



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

Carlos Alberto Calderón Ospina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2019

Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

Carlos Alberto Calderón Ospina

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Director:

Ph.D., Fabio Ancízar Aristizábal Gutiérrez

Línea de Investigación:

Nombrar la línea de investigación en la que se enmarca la tesis o trabajo de investigación

Grupo de Investigación:

Farmacogenética del cáncer

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2019

A mis padres

Agradecimientos

A los pacientes que decidieron participar en el estudio, por su buena disposición, y por contribuir al avance de la ciencia en esta área del conocimiento.

A mi tutor, el Profesor Fabio Aristizábal, por su valiosa guía y orientación a lo largo de este proyecto.

A la Profesora Dora Fonseca, de la Universidad del Rosario, por su apoyo con la genotipificación de los pacientes, la consecución de recursos, el análisis de los datos y la revisión del presente manuscrito.

A las Dras. Marcela Gálvez y Claudia López de la Universidad del Rosario, por su apoyo en la evaluación clínica de los pacientes del estudio.

A mis estudiantes de la Universidad del Rosario, por ser mi fuente diaria de inspiración, y en especial a Juan David Cala y Carolina Saldarriaga, por el apoyo que me brindaron con el manejo de la base de datos del estudio.

Al personal del Servicio de Neurología de la Liga Colombiana Contra la Epilepsia (LCCE), y de Méderi, en especial al Dr. Jesús Rodríguez, por su apoyo en la identificación de pacientes candidatos a participar en el estudio.

A mis amigos, y en especial a los Dres. Mauricio Nava, Camilo Domínguez y Juan Cediél, Profesores de la Universidad del Rosario, por brindarme siempre momentos de alegría y esparcimiento, que a la postre fueron definitivos para la culminación de mi tesis doctoral.

A mi familia y en especial a la Dra. Liliana Carrillo, mi compañera de vida, por siempre creer en mí y en mi proyecto de tesis doctoral.

VII Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación
I anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

Resumen

Objetivos: explorar posibles determinantes genéticos de respuesta al tratamiento anticonvulsivante, en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.

Diseño: estudio observacional analítico prospectivo de cohorte. Se incluyeron 77 pacientes epilépticos colombianos adultos, procedentes de la Liga Central Contra la Epilepsia y de Méderi, para evaluar los siguientes polimorfismos genéticos: CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910), C3435T (rs1045642) y IVS5-91 G>A (rs3812718), y la asociación con la respuesta al tratamiento. Los pacientes fueron seguidos durante el tiempo suficiente para confirmar la existencia de epilepsia farmacorresistente (EFR) o de respuesta al tratamiento, y la ocurrencia de reacciones adversas al medicamento (RAM). Estas fueron evaluadas de acuerdo con la causalidad, prevenibilidad, intensidad y presentación clínica mediante criterios predeterminados.

Resultados: 53,2% de los pacientes padecía EFR y el 87% de ellos empleaba fenitoína. No hubo asociación entre las variantes genéticas evaluadas y EFR, o la dosis de mantenimiento de fenitoína. Se encontró asociación entre la presencia de alelos mutantes de CYP2C9 y el desarrollo de reacciones adversas vestibulo-cerebelosas ($p = 0,001$). El 78% de los pacientes presentó por lo menos una RAM, siendo las más frecuentes las que afectaron el sistema nervioso central (57%). El 30% de las RAM se asociaron con factores genéticos del paciente y el 69% de ellas se catalogaron como prevenibles. 36,6% de los casos de fallo terapéutico pudieron explicarse por interacciones medicamentosas, por lo que en realidad pudieron corresponder a casos de “pseudorresistencia”.

Conclusiones: los alelos *2 y *3 de CYP2C9 se asociaron significativamente con RAM vestibulo-cerebelosas en una muestra de pacientes epilépticos colombianos. Es posible que los genes ABCB1 y SCN1A no solo cumplan un rol como farmacogenes sino como biomarcadores de enfermedad. Es necesario implementar programas de

X Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

farmacovigilancia en pacientes epilépticos con el fin de optimizar la relación beneficio – riesgo de la medicación antiepiléptica.

Palabras clave: polimorfismo genético, reacción adversa a medicamento, epilepsia, fenitoína, farmacogenética.

Abstract

Objectives: to explore possible genetic determinants of response to anticonvulsant treatment in a group of Colombian epileptic patients.

Design: prospective cohort analytical observational study. We included 77 adult Colombian epileptic patients, from the Liga Central Contra la Epilepsia and Méderi, to evaluate the following genetic polymorphisms: CYP2C9 * 2 (rs1799853), CYP2C9 * 3 (rs1057910), C3435T (rs1045642) and IVS5-91 G > A (rs3812718), and the association with treatment response. Patients were followed long enough to confirm the existence of drug-resistant epilepsy (EFR) or treatment response, and the occurrence of adverse drug reactions (ADR). These were evaluated according to the causality, preventability, intensity and clinical presentation by predetermined criteria.

Results: 53.2% of the patients had EFR and 87% of them used phenytoin. There was no association between the genetic variants evaluated and EFR, or the maintenance dose of phenytoin. An association was found between the presence of mutant alleles of CYP2C9 and adverse neuro-ophthalmological reactions ($p = 0.001$). 78% of the patients presented at least one ADR, the most frequent being those that affected the central nervous system (57%). 30% of the ADRs were associated with the patient's genetic factors and 69% of them were classified as preventable. 36.6% of the cases of therapeutic failure could be explained by drug interactions, so in fact, they could correspond to cases of "pseudo resistance".

Conclusions: the alleles * 2 and * 3 of CYP2C9 were significantly associated with neuro-ophthalmologic ADRs in a sample of Colombian epileptic patients. It is possible that the ABCB1 and SCN1A genes not only play a role as pharmacogenes but as biomarkers of disease. It is necessary to implement pharmacovigilance programs in epileptic patients in order to optimize the benefit-risk ratio of antiepileptic drugs.

Keywords: genetic polymorphism, adverse drug reaction, epilepsy, phenytoin, pharmacogenetics.

Contenido

Contenido

1. Marco teórico.....	27
1.1 Epilepsia.....	27
1.2 Epidemiología de la epilepsia.....	28
1.3 Epilepsia fármaco-resistente (EFR)	29
1.3.1 Aspectos farmacogenéticos de la glicoproteína P y otros transportadores de eflujo expresados en la barrera hematoencefálica y su relación con la respuesta al tratamiento antiepiléptico.....	30
1.3.2 Alteración de los “blancos” o “dianas” (modulación de la farmacodinamia) de los fármacos antiepilépticos y su relación con la respuesta al tratamiento	34
1.3.3 Alteración de las enzimas del Citocromo P450 y otras enzimas metabólicas, y su relación con la respuesta al tratamiento antiepiléptico	38
1.4 Genes y grupos de genes asociados con la farmacocinética y farmacodinamia de las principales alternativas farmacológicas para el manejo y tratamiento de la epilepsia	41
1.4.1 Fenitoína.....	41
1.4.2 Carbamazepina.....	44
1.4.3 Ácido valproico.....	47
2. Objetivos.....	51
2.1 Objetivo general	51
2.2 Objetivos específicos	51
3. Métodos	52
3.1 Tipo de estudio.....	52
3.2 Universo y muestra	52
3.3 Muestreo	52
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	53
3.4.1 Criterios de inclusión.....	53
3.4.2 Criterios de exclusión.....	54
3.5 Criterios para definir el fenotipo de respuesta terapéutica de los pacientes.....	54
3.5.1 Criterios para definir a los pacientes como no respondedores.....	54
3.5.2 Criterios para definir a los pacientes como respondedores.....	54
3.5.3 Criterios para definir a los pacientes como respondedores parciales	55
3.5.4 Criterios para definir la existencia de una reacción adversa a medicamento (RAM).....	55
3.5.5 Criterios para definir la adherencia al tratamiento farmacológico.....	56
3.5.6 Criterios para definir la existencia de posibles interacciones medicamentosas.....	56
3.6 Criterios para definir el genotipo de los pacientes participantes en el estudio.....	57

3.6.1	Análisis molecular de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP's) de los genes CYP2C9, MDR1 y SCN1A.....	57
3.6.1.1	Extracción de ADN.....	57
3.6.1.2	Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) y secuenciación por Sanger	58
3.6.1.3	Determinación de la frecuencia alélica y genotípica	60
3.7	Análisis estadístico.....	60
3.8	Aspectos éticos	62
4.	Resultados.....	64
4.1	Caracterización de la población estudiada	64
4.2	Tipos de epilepsia, medicación antiepiléptica empleada y respuesta al tratamiento antiepiléptico	65
4.3	Efectos adversos encontrados en los pacientes del estudio	68
4.4	Evaluación de los casos de RAM encontrados.....	70
4.5	Interacciones medicamentosas encontradas en los pacientes del estudio	73
4.6	Evaluación de los polimorfismos encontrados en los farmacogenes evaluados .	74
	Tanto el grupo control como el grupo de pacientes con EFR (casos) se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg en el presente estudio.	75
	A continuación las figuras de la secuenciación de Sanger de las tres cigocidades posibles para cada uno de los genes evaluados.	75
	Figura 4-1. Secuenciación de Sanger del gen <i>ABCB1</i> , polimorfismo C3435T. A: Homocigoto CC, B: Heterocigoto CT, C: Homocigoto TT.	75
	Figura 4-2. Secuenciación de Sanger del gen <i>SCN1A</i> , polimorfismo IVS5-91G>A. A: Homocigoto CC, B: Heterocigoto CT, C: Homocigoto TT.	76
	A.....	76
	Figura 4-3. Secuenciación de Sanger del gen polimórfico <i>CYP2C9*2</i> . A: homocigoto AA, B: heterocigoto AC, C: homocigoto CC.	77
	Figura 4-4. Secuenciación de Sanger del gen polimórfico <i>CYP2C9*3</i> . A: homocigoto CC, B: heterocigoto CT.	78
4.7	Correlación entre los genotipos encontrados y la respuesta al tratamiento antiepiléptico	78
4.8	Correlación entre los genotipos encontrados y las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica	80
4.9	Correlación entre los genotipos encontrados y la dosis de mantenimiento de los medicamentos antiepilépticos empleados	87
5.	Discusión.....	89
6.	Conclusiones y recomendaciones.....	97
6.1	Conclusiones.....	97
6.2	Recomendaciones.....	98
ANEXOS.....		101
BIBLIOGRAFÍA.....		145

Lista de figuras

Figura 4-1. Secuenciación de Sanger para el gen <i>ABCB1</i> , polimorfimo C3435T	73
Figura 4-2. Secuenciación de Sanger para el gen <i>SCN1A</i> , polimorfismo IVS5–91 G>A..	74
Figura 4-3. Secuenciación de Sanger para el gen polimórfico <i>CYP2C9*2</i>	75
Figura 4-4. Secuenciación de Sanger para el gen polimórfico <i>CYP2C9*3</i>	76

Lista de tablas

Tabla 3-1. Genes y polimorfismos genéticos evaluados en el estudio	49
Tabla 3-2 <i>Primers</i> usados para la amplificación de la determinación de SNP en los genes <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> , <i>MDR1</i> y <i>SCN1A</i>	52
Tabla 4-1. Descripción de la población evaluada.....	59
Tabla 4-2. Descripción de los tipos de epilepsia y el tratamiento antiepiléptico recibido por los pacientes del estudio.....	60
Tabla 4-3. Descripción de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio.....	62
Tabla 4-4. Clasificación de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio.....	64
Tabla 4-5. Evaluación de las interacciones medicamentosas encontradas en los pacientes del estudio.....	67
Tabla 4-6. Descripción de las variantes alélicas y genotípicas de <i>CYP2C9</i> , <i>SCN1A</i> y <i>ABCB1</i>	68
Tabla 4-7. Evaluación de una posible asociación entre los genotipos evaluados y la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica.....	71
Tabla 4-8. Evaluación de posibles asociaciones entre los genotipos evaluados y los efectos adversos a la medicación antiepiléptica.....	73
Tabla 4-9. Evaluación de una posible asociación entre los genotipos evaluados y la dosis de mantenimiento de la medicación antiepiléptica.....	79

XVIII Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación
anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura **Término**

ABCB1 (glicoproteína P – GP, MDR1)	<i>Cassette</i> de unión al ATP, subfamilia B, miembro 1
ABAT	4-aminobutirato aminotransferasa
ABCC1	<i>Cassette</i> de unión al ATP, subfamilia C, miembro 1
ABCC2	<i>Cassette</i> de unión al ATP, subfamilia C, miembro 2
ABCC5	<i>Cassette</i> de unión al ATP, subfamilia C, miembro 5
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALDH5A1	Aldehído deshidrogenasa 5A1
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BHE	Barrera hematoencefálica
CBZ	Carbamazepina
CBZ-E	10,11-epoxi-carbamazepina
CYP	Citocromo P450
CYP1A2	Citocromo P450 1A2
CYP2A6	Citocromo P450 2A6
CYP2B6	Citocromo P450 2B6
CYP2C8	Citocromo P450 2C8

XX Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia

CYP2C18	Citocromo P450 2C18
CYP2C9	Citocromo P450 2C9
CYP2C19	Citocromo P450 2C19
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A5	Citocromo P450 3A5
CYP3A7	Citocromo P450 3A7
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
DRESS	Síndrome de erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos
EFR	Epilepsia farmacorresistente
FDA	<i>Food and Drug Administración</i>
GABA	Ácido gamma aminobutírico
HDAC	Histona deacetilasa
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
NR1I2 (PXR)	Subfamilia del receptor nuclear 1 Grupo I Miembro 2
NR1I3 (CAR)	Subfamilia del receptor nuclear 1 Grupo I Miembro 3
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PHT	Fenitoína
PNB	Fenobarbital
RALBP1	Proteína de interacción con Ral de 76 kilodaltons

(RLIP76)	
RAM	Reacción adversa a medicamento
SCN1A	Subunidad alfa 1 del canal de sodio operado por voltaje
SCN2A	Subunidad alfa 2 del canal de sodio operado por voltaje
SCN3A	Subunidad alfa 3 del canal de sodio operado por voltaje
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSJ/NET	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica
UGT1A1	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A1
UGT1A4	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A4
UGT1A6	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A6
UGT1A8	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A8
UGT1A9	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A9
UGT1A10	Uridil-glucuronosiltransferasa 1A10
UGT2B7	Uridil-glucuronosiltransferasa 2B7
UGT2B15	Uridil-glucuronosiltransferasa 2B15
VPA	Ácido valproico

Introducción

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos crónicos más comunes y en Colombia se ha estimado que su prevalencia podría estar alrededor del 1%[1]. El impacto de la epilepsia sobre los pacientes y su desempeño académico o laboral puede ser severo. Adicionalmente, la epilepsia farmacorresistente (EFR) corresponde a la forma más grave de la enfermedad pues es refractaria al tratamiento farmacológico, y representa aproximadamente un 30% de los casos de epilepsia. La EFR está frecuentemente asociada con estigma social, y gran afectación de la calidad de vida con impactos negativos en el desempeño social, laboral y afectivo de los individuos afectados [2].

Por los aspectos mencionados anteriormente, los pacientes que experimentan EFR representan la mayoría de la carga de enfermedad asociada con esta condición. El entendimiento del papel de la genética en la EFR es vital para elucidar mecanismos patogénicos y es prometedora para el desarrollo de tratamientos innovadores. Esto ha motivado el desarrollo de numerosos estudios de mapeo genético de EFR en los últimos 15 años [2].

Sin embargo, muchos de los estudios realizados en pacientes con EFR en los últimos años se han enfocado en un único antiepiléptico, lo cual dificulta la generalización de los resultados obtenidos. Adicionalmente, las enormes variaciones en las definiciones fenotípicas de farmacorresistencia hacen que las conclusiones derivadas de los meta - análisis publicados basados en estos estudios sean limitadas y en muchos casos contradictorias. De esta forma, algunos pacientes que fueron clasificados como respondedores en un estudio perfectamente pudieron ser clasificados como resistentes en otro de acuerdo a los criterios de farmacorresistencia empleados [3].

Por otra parte, un gran número de estudios se ha centrado en un único gen y en un único polimorfismo correspondiente al C3435T del gen ABCB1 con resultados contradictorios

[4–8]. De esta forma, es posible que no se haya podido confirmar asociación entre ésta y otras variantes genéticas debido a la sobre simplificación que representa adjudicar un fenotipo tan complejo como la respuesta al tratamiento antiepiléptico a una variación única en el genoma, siendo relativamente pocos los estudios publicados que han analizado la asociación entre varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) o haplotipos en un solo gen o varios de ellos, teniendo sólo algunos de ellos correlatos funcionales de las variaciones genéticas a nivel molecular (p. ej. medición de los niveles de ARNm) [2–4].

