Rita E, Crespo-González C, Junco-Sena B, Valiente MW. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Cienc Médicas Pinar Rfo.* 2015;19(4):619-29
3. Angarita FA, Acuña SA. Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. *Universitas.* 2014;49(3):344-72
4. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys.* 2014;72(2):333-8.
5. Shih Y-CT, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, et al. Incidence, Treatment Costs, and Complications of Lymphedema After Breast Cancer Among Women of Working Age: A 2-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):2007-14.
6. Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, Hayes DF, Stearns V. Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2009;7(2):203-13.
7. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Desta Z. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J. Clin Oncol.* 2005;23(36):9312-31.
8. Quiñones S, Rosero P, Roco A, Moreno I, Sasso J, Varela N, et al. Papel de las enzimas citocromo p450 en el metabolismo de fármacos antineoplásicos: Situación actual y perspectivas terapéuticas. *Rev méd Chile.* 2008;136(10):1327-35.
9. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. [Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.](#) 2013;368(1612):20120431.
10. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Therapeut.* 2013;138:103-41.

11. Schaik I, Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RHT, Vincent AD, et al. CYP2C19*2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):649-55.
12. De Vries Schultink AHM, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema ADR. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):797-810.
13. Uribe PT, Herrera C, Orozco C, Betancur JF. Uso alternativo del colorante GELRED en la tinción de ácidos nucleicos. *Archivos de medicina*. 2013;13(2):24-9.
14. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PloS One*. 2013;8(12):e82562.
15. Adithan C, Gerard N, Vasu S, Rosemary J, Shashindran CH, Krishnamoorthy R. Allele and genotype frequency of CYP2C19 in a TAMILIAN population. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(3):331-3.
16. Hudis CA, Dickler M. Increasing Precision in Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):790-1.
17. Lee SJ. Clinical Application of CYP2C19 Pharmacogenetics Toward More Personalized Medicine. *Front Genet*. 2013;3(318):1-7
18. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PloS One*. 2013;8(12):e82562.
19. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot J-S, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23.
20. Pérez JM, Castaño CE. Prevalencia alélica CYP2C19 en pacientes con riesgo cardiovascular de la ciudad de Manizales e historial de tratamiento con clopidogrel. *Rev Médica Risaralda*. 2015[acceso: 14/11/2017];21(0). Disponible en: <http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/10611>
21. Perini JA, Vargens DD, Santana ISC, Moriguchi EH, Ribeiro-dos-Santos AKC, Tsutsumi M, et al. Pharmacogenetic polymorphisms in Brazilian-born, first-generation Japanese descendants. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(12):1179-84.
22. Santos PC, Soares RA, Santos DB, Nascimento RM, Coelho GL, Nicolau JC, et al. CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population. *BMC Med Genet*. 2011;12:13.

23. De Vries Schultink AHM, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema ADR. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. Clin Pharmacokinet. 2015;54(8):797-810.
24. Sim S, Lövrot J, Lindh JD, Bergh J, Xie H. Effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotype on tamoxifen treatment outcome indicates endogenous and exogenous interplay. Pharmacogenomics. 2018;19(13):1027-37.
25. Van Schaik RH, Kok M, Sweep FC, van Vliet M, van Fessem M, Meijer-van Gelder ME, et al. The CYP2C19*2 genotype predicts tamoxifen treatment outcome in advanced breast cancer patients. Pharmacogenomics. 2011;12(8):1137-46.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Juan Manuel Pérez-Agudelo y Jhon Fredy Betancur Pérez: diseñaron el estudio, participaron en la redacción y revisión del artículo científico.

Carolina Osorio Solano, María Alejandra Acosta Cerquera, Paula Tatiana Uribe Echeverry y Jhon Fredy Betancur Pérez: participaron en la ejecución de la propuesta y en la redacción y revisión del artículo científico.

Juan Manuel Pérez-Agudelo: realizó los análisis bioestadísticos y participó en la redacción y revisión del artículo científico.

Financiación

Los investigadores agradecen a la dirección de investigaciones de la Universidad de Manizales por la financiación del proyecto: Polimorfismos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama (Código del proyecto E0601X0206) y a Carmen Serna por el apoyo logístico para el desarrollo de la investigación.