La mayoría de los estudios de farmacogenética de AED han sido realizados en pacientes que recibieron PHT y/o CBZ (CBZ). Aunque la farmacocinética de la PHT ha sido muy bien estudiada, así como el impacto de la variación genómica sobre su metabolismo y concentraciones plasmáticas, pocos estudios han evaluado como afectan estas alteraciones la resistencia al tratamiento y las posibles reacciones adversas al medicamento [9]. Esta observación también es válida para la CBZ cuyos estudios han mostrado resultados conflictivos [2,3,9].

Por lo tanto, teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios existentes y el desconocimiento actual de un biomarcador altamente predictivo para pacientes con EFR, este trabajo tuvo por objetivo evaluar la existencia y el grado de asociación entre las variantes genéticas más frecuentemente reportadas en la literatura y la efectividad y seguridad del tratamiento anticonvulsivante. Para tal fin, se realizó la caracterización del fenotipo que incluyó la respuesta al tratamiento antiepiléptico, la dosis de mantenimiento, y la determinación de pacientes fármaco-resistentes de acuerdo a los criterios de la ILAE [10], junto con la evaluación sistemática de efectos adversos a medicamentos mediante un método de farmacovigilancia activa/intensiva, de manera prospectiva. El fenotipo fue posteriormente correlacionado con las variantes genéticas más importantes de acuerdo con la información disponible en la literatura, en tres farmacogenes críticos en la farmacocinética y la farmacodinámica de los AED. Estos genes incluyeron el ABCB1 (MDR1) el cual codifica para la GP, transportador de membrana que media el paso de muchos AED a través de la BHE y que se ha visto implicado en la fisiopatología de la EFR [11,12]. Para este gen fue evaluado el polimorfismo C3435T (rs1045642) el cual ha sido uno de los polimorfismos genéticos más evaluados en estudios de farmacogenómica de AED y otros medicamentos, dada la relevancia de la GP en la disposición de los fármacos en el organismo [4–6,8]. Así mismo, fueron evaluados los polimorfismos C430T

(rs1799853) y A1075C (rs1057910) del gen CYP2C9, los cuales afectan drásticamente la función de la enzima del mismo nombre que metaboliza aproximadamente el 90% de la PHT a dosis terapéuticas (antiepiléptico empleado por la mayoría de los pacientes del estudio) y que además está implicada en la biotransformación de otros AED [3,9,13]. Finalmente, se analizó el polimorfismo IVS5 – 91 G > A (rs3812718) del gen SCN1A que codifica para la subunidad alfa de los canales de sodio dependientes de voltaje NaV1.1, el cual funciona como el sitio “blanco” para la acción de PHT y muchos otros AED como CBZ, lamotrigina y VPA [14]. Este polimorfismo se ha visto implicado en las dosis máximas de PHT y CBZ en diferentes estudios, en la ocurrencia de crisis febriles, así como en otros tipos de epilepsia severa de origen genético como el síndrome de Dravet, por lo cual era importante evaluar este gen como parte de los farmacogenes implicados en EFR [15–18].

Este es el primer trabajo colombiano en realizar un enfoque farmacogenómico de tres genes distintos y complementarios en la vía farmacocinética y farmacodinámica de los AED para evaluar el impacto de las variantes genéticas más importantes en la respuesta terapéutica a la medicación en términos de efectividad y seguridad. Por otra parte, este es el primer estudio, hasta donde se tiene conocimiento, en documentar asociación entre las variantes genéticas de CYP2C9 y efectos adversos que afectan el sistema respiratorio y gastrointestinal. A futuro, es importante evaluar las implicaciones funcionales de estas variantes genéticas mediante estudios de transcriptómica y proteómica, así como considerar la inclusión de un mayor número de pacientes en futuros estudios de asociación genotipo-fenotipo con el fin de encontrar un biomarcador sensible y específico para pacientes con EFR.

1. Marco teórico

Para iniciar es importante revisar aspectos generales que nos permitirán justificar la pregunta de investigación que originó esta tesis doctoral.

1.1 Epilepsia

La función anormal de los canales iónicos y las redes neurales que regulan la transmisión eléctrica en el cerebro resulta en diseminación rápida, sincrónica y descontrolada de la actividad eléctrica, lo cual representa la base de las crisis epilépticas [14]. Estas crisis pertenecen a un grupo heterogéneo de desórdenes que comprenden una variedad de presentaciones clínicas y muchas causas diferentes. Estos desórdenes a su vez representan manifestaciones clínicas de actividad eléctrica anormal en el cerebro y deben distinguirse de la epilepsia, que se refiere a la condición en la cual un individuo tiene tendencia a presentar estas crisis [14].

De esta forma, la epilepsia se define como la entidad caracterizada por “crisis epilépticas” recurrentes. A su vez la epilepsia se define como la recurrencia de crisis originadas primariamente en el cerebro. Estas crisis corresponden a la manifestación clínica secundaria a descargas repentinas, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas cerebrales. Cuando estas crisis generan fenómenos motores paroxísticos e involuntarios se denominan convulsiones o crisis convulsivas [14].

Dentro de la patogénesis de la epilepsia se ha descrito que la transición de una comunicación neuronal cortical normal a un ritmo epileptiforme puede ser causado por el reclutamiento neuronal excesivo y la propagación descontrolada debida a: aumento de la conectividad, incremento de la transmisión excitatoria, fallo de los mecanismos inhibitorios, alteraciones en las propiedades neuronales intrínsecas o una combinación de estos mecanismos [14]. Así, en la epilepsia se han descrito múltiples alteraciones a

diferentes niveles de la fisiología neuronal incluyendo alteraciones de tipo electrofisiológico (p. ej. cambios paroxísticos de la despolarización), neuroquímico (neurotransmisores y receptores), iónico (p. ej. alteraciones en la concentración o la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa), metabólico, endocrino e incluso morfológico (anatómicas, histológicas y ultraestructurales) [14].

Para el diagnóstico de epilepsia se requiere la presencia de dos o más crisis que no están precipitadas por alguna enfermedad u otro evento incitador [14]. De acuerdo con la ILAE las crisis epilépticas pueden clasificarse como focales (antes llamadas parciales) o generalizadas, dependiendo de si comprometen uno o ambos hemisferios cerebrales respectivamente. En el año 2017 fue añadida la categoría de inicio desconocido para las crisis cuyo origen neuroanatómico no puede ser exactamente determinado [19]. Con respecto a la etiología de la epilepsia, tradicionalmente se ha empleado la revisión de terminología y conceptos para la organización de las epilepsias la cual las clasifica en: genéticas, estructurales, metabólicas o desconocidas de acuerdo a su causa predominante [20].

1.2 Epidemiología de la epilepsia

Se ha estimado que la epilepsia afecta alrededor de 65 millones de personas en el mundo, y aproximadamente el 80% de estos pacientes viven en países desarrollados [21,22]. Según el último reporte de la OMS la epilepsia representa el 0,75% de la carga global de enfermedad [23]. Se ha calculado que la epilepsia representa la carga más alta de enfermedad neurológica en niños y adultos jóvenes con un estimado de 23,4 millones de casos de epilepsia activa para el año 2015 [24]. Adicionalmente se ha calculado que aproximadamente un 30% de pacientes epilépticos no se controla adecuadamente con la farmacoterapia [3,10,25].

En Latinoamérica se ha estimado que la prevalencia podría ser más alta que en países desarrollados [26]. En Colombia la prevalencia de la enfermedad está alrededor del 1% [1].

1.3 Epilepsia fármaco-resistente (EFR)

Aunque en la literatura existen muchas definiciones de EFR, basadas la mayoría de ellas en el número de crisis epilépticas por año, la ILAE decidió proponer en el año 2009 la siguiente definición: “fallo de dos o más esquemas adecuados de medicación antiepiléptica apropiadamente tolerados y seleccionados (en monoterapia o terapia en combinación) para lograr la ausencia mantenida de crisis epilépticas” [10]. Esta definición fue la empleada en el presente estudio, para categorizar a las pacientes como epilépticas refractarias.

Así, es importante diferenciar la verdadera EFR de una pseudoresistencia que puede estar relacionada con varias razones, dentro de las que se pueden mencionar un diagnóstico incorrecto, la selección de un medicamento o esquema posológico inadecuado, o aspectos de la conducta del paciente que podrían condicionar la aparición del fallo terapéutico (p. ej. la falta de adherencia a la medicación) [27].

Se considera que la resistencia a los AED es variable y multifactorial de acuerdo con la causa subyacente y del sitio de acción del fármaco. La edad también parece afectar los resultados del tratamiento, con una tasa más alta de control en pacientes ancianos en relación a pacientes más jóvenes [27].

Existen tres hipótesis fundamentales por las cuales los pacientes pueden no responder adecuadamente al tratamiento antiepiléptico. Estas incluyen el fallo de los fármacos para alcanzar sus “blancos” o “dianas”, la alteración de estos “blancos”, o la falta de direccionamiento apropiado de los verdaderos “blancos” de importancia en la fisiopatología de un tipo específico de epilepsia [27].

Como ejemplo de este último caso se puede citar la epilepsia relacionada con encefalitis o cáncer oculto, en la cual es crítico el papel de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes canales iónicos implicados en la excitación e inhibición neuronal, receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores de tipo B del ácido γ -aminobutírico (GABA-B). Considerando que estas formas de epilepsia son secundarias a una activación anormal del sistema inmunitario en el SNC, los pacientes que las padecen

suelen no responder a las terapias antiepilépticas convencionales, presentando respuestas variables a la inmunoterapia [28].

A continuación, se desarrollarán las hipótesis del fallo de los AED para alcanzar los “blancos” o “dianas”, y la relacionada con la alteración de estos receptores con la consecuente afectación en la farmacodinamia de los AED.

1.3.1 Aspectos farmacogenéticos de la glicoproteína P y otros transportadores de eflujo expresados en la barrera hematoencefálica y su relación con la respuesta al tratamiento antiepiléptico

Con respecto al fallo de los fármacos para alcanzar sus “blancos” o “dianas” se ha propuesto que la resistencia puede ser atribuible a la sobre - expresión de transportadores de eflujo de múltiples fármacos en el foco epiléptico. Estos transportadores de membrana de tipo ABC por su denominación en inglés *ATP-binding cassette* extruyen sustratos del interior celular en contra de un gradiente de concentración [12]. Se ha documentado la expresión de los transportadores ABCB1 (también conocido como MDR1 o glicoproteína P) y ABCC2 (MDR2) en las células endoteliales de los capilares cerebrales que conforman la BHE [11,12].

El transportador de eflujo más ampliamente estudiado es la glicoproteína P (GP), que fue la primera proteína de tipo ABC descubierta y se expresa en diferentes sitios del organismo incluyendo la BHE, donde “bombea” xenobióticos desde el espacio intracelular de la célula endotelial (del capilar cerebral) hacia la luz del capilar, manteniendo de esta manera la integridad de la barrera y reduciendo la acumulación cerebral de moléculas de fármaco, dificultando así el acceso al sitio de acción [29].

La relevancia de la GP en epilepsia resistente a medicamentos ha quedado de manifiesto en estudios de especímenes cerebrales de pacientes con esta condición en los cuales se ha demostrado regulación al alza de estos y otros transportadores de eflujo en los capilares cerebrales, así como expresión aberrante de los mismos en células gliales y neuronales. Adicionalmente, se ha documentado una mejoría temporal en el control de

las crisis por inhibición de la GP en un modelo de epilepsia en ratas [30]. De esta manera, una posible confirmación del papel de la GP y otros transportadores de eflujo en la resistencia a AED podría ampliar el rango de oportunidades terapéuticas, por ejemplo a través de la modulación de la GP en la BHE [31].

La GP es codificada en seres humanos por el gen *MDR1* (*multi-drug resistance 1*) designado también como *ABCB1*. Este gen es polimórfico y diferentes estudios han sido publicados con respecto a los factores genéticos de riesgo para la farmacorresistencia en epilepsia en asociación con la GP encontrando resultados variables [4,5,7,8,22]. Más adelante se presenta una breve reseña de estos estudios.

Dentro de los AED existe evidencia de que CBZ, PHT, PNB, VPA, gabapentina, topiramato, lamotrigina y felbamato podrían ser sustratos de la GP, por lo que la actividad de esta glicoproteína podría ser un factor condicionante de la permeabilidad de los mismos a través de la BHE [30].

En 1995 Tishler et al. reportaron que 11 de 19 especímenes cerebrales resecados de pacientes durante la cirugía para epilepsia intratable, tuvieron niveles de RNA mensajero (mRNA) de *MDR1* diez veces más altos que los cerebros controles (de pacientes sin EFR). En este mismo estudio la inmunohistoquímica de la GP de 14 de los pacientes mostró aumento de la tinción en el endotelio capilar en las muestras de pacientes con EFR en comparación con la tinción de las muestras de los cerebros normales. Así mismo, las concentraciones estables de PHT en células de neuroectodermo que expresaban *MDR1* fue un cuarto de las células negativas para esta proteína [32]. Estos hallazgos sugirieron que la falta de respuesta a la medicación en la EFR podía ser causada por una distribución inadecuada de los AED al cerebro.

En este sentido también se ha demostrado que los inhibidores COX-2 disminuyen la regulación al alta de *ABCB1* relacionada con epilepsia y mejoran el transporte cerebral de la PHT evitando la resistencia en modelos animales [11]. Experimentos en ratas sugieren un papel para otro transportador, *ABCC2* en transportar la PHT a través de la BHE [33], pero los estudios de líneas celulares in vitro no apoyan el transporte de este fármaco vía *ABCC1*, *ABCC2*, o *ABCC5* [34].

Dentro de los polimorfismos genéticos del gen ABCB1 que posiblemente se encuentran relacionados con resistencia al tratamiento antiepiléptico, el más ampliamente estudiado ha sido el C3435T también conocido como rs1045642 [3,27]. Siddiqui et al. en el año 2003 fueron los primeros investigadores en examinar si el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 estaba asociado con resistencia a los AED en pacientes caucásicos con epilepsia [35]. En este estudio, la frecuencia del genotipo C/C entre pacientes resistentes a la medicación fue significativamente más alta que en pacientes respondedores ($p = 0.006$). Posteriormente, Zimprich et al. confirmaron los resultados del reporte original ($p = 0.035$) [36], pero el resultado del estudio de Tan et al. realizado también en el 2004 como una réplica del estudio de Siddiqui et al. y casi el doble de pacientes fue negativo [37]. También fueron negativos los resultados obtenidos por Szoeki et al. quienes analizaron la respuesta al tratamiento de tres cohortes de pacientes con epilepsia recientemente diagnosticada y diferentes orígenes, incluyendo pacientes de Escocia, Australia y Hong Kong [38].

Hasta la fecha se han publicado más de cuarenta estudios dirigidos a estudiar la asociación del polimorfismo C3435T del gen ABCB1 y la resistencia al tratamiento antiepiléptico, de los cuales aproximadamente la mitad de ellos fueron negativos, y no encontraron asociación entre este polimorfismo y la respuesta al tratamiento antiepiléptico [7,35–73,73–78].

Con el fin de esclarecer la relación entre el polimorfismo C3435T y la EFR, fueron conducidos varios meta-análisis. Cinco meta-análisis publicados entre el 2007 y el 2011 no encontraron asociación entre el polimorfismo mencionado del gen *ABCB1* y el fenotipo de EFR [5,8,48,79,80]. Un factor común a todos los meta-análisis es la alta heterogeneidad debida al tamaño de muestra de los estudios, la etnia de los pacientes incluidos, la definición de farmacorresistencia que hacía que pacientes clasificados como respondedores en un estudio pudieran ser clasificados como refractarios en otro, el síndrome o tipo de epilepsia predominante, el tipo de AED empleados, la duración del tratamiento, la interacción de los AED y otros fármacos con la GP, la presencia de variantes genéticas múltiples, los factores ambientales y la consanguinidad entre otros factores [76,80].

En el año 2014 Li et al. publicaron una meta-análisis que incluyó 38 estudios de asociación, que incluyeron 4.037 pacientes con EFR y 4.679 pacientes respondedores. Los autores encontraron una asociación entre el polimorfismo C3435T y el riesgo de padecer EFR en todos los modelos (alélico, dominante, recesivo, codominante y homocigoto) [76]. Estos resultados fueron confirmados parcialmente por el meta-análisis de Chouchi et al. publicado en el 2017 [4]. En este trabajo se emplearon criterios de inclusión y exclusión más estrictos que en otros meta-análisis por lo que solamente fueron incluidos 454 casos de pacientes con EFR y 282 controles. Los autores encontraron una asociación significativa entre la falta de respuesta al tratamiento antiepiléptico y la presencia del genotipo TT (TT vs. CC: OR = 2,38, 95%CI 1,78 – 3,18 $P < 10^{-3}$), lo cual contradice los resultados encontrados en el estudio original de Siddiqui et al [35], y en el meta-análisis de Li et al. publicado tres años atrás [76].

En población latinoamericana existen dos trabajos publicados sobre la influencia de este polimorfismo y la EFR: el trabajo de Velasco-Parra de 2011 [61], y el de Escalante-Santiago et al. de 2014 [81]. El estudio de Velasco-Parra fue un estudio realizado en pacientes epilépticos colombianos que incluyó 111 casos (pacientes epilépticos refractarios) y 91 controles (pacientes epilépticos respondedores). Adicionalmente, fueron considerados 100 controles sanos correspondientes a personas sin epilepsia. En este estudio la frecuencia del genotipo CC fue casi dos veces más alta en los casos que en los controles (23,5 vs. 13,1%) OR = 1,91; CI95% 1,64 – 2,23) por lo que los autores concluyeron que el polimorfismo C3435T podría ser un marcador de EFR en población colombiana.

Por su parte, el estudio de Escalante-Santiago fue un estudio piloto realizado en 22 pacientes con EFR y 7 controles, en quienes fueron evaluados varios polimorfismos para el gen ABCB1 incluyendo el rs1045642, así como otros polimorfismos del gen ABCC2. Los autores solamente encontraron asociación entre el genotipo TA del gen ABCB1 (rs2032582), así como para el alelo T del gen ABCC2 (rs3740066) y la presencia de EFR [81].

En conclusión, la evidencia de asociación para el polimorfismo ABCB1 con EFR sigue siendo controversial y no justifica la genotipificación de rutina para predecir la respuesta a

la terapia antiepiléptica [3]. Sin embargo, los resultados positivos arrojados por los meta-análisis más recientes, así como por el único estudio realizado en pacientes colombianos, motivaron la evaluación del polimorfismo C3435T en esta cohorte de pacientes epilépticos.

Con respecto al gen ABCC2 un meta-análisis publicado recientemente que incluyó 4300 pacientes (2261 pacientes con EFR y 2039 controles) encontró que la variante c.-24C>T fue la única que estuvo asociada con un riesgo significativamente más alto de resistencia a la medicación antiepiléptica (TT + CT vs CC: OR = 1,24, 95%CI = 1,06 – 1,46, p = 0,009; TT vs CT + CC: OR = 1,90, 95% CI = 1,31 – 2,76, p = 0.0008; T vs C: OR = 1.27, 95% CI = 1.11 -1.46, p = 0.0006) [82].

Recientemente Domjanovic et al. documentaron que la variante ACBCG2 421 C>A podría afectar la concentración plasmática de lamotrigina en pacientes tratados con este medicamento [83].

1.3.2 Alteración de los “blancos” o “dianas” (modulación de la farmacodinamia) de los fármacos antiepilépticos y su relación con la respuesta al tratamiento

La hipótesis de los “blancos” postula que la alteración en las “dianas” celulares de los AED conduce a una reducción en su sensibilidad al tratamiento [2,3,27].

De acuerdo con esta teoría, teniendo en cuenta que los AED se unen a una o más moléculas “blanco” para ejercer sus efectos terapéuticos, las alteraciones en estos “blancos” celulares pueden reducir la sensibilidad a los fármacos y consecuentemente influenciar la respuesta al tratamiento. Dentro de los “blancos” de los AED, los canales de sodio dependientes de voltaje son los más importantes, pues de su bloqueo depende el mecanismo de acción de muchos AED como CBZ, oxcarbazepina, PHT, lamotrigina y VPA, aunque este último tiene otros mecanismos de acción [14]. Estos fármacos ejercen su acción antiepiléptica a través de la supresión de las descargas de alta frecuencia de las neuronas, estabilizando los canales en su forma inactiva [14].

Los canales de sodio dependientes de voltaje son proteínas de membrana multiméricas, que forman un poro central en la membrana que conduce de manera selectiva iones de sodio. El poro consiste en cuatro dominios homólogos (D1-D4), cada uno de los cuales contiene seis segmentos transmembrana (S1-S6). La subunidad α es el principal componente de los canales de sodio, la cual se une de forma no covalente a las subunidades $\beta 1$ o $\beta 3$, y de forma covalente a las subunidades $\beta 2$ o $\beta 4$ [84]. Se ha descrito que para formar un canal funcional la subunidad α es suficiente, pero la unión a las subunidades β permite la modulación de la biofísica y el tráfico a través del canal. Las subunidades α son codificadas por una serie de genes homólogos: SCN1A a SCN11A. De estos, se han reportado mutaciones en los genes SCN1A, SCN2A y SCN3A, los cuales están ampliamente expresados en el cerebro humano. Estas mutaciones se han asociado con mayor riesgo de padecer epilepsia en algunos estudios, así como resistencia a la medicación antiepiléptica en grado variable [85].

Varios estudios han sugerido que la epilepsia generalizada combinada con las convulsiones febriles corresponde al tipo de crisis epilépticas más frecuentes en miembros de familias con mutación del *SCN1A* [86–88]. Sin embargo, los mecanismos moleculares no son del todo claros. Una posible explicación es que la excitabilidad neuronal es un parámetro estrechamente regulado y que las alteraciones en la expresión o función de un canal pueden conducir a cambios compensatorios en otros canales iónicos. Varios cientos de mutaciones *de novo* del gen *SCN1A* ya han sido identificadas, principalmente en niños con una forma especialmente severa de epilepsia y la epilepsia mioclónica severa de la infancia o SMEI [87,89]. Entre estas mutaciones, hay evidencia fuerte que señala que el SNP IVS5N+5 es funcionalmente importante, porque tiene influencia sobre la expresión relativa de los productos de *splicing* alternativo [90]. El exón neonatal está preferencialmente pero no exclusivamente expresado durante los periodos del desarrollo temprano, y de acuerdo a algunos estudios, regulado al alta después de las convulsiones [90,91]. Esta mutación puede inducir las alteraciones de desbalance entre excitabilidad e inhibición a nivel molecular, celular y sistémico [92].

Un meta-análisis que incluyó un total de 6 estudios con 2.719 casos y 2.317 controles encontró una asociación significativa entre el polimorfismo *SCN1A* IVS5-91 G>A y la presencia de crisis febriles (A vs. G: OR=1.498, 95%CI=1.138-1.972; AA vs. GG: OR=2.292, 95%CI=1.620-3.243; AG vs. GG: OR=1.414, 95%CI=1.010-1.978; modelo

recesivo: OR=1.747, 95%CI=1.119-2.728 y modelo dominante: OR=1.730, 95%CI=1.259-2.376) [92].

De la misma forma, un estudio de serie de casos realizado en pacientes colombianos encontró una asociación entre diferentes mutaciones del gen SCN1A y epilepsia generalizada con crisis febriles [93].

En el año 2008 se documentó la primera asociación entre el polimorfismo IVS5-91 G > A del gen SCN1A y la presencia de EFR en un estudio realizado en 228 pacientes epilépticos japoneses. La frecuencia del genotipo AA fue significativamente más alta en pacientes resistentes a CBZ (OR 2,7 CI95% 1,1 – 7,1) [15].

A partir de entonces fueron realizados varios estudios para evaluar la asociación entre el polimorfismo IVS5-91 G > A y la EFR, los cuales encontraron resultados contradictorios [18,58,94,95]. Un meta-análisis publicado en el año 2013 en pacientes con EFR de pacientes de Hong Kong y Malasia con EFR no encontró una asociación significativa entre este polimorfismo y la falta de respuesta al tratamiento antiepiléptico [95].

Sin embargo, un estudio de casos y controles publicado recientemente, realizado en 400 pacientes griegos (200 de ellos con EFR) que empleó los criterios de la ILAE para definir EFR encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo IVS5-91 rs3812718 G>A del gen SCN1A y la falta de respuesta a la medicación antiepiléptica para la presencia del genotipo A/A vs. G/G (aOR = 32.43, 95% CI: 2.68–272.73, $p = 0.006$) y AA vs. A/G (aOR = 5.07, 95% CI: 1.05–24.40, $p = 0.043$) respectivamente [16].

A la fecha no se han publicado estudios realizados en pacientes colombianos sobre una posible asociación entre variantes del gen SCN1A y EFR. La plausibilidad biológica antes mencionada, y la falta de estudios concluyentes sobre una posible asociación entre el polimorfismo IVS5-91 rs3812718 G>A y la EFR, motivaron la evaluación de esta variante genética en los pacientes del presente estudio.

Adicionalmente, el polimorfismo IVS7-32A>G (rs2304016) del gen SCN2A que codifica la subunidad α_2 de los canales de sodio neuronales se ha visto asociado con resistencia a los AED en general, incluyendo aquellos que actúan sobre los canales de sodio (OR = 2,1; 95%CI: 1,2 – 3,7, P = 0.007) [96]. Sin embargo, esta asociación no pudo ser confirmada por el meta-análisis de Haerian et al. publicado cinco años más tarde [95].

Se ha especulado que al igual que ocurre con el polimorfismo C3435T del gen ABCB1, el efecto de factores de confusión como la polifarmacia, con el subsecuente riesgo de interacciones medicamentosas y la etnia, entre muchas variables de confusión adicionales, puede haber contribuido a las discrepancias en los resultados [3,95].

Aparte del canal de sodio dependiente de voltaje, se han analizado otras “dianas” de la acción antiepiléptica como el receptor GABA_A. La alteración en la expresión de subtipos este receptor se ha visto asociada con epilepsia resistente a benzodiazepinas [97]. La sensibilidad reducida del receptor GABA_A a fármacos que se unen al sitio 1 del receptor de benzodiazepinas ha sido reportada en el modelo de epilepsia por pilocarpina [98], y otros dos estudios señalaron cambios en los subtipos del receptor GABA_A en tejido cerebral resecado de pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal [99,100].

Un estudio realizado en pacientes con EFR del norte de la India encontró que el polimorfismo IVS11+15 A>G del gen GABRA1 estuvo asociado con farmacoresistencia en el modelo homocigoto (genotipo GG): (P = 0,031; OR = 1,84; 95%CI = 1,05 – 3,23) y alélico (G): (P = 0,020; OR = 1,43; 95%CI = 1,05 – 1,95) [101].

A la fecha, no es claro si las variantes genéticas mencionadas resultan en disminución de la sensibilidad del receptor a los AED. La principal debilidad de la hipótesis del “blanco” es la presunción de un conocimiento definitivo sobre los mecanismos de acción de los AED, algunos de los cuales no se han comprendido del todo. Así mismo, esta hipótesis no apoya la observación de que los pacientes con epilepsia refractaria frecuentemente tienen resistencia a múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, aunque no se puede descartar que la alteración en los “blancos” farmacológicos pueda jugar un papel contribuyente [3,27,102].

1.3.3 Alteración de las enzimas del Citocromo P450 y otras enzimas metabólicas, y su relación con la respuesta al tratamiento antiepiléptico

En humanos el metabolismo de la mayoría de los AED es mediado por la familia del Citocromo P450 (CYP). Algunos CYPs tienen variantes genéticas que codifican isoformas con actividad variable, las cuales a su vez pueden afectar la concentración sérica del antiepiléptico, o alterar el flujo a través de las diferentes vías metabólicas, con el riesgo subsecuente de toxicidad por el medicamento [3].

Así mismo algunos estudios han implicado la actividad metabólica variable combinada con alteraciones en los transportadores de eflujo, como una posible causa de la falta de respuesta a tratamiento antiepiléptico. Kerb et al. reportó en un estudio clínico conducido en 96 voluntarios sanos turcos que el análisis combinado de los genotipos de *CYP2C9* y *MDR1* tiene mayor valor predictivo para las concentraciones plasmáticas de PHT que el análisis de *CYP2C9* solamente [103]. Por otra parte, Simon et al. encontraron que los niveles intestinales de expresión de GP tuvieron una débil asociación con bajas concentraciones plasmáticas de CBZ, y que los niveles de expresión de otro transportador de eflujo conocido como MRP2 estuvieron débilmente relacionados con las dosis de CBZ en 29 pacientes epilépticos [104]. Sin embargo, ninguno de los dos estudios tuvo como objetivo la evaluación de la respuesta al tratamiento antiepiléptico.

Por otra parte, hay evidencia establecida, de buena calidad, sobre el efecto de las variantes de *CYP2C9* y *CYP2C19* que pueden conducir a diferencias significativas en la concentración sérica de los AED [3,105]. La enzima *CYP2C9* representa cerca del 90% del metabolismo de la PHT, de tal forma que los polimorfismos en *CYP2C9* son un determinante importante en la tasa metabólica de este fármaco. Los individuos portadores de alelos de *CYP2C9* que codifican variantes enzimáticas (alozimas) con actividad reducida metabolizan la PHT a una tasa considerablemente más lenta en comparación a los individuos homocigotos para el alelo *wild-type* (*CYP2C9**1; rs1057910(A)), y por lo tanto tienen mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad dependiente de la concentración plasmática. Dentro de estos polimorfismos, *CYP2C9**2 (rs1799853) y *CYP2C9**3 (rs1057910(C)) son los mejor estudiados [14]. Las dosis de

mantenimiento de PHT deben ser reducidas en un 23 a un 38% en individuos heterocigotos con un alelo de función reducida, y en un 31% a un 52% en portadores de dos alelos de CYP2C9 de función disminuida con respecto a los individuos homocigotos para CYP2C9*1 [105].

Se ha documentado que la presencia de estos alelos es variable y depende de la población considerada, llegando a ser hasta del 29% en población europea para el caso del CYP2C9*2, y del 21% para el CYP2C9*3 en la misma población [106]. Estos datos indican que la genotipificación previa al inicio de la terapia podría ser beneficiosa para pacientes que reciben PHT y otros fármacos que emplean esta misma vía metabólica (p. ej. warfarina), pero aún es necesario demostrar si esta estrategia es costo-efectiva en todas las poblaciones, incluida la colombiana, por lo que el monitoreo de síntomas y signos clínicos de toxicidad junto con los niveles séricos sigue siendo la aproximación estándar [3].

Por otra parte, un *genome-wide association study* (GWAS) de casos de pacientes con reacciones adversas cutáneas severas a la PHT y 412 controles de Taiwán descubrieron una agrupación de 16 SNPs en los genes *CYP2C* en 10q23.33 que alcanzaron significancia estadística. La secuenciación directa de *CYP2C9* señaló que la mutación con cambio de sentido rs1057910 (*CYP2C9*3*) estaba asociada significativamente con reacciones adversas cutáneas severas [107].

Para otras enzimas metabólicas y su relación con la respuesta al tratamiento antiepiléptico existen pocos datos, la mayoría de ellos preliminares, que se presentan a continuación.

Estudios que han evaluado la asociación entre los genotipos de CYP2C19 y la farmacocinética de clobazam y el N-desmetilclobazam (N-clobazam), un metabolito activo del clobazam, han encontrado que algunos polimorfismos se han asociado con las concentraciones séricas del N-clobazam y la eficacia clínica. Estos estudios se han conducido en poblaciones asiáticas y no han sido replicados ampliamente [108–111].

La influencia genética en el metabolismo del PNB también parece estar relacionada mayormente con polimorfismos de *CYP2C19*, con diferencias étnicas en el perfil de tolerabilidad del PNB [112]. Sin embargo, no hay evidencia que la genotipificación mejore

los desenlaces de la terapia con PNB en comparación a la observación clínica y el monitoreo de concentraciones séricas [3].

El VPA está sujeto a vías metabólicas oxidativas y no oxidativas complejas. La mayoría del fármaco es eliminado como conjugados de glucurónido. La beta-oxidación mitocondrial que produce metabolitos no saturados es la segunda vía metabólica principal. Cerca del 15 a 20% de la dosis de VPA es metabolizado por enzimas del CYP, resultando en la formación de 4-ene-VPA y sus metabolitos hidroxí. La principal enzima para hidroxilación y desaturación a 4-ene-VPA es CYP2C9, con pequeñas contribuciones de CYP2A6 y CYP2B6 [113]. Sin embargo no se ha documentado la asociación entre alguna variante genética de las enzimas anteriormente mencionadas y la respuesta terapéutica al VPA [3].

La lamotrigina es eliminada casi enteramente por glucuronidación. Un estudio farmacocinético previo encontró que en siete individuos con síndrome de Gilbert (hiperbilirrubinemia no conjugada debido a una deficiencia determinada genéticamente en la uridina difosfato glucuronosiltransferasa, UGT) el aclaramiento de la lamotrigina fue más bajo que en los controles sanos [114]. Sin embargo, el impacto de esta variante genética en la respuesta al tratamiento es desconocido [3].

La zonisamida es eliminada por vía renal como el metabolito 2-sulfamoilacetil-fenol (SMAP)-glucurónido (50%), como zonisamida sin cambios (35%) y como N-acetil zonisamida (15%). Se desconoce si estos metabolitos tienen actividad biológica o carecen de ella. Los datos in vitro mostraron que la formación de SMAP es catalizada principalmente por CYP3A4 y en menor magnitud por CYP3A5 y CYP2C19 [115]. Okada et al. encontraron que los genotipos de CYP2C19 pueden influenciar la farmacocinética de la zonisamida, con un rol en el desarrollo de algunas reacciones adversas en pacientes japoneses con epilepsia [116]. Sin embargo, estos hallazgos necesitan ser replicados en otros estudios [3].

La CBZ es ampliamente metabolizada en el hígado, con menos del 5% de una dosis oral excretada sin cambios por la orina [117]. La CBZ es metabolizada predominantemente a

CBZ-10,11 epóxido por las enzimas CYP3A. La principal enzima implicada en su metabolismo, CYP3A4, tiene un alto número de polimorfismos conocidos, aunque la mayoría tienen baja frecuencia y no reflejan variabilidad interindividual significativa en el efecto fenotípico in vivo [118]. CBZ-10,11 epóxido y CBZ-10,11 trans-diol son los metabolitos primarios en la orina ($\leq 60\%$) [119]. Muchas enzimas del CYP están implicadas en la formación de metabolitos de CBZ pero hasta ahora no se ha demostrado contribución alguna de los genotipos a la farmacocinética de la CBZ [120]. SNPs del gen de la epóxido hidrolasa mitocondrial (EPHX1) han demostrado que afectan la farmacocinética de la CBZ en pacientes chinos con epilepsia y en pacientes epilépticos de Kosovo con origen albanés [121,122].

Existen algunos estudios adicionales que requieren replicación. La retigabina es metabolizada por N-glucuronidación y N-acetilación. Sin embargo, su aclaramiento no parece verse afectado en el síndrome de Gilbert ni por polimorfismos comunes del gen de la N-acetil-transferasa de tipo 2 (NAT-2) [123]. Un estudio en pacientes epilépticos chinos Han encontró una asociación entre polimorfismos genéticos de SCN1A, ABCC2 y UGT2B7 y las dosis de mantenimiento de oxcarbazepina [124]. Finalmente, la variante rs2606345 que resulta en una menor expresión del CYP1A1 se ha visto asociada con una menor respuesta a los AED de primera línea en mujeres de la India con epilepsia [125,126].

1.4 Genes y grupos de genes asociados con la farmacocinética y farmacodinamia de las principales alternativas farmacológicas para el manejo y tratamiento de la epilepsia

A continuación, se presentan los aspectos farmacogenéticos más importantes de las vías farmacocinética y farmacodinámica de la PHT, CBZ, y VPA, ya que estos fueron los AED más frecuentemente empleados por los pacientes del estudio.

1.4.1 Fenitoína

La fenitoína (PHT) es uno de los AED más ampliamente prescritos en los Estados Unidos y en el mundo (aproximadamente el 52% de las prescripciones de AED en comparación al 19% para VPA, 11% para CBZ y 7% para PNB [127]. Tiene una ventana terapéutica

estrecha y variabilidad interindividual amplia en su eliminación (la cual depende fundamentalmente del metabolismo hepático), por lo que el monitoreo de concentraciones plasmáticas frecuentemente es necesario. Los efectos adversos de la PHT van de los leves (p. ej. hiperplasia gingival) a los severos que comprometen la vida (p. ej. SSJ/NET) y teratogénicos (p. ej. defectos de nacimiento) [9].

1.4.1.1 Farmacocinética de la PHT

La PHT es metabolizada primariamente al compuesto inactivo hidroxifenitoína 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH) [128]. Hasta el 90% de la PHT es metabolizada a p-HPPH y posteriormente glucuronizada y excretada en la orina. La conversión preferencial por la isoenzima CYP2C9 conlleva a una formación mucho más alta del isómero S de la p-HPPH por una relación de hasta 40:1 [129]. De esta manera, se ha postulado que las relaciones relativas de los estereoisómeros pueden ser usadas para fenotipificar variantes genómicas de CYP2C9 y CYP2C19 [9].

Se piensa que la formación de p-HPPH procede a través de un intermediario reactivo arenóxido [130], y la "hipótesis del arenóxido" ha sido el mecanismo prevalente citado por la mayoría de los autores que reportan casos de reacciones de hipersensibilidad a la PHT, SSJ/NET, hepatotoxicidad y otras formas de toxicidad idiosincrática. El arenóxido puede ser convertido también a PHT dihidrodiol a través de la epóxido hidrolasa (EPHX1) y diferentes isoenzimas del CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, CYP2A6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) [132]. El metabolito dihidrodiol puede ser convertido al catecol y posteriormente a PHT metilcatecol por acción de la catecol-o-metiltransferasa (COMT), compuesto que es finalmente eliminado en la orina [9].

La hidroxifenitoína puede ser convertida a la forma catecol, por varias enzimas del CYP. Se ha encontrado que CYP2C19 es el catalizador más efectivo para la formación de este compuesto, aunque CYP2C9 y CYP3A4 podrían ser responsables para la mayoría de la biotransformación debido a su predominancia relativa en el hígado [132,133]. *In vitro* se ha demostrado que CYP3A5, CYP3A7, CYP2D6 y CYP2B6 también catalizan en cierta medida la formación del catecol [132,133]. Se ha reportado además que CYP2C18 se

expresa en la piel y cataliza los pasos de hidroxilación primarios y secundarios que pueden ser de importancia para la generación de reacciones adversas cutáneas [134].

La hidroxifenitoína es glucuronizada por las UGTs, específicamente UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 y UGT1A9. Se ha propuesto que esta glucuronidación evita la conversión mediada por peroxidasa de la hidroxifenitoína a un metabolito tóxico reactivo que puede oxidar proteínas, lípidos y ADN [135]. La glucuronidación de p-HPPH es estereoselectiva con UGT1A1 glucuronizando el isómero S preferencialmente y UGT1A9 y UGT2B15 actuando sobre el isómero R [136].

Las reacciones adversas a la PHT y a muchos medicamentos se pueden clasificar en dos categorías grandes: toxicidades dependientes de la dosis (o concentración dependientes), también llamadas reacciones adversas a medicamentos (RAM) de tipo A y reacciones de hipersensibilidad que son idiosincráticas por naturaleza o de tipo B según la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson [137]. Las RAM dependientes de un aumento en la concentración plasmática por encima del rango terapéutico están asociadas con alteración de la para hidroxilación lo cual lleva a acumulación excesiva de la PHT. Con respecto a las RAM de tipo B hay todavía algún debate sobre que formas del fármaco y sus metabolitos están más frecuentemente implicados en generar reacciones de hipersensibilidad [138]. Se ha demostrado que PHT y p-HPPH forman aductos con una variedad de enzimas endógenas [134]. Adicionalmente, se ha documentado la presencia de anticuerpos que reconocen CYP3A4, la sintasa de prostaglandina I₂ – prostaciclina (PTGIS) y la tromboxano A₂ sintasa 1 (TBXAS1) en el suero de pacientes con hipersensibilidad [9].

1.4.1.2 Farmacodinamia de la PHT

Los “blancos” de la PHT son los canales de sodio operados por voltaje en el cerebro [14]. Los canales de sodio operados por voltaje son complejos heteroméricos que consisten en una subunidad alfa glicosilada grande (aproximadamente 260 kD) y 2 subunidades beta más pequeñas (33-39 kD). Los canales de sodio operados por voltaje son codificados por la familia de genes SCN, cuyos integrantes se expresan en el corazón y el músculo esquelético, así como en el sistema nervioso central y periférico [139]. Los genes SCN1A, SCN2A y SCN3A codifican para las subunidades alfa expresadas en el

cerebro. Las mutaciones en el SCN1A están asociadas con epilepsia, más de 500 variantes han sido reportadas, incluyendo aquellas asociadas con el síndrome de Dravet también conocido como epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI) [89]. Variantes asociadas a epilepsia también han sido reportadas en SCN2A, pero pocas variantes en SCN3A han sido documentadas [140].

La PHT se une al canal SCN2A preferencialmente en la formación abierta [141]. Se piensa que PHT bloquea muy poco los canales de sodio a tasas bajas de descarga permitiendo la actividad cerebral normal, pero suprime las descargas repetitivas de alta frecuencia características de las convulsiones [141,142]. Por lo tanto, las variantes en los canales de sodio podrían impactar la eficacia de la PHT [9].

1.4.2 Carbamazepina

La carbamazepina (CBZ), una dibenzapina, es un compuesto tricíclico usado en el tratamiento de la epilepsia, neuralgia del trigémino y desórdenes psiquiátricos como el trastorno afectivo bipolar [143]. Al igual que la PHT, puede generar reacciones adversas dermatológicas serias como el SJS/NET y el síndrome DRESS [144,145]. Otros tipos de reacciones de hipersensibilidad también están asociados con la CBZ incluyendo erupción cutánea leve, fiebre, eosinofilia y reacciones cruzadas con otros anticonvulsivantes [14]. Hasta el 80% de los pacientes que tienen una reacción adversa idiopática a la CBZ tendrán RAM a otros anticonvulsivantes, lo cual restringe las opciones de tratamiento [146]. Además de los eventos adversos, la falta de eficacia también puede ser un problema, pues como se ha mencionado, hasta un 30% de los pacientes padecerá EFR [3,27]. Los mecanismos por los cuales ocurren estos eventos no están completamente claros, aunque varios farmacogenes candidatos se han asociado con la respuesta terapéutica a la CBZ. Los métodos actuales para individualizar el tratamiento incluyen el monitoreo de concentraciones plasmáticas del fármaco parental y/o sus metabolitos, con el ajuste de dosis subsecuente. Sin embargo, esta aproximación no está exenta del riesgo de eventos adversos al tratamiento [9]. La capacidad de identificar pacientes que se beneficiarán de la CBZ sin sufrir eventos adversos y definir la dosis antes del tratamiento sería una herramienta clínica altamente valiosa [9]. A continuación, se

presenta una breve revisión sobre los aspectos farmacogenéticos de la CBZ que determinan su farmacocinética y su farmacodinamia.

1.4.2.1 Farmacocinética de la CBZ

La CBZ es casi completamente metabolizada en el hígado y solamente un 5% del fármaco es excretado sin cambios por la orina [147]. La vía metabólica principal es la conversión a CBZ-E, reacción catalizada primariamente por Citocromo P450 (CYP) 3A4 y de manera secundaria por CYP2C8 y CYP3A5 [120,148]. Vías metabólicas menores incluyen la hidroxilación del anillo para formar 2-hidroxi-CBZ (2-OH-CBZ) y 3-hidroxi-CBZ (3-OH-CBZ). La formación de cada uno probablemente ocurre a través de un intermediario epóxido (intermediario arenóxido), con CYP2B6 y CYP3A4 como las enzimas más importantes en la formación de 3-OH-CBZ, y diferentes CYPs implicados en la formación de 2-OH-CBZ [120].

El metabolismo subsecuente de 2-OH CBZ y 3-OH CBZ por la isoenzima CYP3A4 representa dos vías de bioactivación potenciales distintas. La oxidación secundaria de 2-OH CBZ dependiente de CYP3A4 genera la formación de metabolitos tiol reactivos a través de un intermediario iminoquinona [120], mientras que la oxidación de la 3-OH CBZ conlleva la formación de metabolitos reactivos capaces de inactivar el CYP3A4 y formar aductos covalentes [119,120]. La 3-OH CBZ y en menor grado la 2-OH CBZ y la CBZ, pueden ser metabolizadas por la mieloperoxidasa generando radicales libres [149]. Esta reacción libera especies reactivas del oxígeno y puede conducir a la formación de aductos de proteínas. La unión covalente y la formación de aductos ha sido observada también para la PHT, y es considerada un paso necesario en la patogénesis de reacciones adversas idiosincráticas a este tipo de compuestos [149].

La CBZ estimula la regulación transcripcional a la alta de genes implicados en su propio metabolismo (autoinducción), con inducción de CYP3A4 y CYP2B6, vía NR1I2 (PXR) y NR1I3 (CAR) [150–152]. Así mismo se han documentado diferentes interacciones fármaco-fármaco mediadas por CYP3A4 y CYP2B6 que pueden complicar el uso de la CBZ en pacientes polimedicados [153,154].

Algunos estudios han sugerido que la glucuronidación no es relevante en el metabolismo de la CBZ y la CBZ-E [147], aunque algunos estudios sugieren participación de la enzima UGT2B7 [155,156].

El transporte variable de la CBZ, particularmente a través de la BHE, puede ser responsable de la variabilidad en la respuesta a este medicamento. La salida incrementada del fármaco del cerebro ha sido propuesta como un mecanismo de fármaco-resistencia, teniendo a la GP (codificada por el gen ABCB1) como la presunta responsable [157].

Estudios en ratas han sugerido que la CBZ es sustrato de la GP [33]. Sin embargo, ensayos *in vitro* y trabajos en ratones no evidenciaron que la CBZ fuera transportada por esta glicoproteína [34,158]. Otros autores han confirmado que la CBZ no es transportada por la GP aunque ésta si transporta a la CBZ-E [159]. Se ha demostrado además que RALBP1, también conocido como RLIP76, transporta la CBZ y puede estar implicado en casos de fármaco – resistencia [160]. Evidencia adicional implica al gen ABCC2 como un farmacogén potencial para CBZ [161], sin embargo estudios realizados en líneas celulares mostraron que ABCC1, ABCC2 y ABCC5 no transportan la CBZ *in vitro* [34].

1.4.2.2 Farmacodinamia de la CBZ

En la actualidad el mecanismo de acción de la CBZ en humanos no está completamente entendido. Se ha propuesto a través de los estudios animales que este fármaco trabaja reduciendo las respuestas poli sinápticas y bloqueando la potenciación post tetánica. También se ha demostrado que reduce el dolor causado por la estimulación del nervio infraorbitario en gatos y en ratas. Otro grupo de hallazgos fue la reducción del potencial de acción en el *núcleo ventralis* del tálamo y depresión del reflejo lingual mandibular. Esta reducción del potencial de acción ocurre por la unión de la CBZ a los canales de sodio dependientes de voltaje e inhibiendo la generación de potenciales de acción rápidos. Este efecto se incrementa con un mayor aumento de la tasas de descarga neuronales [162].

1.4.3 Ácido valproico

El ácido valproico (VPA) es un ácido graso de cadena corta derivado del compuesto natural conocido como ácido valérico. VPA es usado en el tratamiento la epilepsia y las crisis epilépticas, así como en migraña, trastorno afectivo bipolar, trastornos de ansiedad y otros desórdenes psiquiátricos [163]. En la última década se ha explorado su uso como un agente adyuvante en cáncer, terapia contra el VIH, y enfermedades neurodegenerativas debido a su acción como inhibidor de la enzima histona deacetilasa [164,165].

El VPA está disponible en diferentes formas farmacéuticas incluyendo presentaciones para administración oral, rectal y parenteral [166]. Es ampliamente utilizado en pacientes pediátricos por sus múltiples mecanismos de acción y aceptable perfil de seguridad [166]. Los requerimientos de dosis para el VPA son altamente variables, pues se han documentado diferencias en la media de la dosis de hasta 10 veces en pacientes adultos, y las interacciones con otros fármacos son comunes [166].

El medicamento tiene una etiqueta de “caja negra” (*black box warning*) para RAM serias que comprometen la vida incluyendo hepatotoxicidad [167,168], teratogenicidad [169], y pancreatitis [170]. En comparación a los adultos, los niños parecen estar en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad seria por el medicamento. Una evaluación de tres estudios retrospectivos de hepatotoxicidad asociada al VPA en los Estados Unidos encontró que la edad menor a dos años, la polifarmacia con AED inductores del metabolismo, el retraso en el desarrollo y desórdenes metabólicos coincidentes eran factores de riesgo importantes para esta RAM [171]. Aunque la hepatotoxicidad por VPA puede ocurrir a cualquier edad, el riesgo de daño hepático fatal es más alto (aproximadamente 1 en 600) en niños menores de dos años que reciben otros AED de forma concomitante. La hiperamonemia también se ha documentado como una RAM del VPA, aunque ésta usualmente se resuelve con la suspensión del medicamento y el tratamiento con carnitina [172,173]. Por esta razón, a FDA aconseja no emplear el VPA en pacientes con desórdenes conocidos del ciclo de la urea [174].

1.4.3.1 Farmacocinética del VPA

El VPA (VPA) está altamente unido a las proteínas plasmáticas (87 – 95%) lo cual resulta en un bajo aclaramiento renal (6 – 20 ml/kg/h). Hay por lo menos tres rutas metabólicas en humanos: glucuronidación, beta oxidación en la mitocondria (ambas consideradas vías principales que metabolizan el 50% y 40% de la dosis respectivamente, y la oxidación mediada por citocromo P450 (CYP), considerada una vía menor (10% del metabolismo) [175,176].

El glucurónido de valproato es el metabolito principal del VPA (aproximadamente 30 a 50%). Estudios in vitro de los microsomas hepáticos humanos y proteínas recombinantes purificadas han reportado glucuronidación del VPA por UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 y UGT2B15 [176]. Existe controversia sobre el papel del UGT2B15 en el metabolismo del VPA y no existe evidencia in vitro de que este fármaco sea metabolizado por UGT1A1 [176,177].

El VPA es un ácido graso y puede ser metabolizado por vías endógenas en la mitocondria. Se ha descrito que muchos de los metabolitos derivados de esta vía pueden ser hepatotóxicos [9].

El VPA cruza la membrana de la mitocondria hepática en un proceso facilitado por la carnitina. Dentro de la mitocondria, el primer paso de oxidación es la formación de valproil-CoA (VPA-CoA) catalizada por la sintasa de AcilCoA de cadena media (codificada por los genes ACSM1-5) [178]. El VPA-CoA es convertido entonces a 2-propil-valproil-CoA (2-ene-VPA-CoA) a través de la Acil-CoA deshidrogenasa, 2-metil de cadena ramificada (ACADSB) [175]. También se ha reportado que la isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD) cataliza este paso metabólico [179]. El VPA-CoA también es convertido en VPA-desfosfo-CoA, aunque la fosfatasa exacta que media esta reacción aún no ha sido identificada [180]. El 2-ene-VPA-CoA es posteriormente convertido a 3-hidroxi-valproil-VPA (3-OH-VPA-CoA) por una enoil-CoA hidratasa, crotonasa (ECSH1) y después el 3-OH-VPA-CoA es metabolizado a 3-ceto-valproil-CoA (3-oxo-VPA-CoA) mediante la acción de la 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa (HSD17B10) [178,181]. Todavía no es claro si la beta-oxidación del VPA se completa en la mitocondria. Sin embargo, varios metabolitos terminales de la beta oxidación han sido

caracterizados, incluyendo el 3-oxo-VPAa través de la hidrólisis lenta por una acil-CoA tioesterasa desconocida para producir 3-oxo-VPA más CoA-SH y otra vía que implica el clivaje tiolítico del 3-oxo-VPA por una de las tiolasas mitocondriales (3-ceto-valproil-CoA tiolasas, HADH) para generar propionil-CoA (C3-CoA) y pentanoil-CoA (C5-CoA) [182].

La comprensión actual de la bioactivación del VPA implica la entrada del 4-ene-VPA en la mitocondria, la formación del éster de 4-ene-VPA con la ayuda de ACADSB y la beta-oxidación subsecuente para formar el éster 2,4-dieno-VPA-CoA reactivo [183,184].

Un metabolito resultante de la beta oxidación que es el 2,4-diene-VPA-S-CoA se conjuga con glutatión para formar los conjugados tiol. Estos metabolitos químicamente reactivos generados del 4-ene-VPA tienen el potencial de agotar los depósitos mitocondriales de glutatión, y formar conjugados con CoA, inhibiendo a su vez las enzimas implicadas en la beta-oxidación. La identificación de los conjugados de N-acetylcysteine (E)-2,4-dieno-VPA en orina humana demostró que los conjugados tiol reactivos del VPA surgen primariamente de la biotransformación del (E)-2,4-dieno VPA en humanos [185–187].

El CYP2C9 y el CYP2A6 son las enzimas predominantes en la oxidación mediada por CYP del VPA. Se ha demostrado que el CYP2B6 forma metabolitos in vitro, pero estudios en microsomas hepáticos humanos han concluido que no tiene un rol importante [113,188]. El metabolito principal de estos CYPs es el 4-ene-VPA, junto con el 4-OH-VPA y el 5-OH-VPA, siendo los dos últimos metabolitos inactivos [113,188,189]. El CYP2A6 también contribuye parcialmente a la formación de 3-OH-VPA [113]. La terapia en combinación con 5-azacitidina (5-AZA) que es un inhibidor de la DNA metiltransferasa y VPA en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (MDS) demostró que los portadores de la variante CYP2C19, CYP2C19*2 requerían dosis más altas de VPA para alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas, indicando que esta enzima también está implicada en el metabolismo del VPA [190].

Existe controversia sobre si el VPA es o no un sustrato de la GP y de otros transportadores expresados en la BHE [191]. Sin embargo, se ha propuesto la hipótesis que la expresión de transportadores de eflujo en la BHE pueden reducir la concentración de VPA en el foco epiléptico, contribuyendo la epilepsia resistente al VPA [9]. De esta

forma, se ha demostrado que algunos polimorfismos del gen ABCB1 se han asociado con EFR en una población de chinos Han que recibía VPA [192].

1.4.3.2 Farmacodinamia del VPA

Como se ha mencionado anteriormente, el VPA es un antiepiléptico con múltiples mecanismos de acción: actúa sobre los niveles de GABA en el cerebro, bloquea canales iónicos operados por voltaje y también actúa como un inhibidor de la HDAC [9].

El deterioro de la actividad inhibitoria gabaérgica puede inducir convulsiones, haciendo que el control de esta vía se una “blanco” de acción común para muchos AED. El GABA es formado a partir del alfa-cetoglutarato durante el ciclo TCA y posteriormente metabolizado a succinato semialdehído (SSA) por la GABA transaminasa (ABAT) y después a succinato por la succinato semialdehído deshidrogenasa (ALDH5A1). El alfa-cetoglutarato también puede ser convertido a succinil-CoA mediante la acción de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (OGDH), desviando así la formación de GABA. Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el VPA inhibe la ABAT y la ALDH5A1, las cuales están implicadas en la vía de degradación del GABA [193]. Un estudio *in vitro* también mostró que la OGDH era inhibida por el VPA a altas concentraciones [193].

Fuera de la elevación de los niveles de GABA, el VPA también puede tener actividad antiepiléptica reduciendo la descarga de alta frecuencia de neuronas bloqueando los canales de sodio, potasio y calcio dependientes de voltaje, incluyendo aquellos codificados por CACNA1C, CACNA1D, CACNA1N, and CACNA1F y la familia de genes SCN [193,194]. Sin embargo, aún es controversia si el VPA incrementa o disminuye la conductancia de los canales de potasio [163,193,195].

Por otra parte, se ha demostrado que el VPA es un inhibidor de la histona deacetilasa 1 (HDAC1) así como de otras HDACs, que potencialmente incrementan la expresión de genes implicados en la apoptosis y en la acción antitumoral, por lo que se ha propuesto que el VPA tiene potencial como fármaco antineoplásico [196–198].

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Explorar posibles determinantes genéticos de respuesta al tratamiento anticonvulsivante en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar los grupos de genes asociados con la farmacocinética y la farmacodinamia de las principales alternativas farmacológicas para el manejo y tratamiento de la epilepsia.
- Identificar, en los pacientes, polimorfismos presentes en los genes identificados y determinar las frecuencias alélicas respectivas.
- Evidenciar si existe asociación entre los polimorfismos y haplotipos encontrados, descritos en la literatura, y la respuesta terapéutica, y reacciones adversas a la medicación antiepiléptica.

3. Métodos

3.1 Tipo de estudio

Estudio clínico observacional analítico, prospectivo, de cohorte.

3.2 Universo y muestra

El universo de muestra correspondió a los pacientes que acudieron a la consulta de Neurología de la Fundación Liga Central Contra la Epilepsia (LCCE) o que fueron hospitalizados o atendidos por el servicio de Neurología en la red MEDERI, dentro de los hospitales Barrios Unidos y Hospital Universitario Mayor (HUM), durante los años 2012 a 2014, con diagnóstico establecido de epilepsia y que se encontraran en tratamiento actual con uno o varios AED.

Cada paciente que aceptó participar voluntariamente en el estudio diligenció y firmó un consentimiento informado diseñado para tal fin. Así mismo, se diligenció un formato de recolección de información basado en la historia clínica de cada paciente [Anexo A].

3.3 Muestreo

Este fue un estudio exploratorio en el que se buscó la existencia de una posible asociación entre algunos determinantes genéticos y la respuesta al tratamiento antiepiléptico en pacientes afectados de esta enfermedad.

Para tal fin fueron evaluados cuatro polimorfismos en tres farmacogenes críticos en el transporte, la farmacocinética y la farmacodinamia de varios AED que fueron seleccionados después de una revisión exhaustiva de la literatura. Los genes y los polimorfismos evaluados se detallan en la tabla 3-1.

Tabla 3-1. Genes y polimorfismos genéticos evaluados en el estudio

Gen	Polimorfismo evaluado
CYP2C9	CYP2C9*2 (rs1799853)
	CYP2C9*3 (rs1057910)
ABCB1 (MDR1)	C3435T (rs1045642)
SCN1A	IVS5-91 G>A (rs3812718)

El tamaño de la muestra fue determinado utilizando el paquete estadístico STATCALC de EPI INFO versión 7.0 teniendo en cuenta la frecuencia del alelo C del gen *ABCB1* en pacientes con epilepsia farmacorresistente, la cual se ha estimado que es del 51% en la revisión sistemática y meta-análisis de Haerian 2010, que incluyó a 6.755 pacientes con esta condición. Teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, una precisión del 15%, y una proporción aproximada del parámetro a medir (proporción del alelo C en pacientes farmacorresistentes del 51%) se obtuvo un tamaño de muestra de 76 pacientes.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión

- Deseo voluntario de participar.
- Residencia en Colombia.
- Diagnóstico establecido de epilepsia.
- Uso de medicación antiepiléptica al momento de la inclusión en el estudio.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Diagnósticos de insuficiencia hepática y/o insuficiencia renal moderada a severa consignados en la historia clínica.
- Compromiso de la función hepática (aminotransferasas séricas $\geq 1,5$ veces el límite superior normal).
- Compromiso de la función renal (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl).
- Pacientes gestantes.
- Falta de adherencia al tratamiento documentada por la escala de Morisky-Green [199].

3.5 Criterios para definir el fenotipo de respuesta terapéutica de los pacientes

Los pacientes fueron evaluados de manera prospectiva, después de la inclusión, durante tres veces el periodo de tiempo más largo que hubiera estado sin crisis en el último año antes de la nueva intervención o durante 12 meses (el criterio que fuera más prolongado), con el fin de establecer el fenotipo de respuesta al tratamiento antiepiléptico. Dicha evaluación se realizó mediante llamada telefónica mensual y diligenciamiento de un formato de seguimiento para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio [Anexo B].

3.5.1 Criterios para definir a los pacientes como no respondedores

Fallo de dos o más esquemas adecuados de medicación antiepiléptica apropiadamente tolerados y seleccionados (en monoterapia o terapia en combinación) para lograr la ausencia mantenida de crisis epilépticas [10].

3.5.2 Criterios para definir a los pacientes como respondedores

Se consideró que un paciente era respondedor cuando no había tenido crisis durante al menos tres veces el periodo de tiempo más largo que hubiera estado sin crisis en el

último año antes de la nueva intervención o durante 12 meses (el criterio que fuera más prolongado) [10].

3.5.3 Criterios para definir a los pacientes como respondedores parciales

Los pacientes respondedores parciales fueron definidos como aquellos que no cumplían satisfactoriamente con los criterios para ser clasificados como respondedores o no respondedores [10].

3.5.4 Criterios para definir la existencia de una reacción adversa a medicamento (RAM)

La totalidad de historias clínicas de los pacientes que ingresaron al estudio fueron evaluadas en busca de manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio sugestivas de una RAM al tratamiento antiepiléptico [200]. Esta búsqueda fue realizada por el investigador principal del estudio (médico farmacólogo con amplia experiencia en farmacovigilancia). Cuando la información en la historia clínica del paciente era confusa o estaba incompleta se contactó al paciente o al médico tratante con el fin de completar la información faltante.

Los casos fueron validados y analizados posteriormente por el grupo de investigación compuesto por un médico epidemiólogo, dos médicos neurólogos, y dos médicos genetistas clínicos. Cada caso fue analizado de acuerdo a la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo [201] [Anexo C], y cuando hubo algún desacuerdo entre los evaluadores éste se resolvió por consenso. Los casos clasificados como definitivos, probables y posibles fueron evaluados adicionalmente de acuerdo con la prevenibilidad establecida por los criterios de Schumock y Thornton [202] [Anexo D], los criterios DoTS (dosis, tiempo y susceptibilidad) [203] [Anexo E], así como de acuerdo a la intensidad (severidad) mediante la clasificación propuesta por Aronson y Ferner en el año 2005 [204] [Anexo F].

La evaluación de la relación entre cada RAM documentada y el medicamento sospechoso se realizó mediante el análisis de la Dosis Diaria Definida (DDD) para cada medicamento antiepiléptico, según los establecido por la OMS [205].

3.5.5 Criterios para definir la adherencia al tratamiento farmacológico

La evaluación de la adherencia al tratamiento se realizó mediante la escala de Morisky-Green et al. [199], validada en su versión española por Val Jiménez et al. [206] [Anexo G].

3.5.6 Criterios para definir la existencia de posibles interacciones medicamentosas

La evaluación de posibles interacciones medicamentosas que pudieran afectar el fenotipo de respuesta terapéutica de los pacientes y convertirse en una variable de confusión, fueron evaluadas mediante la búsqueda sistemática de todas las interacciones posibles de los medicamentos recibidos por cada paciente en la base de datos Lexicomp® Drug Interactions, versión 1.1 [207].

Solamente fueron evaluadas las interacciones medicamentosas de categoría C, D y X definidas por Lexicomp® de la siguiente manera:

C, Monitoreo de la terapia: los datos demuestran que los agentes especificados pueden interactuar con el otro de forma significativa. Los beneficios del uso concomitante de estos medicamentos usualmente sobrepasan los riesgos. Debe implementarse un plan de monitoreo apropiado para identificar todos los efectos negativos potenciales. Ajustes de dosis de uno o más medicamentos puede ser necesario en una minoría de pacientes [207].

D, Considerar la modificación de la terapia: los datos demuestran que los dos medicamentos pueden interactuar de forma clínicamente significativa. La evaluación específica del paciente debe ser conducida para determinar si los beneficios de la terapia concomitante sobrepasan los riesgos. Deben tomarse acciones específicas con el fin de alcanzar los beneficios y/o minimizar la toxicidad resultante del uso de los agentes. Estas acciones pueden incluir monitoreo agresivo, cambios empíricos de dosis, o escogencia de agentes alternativos [207].

X, evitar la combinación: los datos demuestran que los agentes especificados pueden interactuar el uno con el otro de forma clínicamente significativa. Los riesgos asociados con el uso de estos agentes usualmente sobrepasan los beneficios. Por lo general se considera que la combinación de estos medicamentos está contraindicada [207].

3.6 Criterios para definir el genotipo de los pacientes participantes en el estudio

A continuación, se describe la metodología empleada para encontrar las variantes farmacogenéticas de interés de los pacientes participantes en el estudio que fueron descritas en la tabla 3-1.

3.6.1 Análisis molecular de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP's) de los genes CYP2C9, MDR1 y SCN1A

3.6.1.1 Extracción de ADN

Posterior al diligenciamiento del consentimiento informado, a cada paciente le fue extraída una muestra de 10 ml de sangre periférica en tubos anticoagulados con EDTA. La muestra fue conservada a 4°C hasta el momento de su procesamiento para la obtención del ADN. Para este fin se utilizó el método de *salting out*, con algunas modificaciones [208]. El material genético obtenido, fue cuantificado en un *nanodrop 2000c thermo Scientific* para la determinación de su cantidad y calidad. Mediante la lectura de las absorbancias a 260/280 nm, se estableció la cuantificación de ADN en $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ y la pureza en relación con el contenido de proteínas, para lo cual se aceptó un rango de valor entre 1,7 a 2,0. La relación entre las absorbancias de 230/260 nm permitió determinar la pureza en cuanto a la presencia o no de residuos orgánicos; se aceptaron muestras con valores cercanos a 2,2.

Adicionalmente, cada muestra fue corrida en un gel de agarosa al 1,2%, teñido con bromuro de etidio para la verificación de su integridad. Se aceptaron muestras que no evidenciaron degradación luego de la visualización del corrido electroforético en el transiluminador.

3.6.1.2 Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) y secuenciación por Sanger

Los SNPs analizados en el presente estudio correspondieron a:

- a. *MDR1*: c.3435C>T, rs1045642, p.Ile114Ile. ENST00000622132.4
- b. *SCN1A*: c.603-91G>A, rs3812718. ENSG00000144285
- c. *CYP2C9*2*: c.430C>T, rs1799853, p.Arg144Cys. ENST00000260682.7
- d. *CYP2C9*3*: c.1075A>C, rs1057910, p.Ile359Leu. ENST00000260682.7

Previa a la secuenciación capilar por Sanger se realizó PCR de cada SNP a partir de la muestra de ADN obtenida de cada paciente. Los *primers* utilizados en el proceso fueron específicos para cada una de las variantes genéticas. Dichos *primers* fueron diseñados manualmente utilizando la herramienta bioinformática Primer 3 (Tabla 3-2). La PCR fue realizada en volúmenes finales de 25 ul usando 200 ng de ADN, 12,5 ul *master mix* (Promega), 0,8 uM de cada primer. Las condiciones de PCR fueron: desnaturalización inicial: 95°C por 10 minutos; 35 ciclos de: desnaturalización parcial 95°C por 40 segundos; *annealing* 57 (*CYP2C9*2*) o 60°C (*CYP2C9*3*, *MDR1* o *SCN1A*) por 40 segundos; extensión 72°C por 40 segundos; elongación de 72°C por 10 minutos. La detección de los productos amplificados se realizó en geles de agarosa al 1,0% teñidos con bromuro de etidio.

El tamaño del producto amplificado para cada SNP fue: 354 pb (*CYP2C9*3*), 189 pb (*CYP2C9*2*), 717pb (*SCN1A*) y 520pb (*MDR1*).

Los productos de PCR fueron purificados mediante fosfatasa alcalina y exonucleasa antes de la secuenciación. Posteriormente, se realizó la PCR de secuenciación en la que se usaron adicionalmente los didesoxinucleótidos trifosfato marcados por fluorescencia. Cada uno (ddATP, ddCTP, ddGTP y ddTTP) se identificó por un fluoróforo diferente. Cada fragmento marcado se separó mediante electroforesis capilar en un secuenciador automático ABI PRISM 3500. Finalmente, se obtuvo la secuencia ordenada de los fragmentos que estaban marcados con los diferentes fluorocromos para su análisis en los cromatogramas.

Los cromatogramas fueron analizados mediante el programa FinchTV (Geospiza). Para determinar la presencia de los SNP analizados, la secuencia de nucleótidos de cada

afectado fue comparado con la secuencia normal (*Wild Type*) para los genes de estudio. Para ello, se realizaron alineamientos múltiples usando el programa clustalW (<http://www.genome.jp/tools-bin/clustalw>), herramienta Bioinformática que permite identificar cambios de la secuencia de nucleótidos en un gen. En el presente estudio se consideró como genoma de referencia el descrito por el *Genome Reference Consortium* en el año 2013 y corresponde a denominación GRCh38/hg38 [209].

Tabla 3-2 Primers usados para la amplificación de la determinación de SNP en los genes CYP2C9*2, CYP2C9*3, MDR1 y SCN1A

Primer	Secuencia
CYP2C9*2 Forward	5'tacaaatacaatgaaaatatcatg 3'
CYP2C9*2 Reverse	5'TAA CAA CCA GGA CTC ATA ATG 3'
CYP2C9*3 Forward	5'TGCAC GAG GTC CAG AG3'
CYP2C9*3 Reverse	5'GATACTATGAATTTGGGGACTT 3'
MDR1 Forward	5'tgacagttcctcaaggcatac3'
MDR1 Reverse	5' aggtaagggtgtgatttggtg3'
SCN1A Forward	5' tccagagtgacaacaagggtg3'
SCN1A Reverse	5' ccatgatatttgaagtgcaggtc 3'

3.6.1.3 Determinación de la frecuencia alélica y genotípica

La determinación de la frecuencia alélica y genotípica de los SNP analizados se realizó mediante el *software* de análisis SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Adicionalmente, fue determinado el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para cada variante usando el mismo programa bioinformático considerando un valor de p inferior a 0,05 como la existencia del equilibrio de Hardy-Weinberg.

3.7 Análisis estadístico

Los métodos estadísticos incluyeron descripciones de variables categóricas por porcentajes y descripciones de variables continuas por medidas de tendencia central y de dispersión, usando intervalos de confianza del 95% (IC 95%)

Se determinaron los perfiles alélicos de las muestras, y se procedió a identificar las frecuencias para cada una de las variantes de cada gen. Se correlacionaron los diferentes genotipos con la respuesta terapéutica (fenotipo), empleando para ello la prueba de chi cuadrado, con respecto a: 1. respuesta a la medicación antiepiléptica, 2. reacciones adversas a la medicación antiepiléptica y 3. dosis de mantenimiento. La significancia estadística se determinó por la obtención de valores de $p < 0,05$. Para el caso de los genotipos que fueron analizados además como variables dicotómicas, se realizó la comparación de proporciones, y cada vez que se obtuvo un valor de p estadísticamente significativo, se hallaron también los valores del IC 95%, así como del *odds ratio* (OR) correspondientes a dicha comparación.

A continuación, se presenta la codificación de los diferentes genotipos en la base de datos SPSS versión 25 en la cual fue realizada la totalidad de los análisis estadísticos.

Se establecieron estados metabolizadores para *CYP2C9*, siendo el metabolizador rápido (*wild type*, *CYP2C9* *1/*1) codificado con el número 1. Los genotipos que confieren un fenotipo de metabolizador intermedio correspondientes a *CYP2C9* *1/*2, *CYP2C9* *1/*3, y lento correspondiente a *CYP2C9* *3/*3 fueron codificados con los números 2, 3 y 4 respectivamente. El estado metabolizador de los sujetos del estudio también fue

codificado como variable dicotómica de la siguiente forma: 0 = $CYP2C9^{*1/*1}$ y 1 = $CYP2C9^{*1/*2} + CYP2C9^{*1/*3} + CYP2C9^{*3/*3}$.

Para el caso de *SCN1A* la codificación fue la siguiente: 1 = G/G (*wild type*), 2 = G/A, 3 = A/A. Así mismo, se realizó la agrupación como variable dicotómica de la siguiente forma (modelo dominante): 0 = GG, y 1 = GA + AA. Con la intención de realizar un segundo análisis (modelo recesivo) de comparación de proporciones, también fue realizada la siguiente codificación: 0 = GG + GA y 1 = AA.

Para los genotipos de *ABCB1* se empleó la siguiente codificación: 1 = T/T (*wild type*), 2 = T/C, 3 = C/C. De la misma forma que para *SCN1A* se realizó la agrupación como variable dicotómica para los dos análisis: 0 = TT y 1 = CT + CC (modelo dominante) y 0 = TT + CT y 1 = CC (segundo análisis).

Adicionalmente, fue realizado el análisis de chi cuadrado para todas las combinaciones posibles de los genotipos evaluados empleando para ello la siguiente codificación: 1= $1^{*1} + G/G + T/T$, 2= $1^{*1} + G/G + T/C$, 3= $1^{*1} + G/A + T/T$, 4= $1^{*1} + G/A + T/C$, 5= $1^{*1} + G/A + C/C$, 6= $1^{*1} + A/A + T/T$, 7= $1^{*1} + A/A + T/C$, 8= $1^{*1} + A/A + C/C$, 9= $1^{*2} + G/G + T/T$, 10= $1^{*2} + G/G + T/C$, 11= $1^{*2} + G/A + T/T$, 12= $1^{*2} + G/A + T/C$, 13= $1^{*2} + G/A + C/C$, 14= $1^{*2} + A/A + T/T$, 15= $1^{*2} + A/A + T/C$, 16= $1^{*2} + A/A + C/C$, 17= $1^{*3} + G/G + T/T$, 18= $1^{*3} + G/A + T/C$, 19= $1^{*3} + A/A + T/T$, 20= $1^{*3} + A/A + C/C$, 21= $3^{*3} + G/G + T/C$ y 22= $1^{*3} + G/A + T/T$.

Así mismo, fue realizada la evaluación de una posible correlación entre los genotipos de *CYP2C9* y *SCN1A* y la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica, empleando la siguiente codificación para tal fin: 1= $1^{*1} + G/G$, 2= $1^{*1} + G/A$, 3= $1^{*1} + A/A$, 4= $1^{*2} + G/G$, 5= $1^{*2} + G/A$, 6= $1^{*2} + A/A$, 7 = $1^{*3} + G/G$, 8= $1^{*3} + G/A$, 9= $1^{*3} + A/A$ y 10= $3^{*3} + G/G$. Este mismo análisis fue realizado considerando solamente *CYP2C9* y *ABCB1* con los siguientes códigos: 1= $1^{*1} + T/T$, 2= $1^{*1} + T/C$, 3= $1^{*1} + C/C$, 4= $1^{*2} + T/T$, 5= $1^{*2} + T/C$, 6= $1^{*2} + C/C$, 7= $1^{*3} + T/T$, 8= $1^{*3} + T/C$, 9= $1^{*3} + C/C$ y 10= $3^{*3} + T/C$.

Con el fin de restringir la correlación genotipo – fenotipo a los genes de farmacodinamia y transporte (*SCN1A* y *ABCB1*), sin considerar las enzimas metabólicas, fueron asignados los siguientes códigos para los genotipos correspondientes y todas las posibles combinaciones: 1= G/G + T/T, 2= G/G + T/C, 3= G/A + T/T, 4= G/A + T/C, 5= G/A + C/C, 6= A/A + T/T, 7= A/A + T/C y 8= A/A + C/C.

Finalmente, fue realizada la comparación de proporciones para los genotipos combinados de *CYP2C9*, *SCN1A* y *ABCB1* en el modelo dominante y el modelo recesivo. Para el modelo dominante se tuvo en cuenta la siguiente ecuación: (*CYP2C9* *1/*1 + *SCN1A* GG + *ABCB1* TT) vs. (*CYP2C9* *1/*2 + *CYP2C9* *1/*3 + *CYP2C9* *3/*3 + *SCN1A* GA + *SCN1A* AA + *ABCB1* TC + *ABCB1* CC). Para el modelo recesivo, la ecuación empleada fue la siguiente: (*CYP2C9* *1/*1 + *SCN1A* GG + *SCN1A* GA + *ABCB1* TT + *ABCB1* TC) vs. (*CYP2C9* *1/*2 + *CYP2C9* *1/*3 + *CYP2C9* *3/*3 + *SCN1A* AA + *ABCB1* CC). En ambos casos la codificación se realizó de la siguiente forma: 1 = *CYP2C9* WT + *SCN1A* WT + *ABCB1* WT, 2 = *CYP2C9* WT + *SCN1A* WT + *ABCB1* Mutado, 3 = *CYP2C9* WT + *SCN1A* Mutado + *ABCB1* WT, 4 = *CYP2C9* WT + *SCN1A* Mutado + *ABCB1* Mutado, 5 = *CYP2C9* Mutado + *SCN1A* WT + *ABCB1* WT, 6 = *CYP2C9* Mutado + *SCN1A* WT + *ABCB1* Mutado, 7 = *CYP2C9* Mutado + *SCN1A* Mutado + *ABCB1* WT y 8 = *CYP2C9* Mutado + *SCN1A* Mutado + *ABCB1* Mutado.

Finalmente, fue realizada la corrección de Bonferroni para establecer la asociación estadística entre las diferentes correlaciones fenotipo-genotipo, cuyo umbral de significancia se estableció como un valor de $p < 0.017$.

3.8 Aspectos éticos

Este estudio fue clasificado como una investigación con riesgo mínimo, de acuerdo a las definiciones establecidas por la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que reglamenta la investigación clínica en Colombia [210].

Así mismo, fue obtenida la aprobación de los comités de ética en investigación de las instituciones participantes.

Al tratarse de un estudio observacional, el presente trabajo no incluyó la administración o modificación de los esquemas de tratamiento de los pacientes participantes en la investigación. Se siguieron y respetaron las normas establecidas para la investigación en humanos, definidas en la normativa nacional e internacional y la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores [211].

Sin embargo, es importante mencionar que cada vez que se detectó un genotipo de alto riesgo que claramente estuviera asociado con un problema de seguridad o efectividad de la medicación, éste fue informado de inmediato al médico tratante.

Así mismo, se explicó a los pacientes que ellos no tenían obligación de participar en el estudio y que el hecho de decidir hacerlo o no, no iba a implicar cambio alguno en el manejo que estaban recibiendo por parte de su médico tratante (a menos que se identificara un genotipo de alto riesgo). Así mismo, se realizó la obtención del consentimiento informado [Anexo H] para cada paciente previo a la realización de cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Para los participantes menores de edad o con autonomía disminuida se obtuvo el consentimiento de los dos padres o representantes legales [Anexo I], acompañado del asentimiento del paciente [Anexo J], tal y como lo establece la normatividad colombiana vigente.

La información fue manejada de manera confidencial. La presentación de los resultados fue manejada por conglomerados, de manera anónima, para proteger la identidad de cada uno de los individuos participantes.

La realización del estudio cumplió con la normatividad establecida por la Resolución 8430 del Ministerio de Protección Social (antiguo Ministerio de Salud) [210], que reglamenta los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en nuestro país.

4. Resultados

A continuación, se presentan los resultados del estudio con respecto a la caracterización de los pacientes, el análisis de farmacovigilancia, la evaluación de las variantes genéticas encontradas y la correlación genotipo-fenotipo.

4.1 Caracterización de la población estudiada

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión 96 pacientes fueron elegibles para participar el estudio (48 casos y 48 controles). Sin embargo, solo 77 pacientes fueron incluidos en el análisis final (41 casos y 36 controles), ya que no se tenía la información suficiente sobre los 19 pacientes restantes para llevar a cabo la correlación genotipo-fenotipo.

De los 77 pacientes evaluados 37 eran mujeres (48,1%), mientras que los 40 pacientes restantes eran hombres (51,9%). La media de edad fue de 59 años, con un rango de edad entre 18 y 102 años.

El índice de masa corporal promedio de los pacientes era de 24,5 kg/m², con un rango entre 16,8 y 35,4 kg/m².

Con respecto al origen de los pacientes, 74 (96,1%) de ellos habían nacido en ciudades y municipios ubicados en la región andina de Colombia. Dos de ellos pertenecían a la región Caribe (2,6%), mientras que uno (1,3%) era del Pacífico colombiano.

Entre los pacientes incluidos en el estudio, 21 (27,3%) refirió estar ocupado en algún tipo de empleo, mientras que los 56 (72,7%) pacientes restantes permanecían en la casa o eran pensionados.

En la tabla 4-1 se presentan las principales características físicas y socio-demográficas de la población evaluada.

Tabla 4-1. Descripción de la población evaluada (n = 77)

Variable	n	%	IC 95%
Sexo: femenino	37	48,1	36,5 – 59,7
Edad (años)			
18 - 64	43	55,8	44,1 – 67,2
65 - 79	23	29,9	20,0 – 41,4
≥ 80	11	14,3	7,4 – 24,1
IMC (kg/m ²)			
< 18,5	8	10,4	4,6 - 19,4
18,5 – 24,9	30	39,0	28,0 – 50,8
25 – 29,9	35	45,5	34,1 - 57,2
≥ 30	4	5,2	1,4 - 12,8
Origen			
Región Andina	74	96,1	89,0 – 99,2
Región Caribe	2	2,6	0,3 – 9,1
Región Pacífico	1	1,3	0,0 – 7,0
Ocupación			
Empleados	21	27,3	17,7 – 38,6
No empleados	56	72,7	61,4 – 82,3

IC 95%: intervalo de confianza de 95%. IMC: Índice de Masa Corporal.

4.2 Tipos de epilepsia, medicación antiepiléptica empleada y respuesta al tratamiento antiepiléptico

Con respecto a la etiología de la epilepsia 39 (50,6%) de los casos correspondían a casos de epilepsia desconocida, 35 (45,5%) casos a epilepsias de origen

estructural/metabólico, y los tres (3,9%) casos restantes eran epilepsias de origen genético.

Con referencia a los antecedentes familiares de epilepsia 68 (88,3%) pacientes respondieron no tener familiares en primer grado de consanguinidad con esta enfermedad, mientras que los 9 (11,7%) pacientes restantes tenían antecedentes familiares de epilepsia.

En relación con el control de las crisis epilépticas y la presencia de farmacoresistencia, 41 (53,2%) pacientes tenía EFR de acuerdo con los criterios establecidos por la ILAE, mientras que los 36 (46,8%) pacientes restantes fueron considerados como respondedores.

Por lo que respecta al tratamiento de la epilepsia 48 (62,3%) de los pacientes recibía monoterapia para el control de las crisis, mientras que los 29 (37,7%) pacientes restantes recibían esquemas de terapia en combinación.

El antiepiléptico más empleado en la cohorte de pacientes que fueron evaluados fue la PHT en 67 (87,0%) casos, seguido por el VPA en 11 pacientes (14,3%), levetiracetam en 8 (10,4%) y clonazepam en 7 (9,1%). La CBZ o la lamotrigina fue empleada por 5 (6,5%) pacientes, mientras que 4 (5,2%) pacientes empleaban alguno de los siguientes AED: lacosamida, PNB, oxcarbazepina o topiramato. Tan solo un (1,3%) paciente del estudio recibía lorazepam como medicación antiepiléptica.

En la tabla 4-2 se describen los tipos de epilepsia y la medicación antiepiléptica empleada por los pacientes del estudio.

Tabla 4-2. Descripción de los tipos de epilepsia y el tratamiento antiepiléptico recibido por los pacientes del estudio (n = 77).

Variable	n	%	IC 95%
Etiología de la epilepsia			
Estructural/metabólica	35	45,5	34,1 – 57,2
Genética	3	3,9	0,8 – 11,0
Desconocida	39	50,6	39,0 – 62,2
Antecedentes familiares de epilepsia			
Si	9	11,7	5,5 – 21,0
No	68	88,3	79,0 – 94,5
Respuesta al tratamiento antiepiléptico			
EFR	41	53,2	41,5 – 64,7
Epilepsia controlada	36	46,8	35,3 – 58,5
Farmacoterapia de la epilepsia			
Monoterapia	48	62,3	50,6 – 73,1
En combinación	29	37,7	26,9 – 49,4
AED empleados			
Fenitoína	67	87,0	77,4 – 93,6
Ácido valproico	11	14,3	6,5 – 22,1
Levetiracetam	8	10,4	4,6 – 19,4
Clonazepam	7	9,1	3,7 – 17,8
Carbamazepina	5	6,5	2,1 – 14,5
Lamotrigina	5	6,5	2,1 – 14,5
Lacosamida	4	5,2	1,4 – 12,8
Fenobarbital	4	5,2	1,4 – 12,8
Oxcarbazepina	4	5,2	1,4 – 12,8
Topiramato	4	5,2	1,4 – 12,8
Lorazepam	1	1,3	0,0 – 7,0

IC 95%: intervalo de confianza de 95%. EFR: Epilepsia farmacorresistente.

4.3 Efectos adversos encontrados en los pacientes del estudio

Se documentaron 166 reacciones adversas a la medicación antiepiléptica, que afectaron a 60 pacientes del estudio, ya que algunos de ellos presentaron más de una RAM (77,9%; IC 95% 67,0 – 86,6). En el Anexo L se presenta la tabla de seguimiento de pacientes del estudio con el detalle sobre el control de la epilepsia, medicamentos concomitantes, comorbilidad, presentación y clasificación de RAM.

Con respecto a los sistemas/órganos afectados por las RAM, el SNC fue el más afectado en 95 (57,2%) de los 166 casos, seguido de los órganos de los sentidos (ojos) y el sistema gastrointestinal con 20 casos cada uno (12%). La piel estuvo implicada en 9 RAM (5,4%), mientras que el sistema respiratorio se vio afectado en 8 casos (4,8%). Los sistemas endocrino/metabólico, hematológico, genitourinario, y los síntomas constitucionales representaron los 14 casos restantes (8,4%).

En relación con los medicamentos implicados en la generación de RAM, la PHT fue el medicamento sospechoso en 143 (86,1%) casos, seguida del VPA con 6 RAM (3,6%) y el clonazepam, el cual estuvo implicado en 5 efectos adversos (3,0%). Los demás AED mencionados estuvieron relacionados con los 12 efectos adversos restantes (7,3%).

En la tabla 4-3 se presentan las RAM a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio, junto con los medicamentos implicados.

Tabla 4-3. Descripción de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio (n = 166).

RAM	n	Porcentaje del total, % (CI 95%)	AED relacionados	Número de casos por medicamento
Somnolencia	26	15,7 (10,5 – 22,1)	PHT	22
			Clonazepam	2

			PNB	1
			Lamotrigina	1
Vértigo	17	10,2 (6,1 – 15,9)	PHT	16
			CBZ	1
Cefalea	12	7,2 (3,8 - 12,3)	PHT	7
			VPA	4
			Lamotrigina	1
Temblor	12	7,2 (3,8 - 12,3)	PHT	10
			VPA	2
Visión borrosa	12	7,2 (3,8 - 12,3)	PHT	11
			Lacosamida	1
Letargia	10	6,0 (2,9 – 10,8)	PHT	10
Broncorrea	8	4,8 (2,1 – 9,3)	PHT	8
Ataxia	6	3,6 (1,3 – 7,7)	PHT	3
			Levetiracetam	1
			CBZ	1
			PNB	1
Náuseas	6	3,6 (1,3 – 7,7)	PHT	6
Fatiga	5	3,0 (1,0 – 6,9)	PHT	3
			Clonazepam	1
			PNB	1
Vómito	5	3,0 (1,0 – 6,9)	PHT	5
Acné	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	4
Diplopía	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	3
			Lacosamida	1
Disartria	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	4
Erupción cutánea	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	3
			CBZ	1
Nerviosismo	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	4
Pérdida de visión	4	2,4 (0,7 – 6,1)	PHT	4
Sialorrea	4	2,4 (0,7 – 6,1)	Clonazepam	2

			PHT	1
			Levetiracetam	1
Agrandamiento gingival	3	1,8 (0,4 – 5,2)	PHT	3
Aumento de peso	3	1,8 (0,4 – 5,2)	PHT	3
Anemia	2	1,2 (0,1 – 4,3)	PHT	2
Anorexia	2	1,2 (0,1 – 4,3)	PHT	2
Confusión	2	1,2 (0,1 – 4,3)	PHT	2
Deterioro cognitivo	2	1,2 (0,1 – 4,3)	PHT	2
Cálculos renales	1	0,6 (0,0 – 3,3)	PHT	1
Hipertricosis	1	0,6 (0,0 – 3,3)	PHT	1
Leucopenia	1	0,6 (0,0 – 3,3)	PHT	1
Osteoporosis	1	0,6 (0,0 – 3,3)	PHT	1
Polaquiuria	1	0,6 (0,0 – 3,3)	PHT	1

IC 95%: intervalo de confianza de 95%. RAM: reacción adversa a medicamento.

4.4 Evaluación de los casos de RAM encontrados

Los 166 casos de RAM a la medicación antiepiléptica que fueron encontrados se evaluaron de acuerdo con la relación de causalidad con el medicamento sospechoso, la prevenibilidad, la intensidad y el sistema DoTS (Dosis, Tiempo, Susceptibilidad).

Con respecto a la relación de causalidad 85 (51,2%) RAM fueron catalogadas como “posibles”, 80 (48,2%) como “probables” y la reacción adversa restante (0,6%) fue considerada “definitiva”.

De las 166 RAM evaluadas, 115 (69,3%) fueron consideradas “prevenibles”, mientras que las 51 (30,7%) restantes se categorizaron como “no prevenibles”.

En relación con la intensidad de las RAM evaluadas, 81 (48,8%) fueron consideradas de “grado 1” por lo cual no se requería un cambio en el esquema de dosificación. Por su parte, 71 (42,8%) RAM fueron consideradas de “grado 2”, pues era deseable un cambio en el esquema de dosificación. Finalmente, las 14 (8,4%) reacciones restantes fueron consideradas de “grado 3”, pues se requería o era deseable la suspensión del medicamento, debido a la severidad de la RAM.

A continuación, se presenta la evaluación de las RAM de acuerdo con el sistema DoTS. Con respecto al componente de la dosis, 80 (48,2%) RAM fueron consideradas “colaterales”, pues ocurrieron a las dosis habitualmente empleadas de acuerdo con la DDD que define la OMS. Por su parte, 46 (27,7%) RAM fueron catalogadas como reacciones de “hipersusceptibilidad”, ya que fueron generadas por medicamentos empleados a dosis inferiores a la DDD. Finalmente, las 40 (24,1%) RAM restantes fueron clasificadas como “supra terapéuticas”, pues ocurrieron a dosis superiores a la DDD.

De acuerdo con la relación temporal de las RAM establecida por el sistema DoTS, 146 (88,0%) RAM no estuvieron relacionadas con el tiempo de administración del medicamento. Las 20 (12,0%) RAM restantes si guardaron relación temporal con la administración del medicamento de la siguiente forma: “tardías” 13 (7,8%), “intermedias” 7 (4,2%). No se documentaron reacciones “rápidas”, “de primera dosis”, “tempranas”, o “retardadas” en el presente estudio.

Finalmente, con respecto a la susceptibilidad establecida por el sistema DoTS, en 10 (6,0%) RAM no fue posible identificar un factor de susceptibilidad predisponente del efecto adverso. Sin embargo, en las 156 (94%) RAM restantes se identificaron diferentes factores de susceptibilidad de la siguiente forma: Genética 49 (29,5%), Edad 64 (38,6%), Sexo 82 (49,4%), Factores exógenos 97 (58,4%), y Comorbilidad 29 (17,5%).

En la tabla 4-4 se presenta la clasificación de las RAM encontradas en el estudio.

Tabla 4-4. Clasificación de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio (n = 166).

Variable	n	%	IC 95%
Causalidad			
Definitivas	1	0,6	0,0 – 1,8
Probables	80	48,2	40,4 – 56,1
Posibles	85	51,2	43,3 – 59,0
Prevenibilidad			
Prevenibles	115	69,3	61,7 – 76,2
No prevenibles	51	30,7	23,8 – 38,3
Intensidad			
Grado 1	81	48,8	41,0 – 56,7
Grado 2	71	42,8	35,1 – 50,7
Grado 3	14	8,4	4,7 – 13,7
Sistema DoTS (Dosis)			
Hipersusceptibilidad	46	27,7	21,1 – 35,2
Colaterales	80	48,2	40,4 – 56,1
Supra terapéuticas	40	24,1	17,8 – 31,3
Sistema DoTS (Tiempo)			
No relacionadas	146	88,0	82,0 – 92,5
Intermedias	7	4,2	1,7 – 8,5
Tardías	13	7,8	4,2 – 13,0
Sistema DoTS (Susceptibilidad)			
Genética	49	29,5	22,7 – 37,1
Edad	64	38,6	31,1 – 46,4
Sexo	82	49,4	41,6 – 57,3
Factores exógenos	97	58,4	50,5 – 66,0
Comorbilidad	29	17,5	12,0 – 24,1

IC 95%: intervalo de confianza de 95%. DoTS: dosis, tiempo y susceptibilidad.

4.5 Interacciones medicamentosas encontradas en los pacientes del estudio

Se documentaron 98 interacciones medicamentosas distintas que implicaron a los AED, que ocurrieron en 34 de los 77 pacientes del estudio (44,2%; IC 95% 32,8 – 55,9). 26 (26,5%) de las 98 interacciones medicamentosas pudieron estar implicadas en casos de fallo terapéutico a la medicación antiepiléptica (epilepsia no controlada), mientras que 62 (63,3%) de ellas pudieron ser un factor contribuyente en las reacciones adversas a los AED. Las diez (10,2%) interacciones medicamentosas restantes no tuvieron significancia clínica en los pacientes.

Con respecto a la severidad de las interacciones medicamentosas encontradas en el estudio 75 (76,5%) interacciones fueron clasificadas como categoría “C” (se sugiere monitoreo de la terapia), mientras que las 23 (23,5%) interacciones restantes fueron categorizadas como “D” (considerar modificación del tratamiento).

En la tabla 4-5 se presenta la evaluación de las interacciones medicamentosas documentadas en el estudio.

Tabla 4-5. Evaluación de las interacciones medicamentosas encontradas en los pacientes del estudio (n = 98).

Variable	n	%	IC 95%
Significado clínico			
Implicadas en casos de FT	26	26,5	18,1 – 36,4
Implicadas en RAM	62	63,3	52,9 – 72,8
Sin efecto clínico	10	10,2	5,0 – 18,0
Severidad			
C	75	76,5	66,9 – 84,5
D	23	23,5	15,5 – 33,1

IC 95%: intervalo de confianza de 95%. FT: fallo terapéutico. RAM: reacción adversa a medicamento.

4.6 Evaluación de los polimorfismos encontrados en los farmacogenes evaluados

Las frecuencias alélicas de *CYP2C9* fueron: para el alelo *2, CC 63 pacientes (81,8%, IC 95% 71,4 – 89,7), CT 14 pacientes (18,2%, IC 95% 10,3 – 28,6). Para el alelo *3: AA 71 pacientes (92,2%, IC95% 83,8 – 97,1), AC 5 pacientes (6,5%, IC95% 2,1 – 14,5), CC 1 paciente (1,3% IC95% 0,00 – 7,0). Por su parte, las frecuencias genotípicas de *CYP2C9* fueron *1/*1 57 pacientes (74% CI95% 62,8 – 83,4), *1/*2 14 pacientes (18,2%, IC95% 10,3 – 28,6), *1/*3 5 pacientes (6,5%, CI95% 2,1 – 14,5) y *3/*3 1 paciente (1,3% IC95% 0,00 – 7,0).

Las frecuencias genotípicas de *SCN1A* fueron: heterocigoto G/A 34 pacientes (44,2%, IC95% 32,8 – 55,9), homocigoto A 28 pacientes (36,4%, IC95% 25,7 – 48,1) y homocigoto G 15 pacientes (19,5%, IC95% 11,3 – 30,1).

Finalmente, las frecuencias genotípicas de *ABCB1* fueron: heterocigoto T/C 34 (44,2%, IC95% 32,8 – 55,9), homocigoto C 13 (16,9%, IC95% 9,3 – 27,1) pacientes y homocigoto T 30 (39%, CI95% 28,0 – 50,8) pacientes.

En la tabla 4-6 se presenta la descripción de las variantes alélicas y genotípicas en los tres farmacogenes evaluados para los 77 pacientes del estudio.

Tabla 4-6. Descripción de las variantes alélicas y genotípicas de *CYP2C9*, *SCN1A* y *ABCB1* (n = 77).

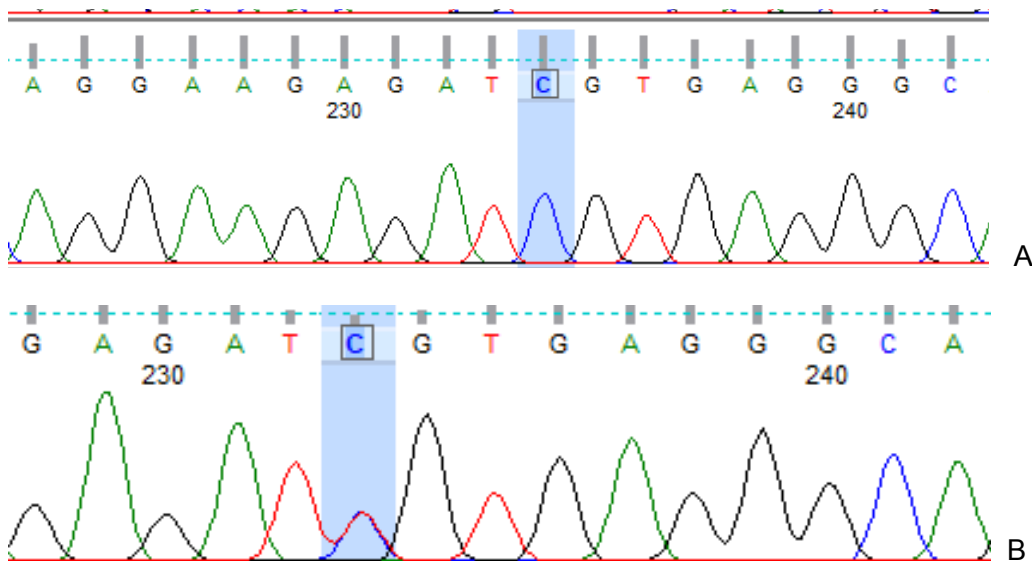
Gen	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica	
	Alélica	Frecuencia	Genotípica	Frecuencia
<i>CYP2C9</i>	*1	0,864	*1/*1	74%
	*2	0,091	*1/*2	18,2%
	*3	0,045	*1/*3	6,5%

			*3/*3	1,3%
SCN1A	C	0,39	CC	16,9%
	T	0,61	TC	44,2%
			TT	39%
ABCB1	A	0,6	AA	36,4%
	G	0,4	GA	44,2%
			GG	19,5%

Tanto el grupo control como el grupo de pacientes con EFR (casos) se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg en el presente estudio.

A continuación las figuras de la secuenciación de Sanger de las tres cigocidades posibles para cada uno de los genes evaluados.

Figura 4-1. Secuenciación de Sanger del gen *ABCB1*, polimorfismo C3435T. A: Homocigoto CC, B: Heterocigoto CT, C: Homocigoto TT.



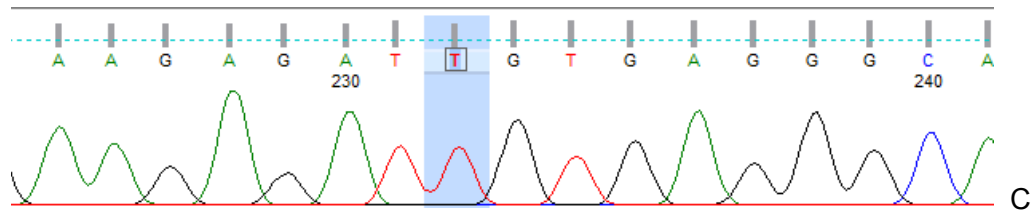


Figura 4-2. Secuenciación de Sanger del gen *SCN1A*, polimorfismo IVS5-91G>A. A: Homocigoto CC, B: Heterocigoto CT, C: Homocigoto TT.

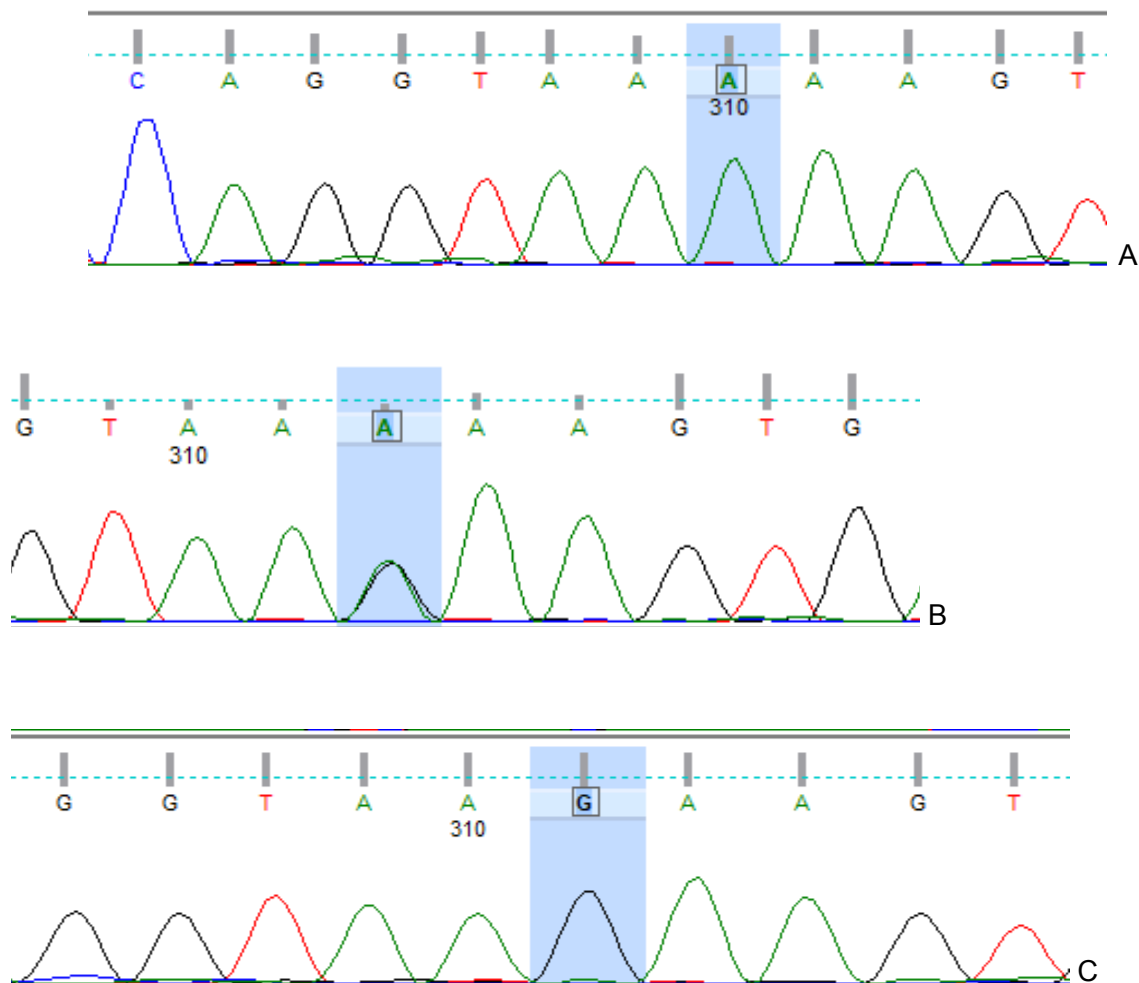


Figura 4-3. Secuenciación de Sanger del gen polimórfico *CYP2C9*2*. A: homocigoto AA, B: heterocigoto AC, C: homocigoto CC.

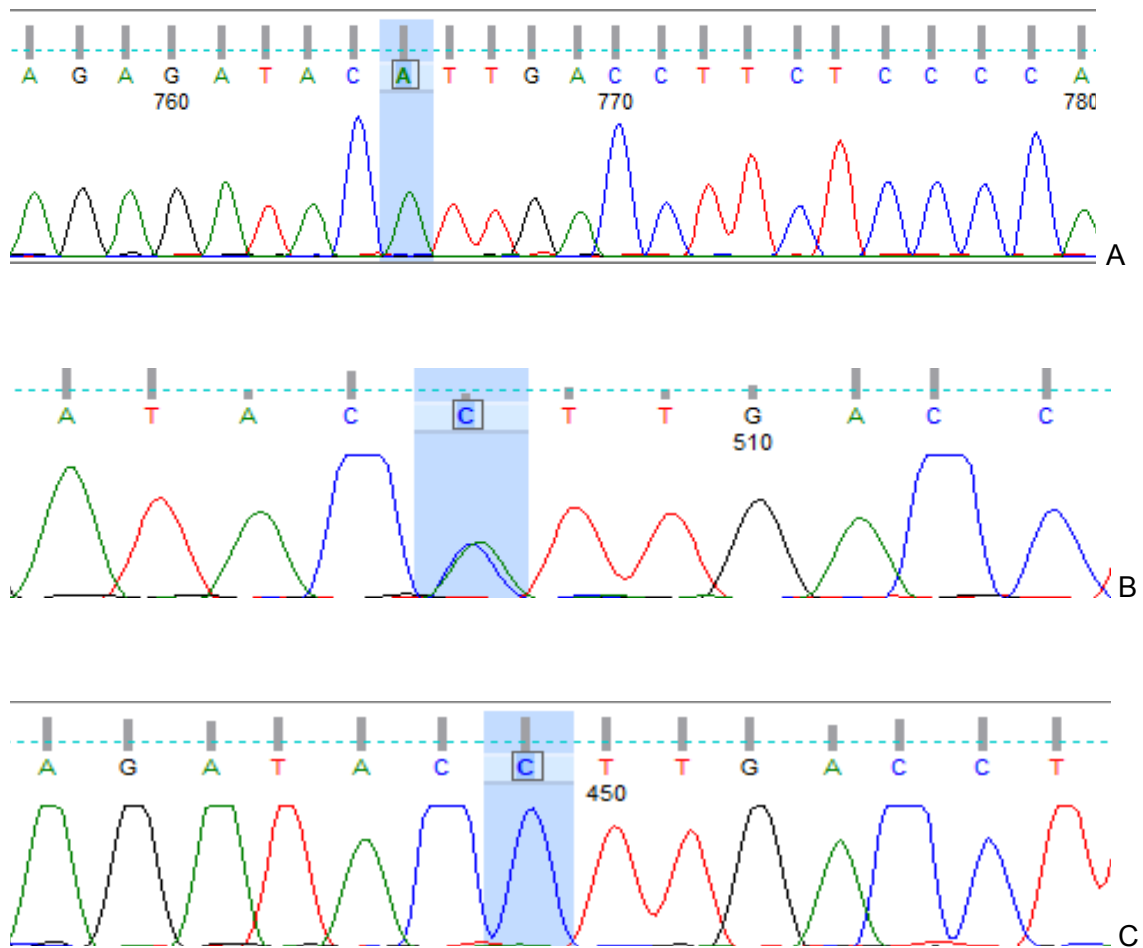
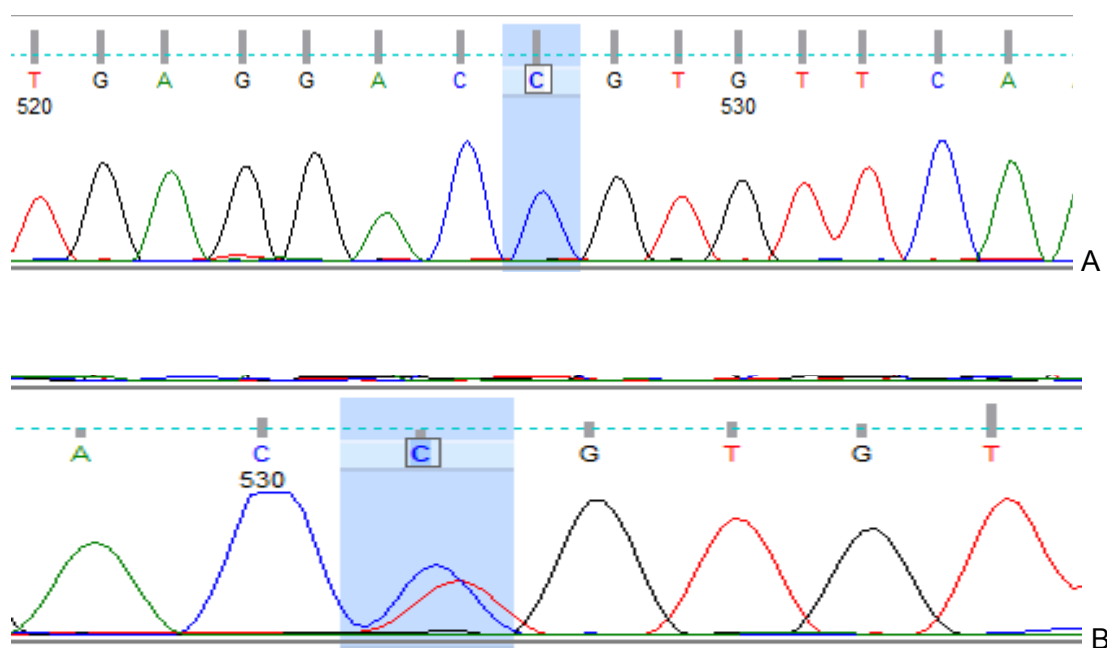


Figura 4-4. Secuenciación de Sanger del gen polimórfico *CYP2C9*3*. A: homocigoto CC, B: heterocigoto CT.



4.7 Correlación entre los genotipos encontrados y la respuesta al tratamiento antiepiléptico

A continuación, se presentan los análisis de chi cuadrado para los desenlaces clínicos de efectividad, seguridad y dosis de mantenimiento, y las variantes genéticas encontradas.

No se observaron diferencias significativas entre las variantes genéticas evaluadas y la presencia de EFR. En la tabla 4-7 se presentan los análisis de chi cuadrado para los diferentes genotipos y la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica.

Tabla 4-7. Evaluación de una posible asociación entre los genotipos evaluados y la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica

Genotipos evaluados	Valor de P (chi cuadrado)
<i>CYP2C9</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,471
*1/*1 vs. *1/*2 + *1/*3 + *3/*3	0,343
<i>SCN1A</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,845
Comparación de proporciones (modelo dominante) GG vs. GA + AA	1
Comparación de proporciones (modelo recesivo) GG + AA vs. GT	0,586
<i>ABCB1 (MDR1)</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,483
Comparación de proporciones (modelo dominante) TT vs. CT + CC	0,635
Comparación de proporciones (modelo recesivo) TT + CT vs. CC	0,395
Genotipos combinados	
<i>CYP2C9</i> + <i>SCN1A</i> + <i>ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,405
<i>CYP2C9</i> + <i>SCN1A</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,27
<i>CYP2C9</i> + <i>ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,734
<i>SCN1A</i> + <i>ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,864
Comparación de proporciones (modelo dominante): (<i>CYP2C9</i> *1/*1 + <i>SCN1A</i> GG + <i>ABCB1</i> TT) vs. (<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3 + <i>CYP2C9</i> *3/*3 + <i>SCN1A</i> GA + <i>SCN1A</i> AA + <i>ABCB1</i> TC + <i>ABCB1</i> CC)	0,857
Comparación de proporciones (modelo recesivo): (<i>CYP2C9</i> *1/*1 + <i>SCN1A</i> GG + <i>SCN1A</i> GA + <i>ABCB1</i> TT + <i>ABCB1</i> TC) vs. (<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3 + <i>CYP2C9</i> *3/*3 + <i>SCN1A</i> AA + <i>ABCB1</i> CC)	0,361

4.8 Correlación entre los genotipos encontrados y las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica

Para el caso de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica y la existencia de una posible relación con los genotipos evaluados no se encontró asociación entre dichos genotipos y la presencia o ausencia de RAM. Sin embargo, al realizar los análisis específicos por sistemas/órganos afectados, así como de algunos efectos adversos individuales, se encontraron las siguientes asociaciones en la prueba de chi cuadrado para una sola proporción: CYP2C9 y RAM que afectaron el sistema respiratorio ($P = 0,016$), SCN1A y RAM oftalmológicas ($P = 0,008$); CYP2C9 + SCN1A + ABCB1 y RAM respiratorias ($P = 0,033$); CYP2C9 + SCN1A + ABCB1 y RAM gastrointestinales ($P = 0,018$); CYP2C9 + SCN1A + ABCB1 y disartria ($P = 0,005$); CYP2C9 + SCN1A y RAM respiratorias ($P = 0,014$); CYP2C9 + SCN1A y RAM gastrointestinales ($P = 0,029$); CYP2C9 + SCN1A y disartria ($P = 0,047$); CYP2C9 + SCN1A y RAM vestibulo-cerebelosas ($P = 0,012$); CYP2C9 + ABCB1 y RAM respiratorias ($P = 0,01$); CYP2C9 + ABCB1 y RAM respiratorias ($P = 0,01$); CYP2C9 + ABCB1 y RAM vestibulo-cerebelosas ($P = 0,029$); CYP2C9 + ABCB1 y disartria ($P = 0,005$); SCN1A + ABCB1 y RAM oftalmológicas ($P = 0,043$); SCN1A + ABCB1 y RAM oftalmológicas ($P = 0,043$).

Con respecto a los análisis de chi cuadrado para la comparación de dos proporciones se encontró significancia estadística entre las siguientes variables: SCN1A GG vs. GA + AA y RAM gastrointestinales ($P = 0,037$; OR 0,306 IC 95% 0,097 – 0,966). SCN1A GG + GA vs. AA y RAM oftalmológicas ($P = 0,002$; OR 6,273 IC 95% 1,729 – 22,781). ABCB1 TT vs. CT + CC y alteración del estado de consciencia ($P = 0,028$; OR 2,889 IC 95% 1,101 – 7,579). ($CYP2C9^{*1/*1} + SCN1A\ GG + ABCB1\ TT$) vs. ($CYP2C9^{*1/*2} + CYP2C9^{*1/*3} + CYP2C9^{*3/*3} + SCN1A\ GA + SCN1A\ AA + ABCB1\ TC + ABCB1\ CC$) y RAM respiratorias ($P = 0,004$). ($CYP2C9^{*1/*1} + SCN1A\ GG + ABCB1\ TT$) vs. ($CYP2C9^{*1/*2} + CYP2C9^{*1/*3} + CYP2C9^{*3/*3} + SCN1A\ GA + SCN1A\ AA + ABCB1\ TC + ABCB1\ CC$) y RAM gastrointestinales ($P = 0,025$). ($CYP2C9^{*1/*1} + SCN1A\ GG + SCN1A\ GA + ABCB1\ TT + ABCB1\ TC$) vs. ($CYP2C9^{*1/*2} + CYP2C9^{*1/*3} + CYP2C9^{*3/*3} + SCN1A\ AA + ABCB1\ CC$) y RAM oftalmológicas ($P = 0,031$).

En la tabla 4-8 se presentan los análisis de chi cuadrado para los genotipos encontrados y las reacciones adversas a medicamentos a la medicación antiepiléptica con sus respectivos valores de P.

Tabla 4-8. Evaluación de posibles asociaciones entre los genotipos evaluados y los efectos adversos a la medicación antiepiléptica

Genotipo	Sistema/órgano afectado por la RAM o RAM individual	Valor de P (chi cuadrado)
<i>CYP2C9</i>	RAM General	0,499
	Oftalmológico	0,462
	Respiratorio	0,016*
	Hematológico	0,844
	Gastrointestinal	0,06
	Piel/Mucosas	0,197
	Neurológico	0,809
	Deterioro cognitivo	0,899
	Alteración del estado de consciencia	0,404
	Trastornos del movimiento	0,45
	Disartria	0,027*
	Cefalea	0,144
	Vestíbulo-cerebeloso	0,001*
<i>CYP2C9</i> *1/*1 vs. <i>CYP2C9</i> *1/*2 + *1/*3 + *3/*3	Neurológico	0,458
	Oftalmológico	0,122
	Respiratorio	0,378
	Hematológico	0,724
	Gastrointestinal	0,046*
	Piel/Mucosas	0,734
	RAM General	0,675
	Deterioro cognitivo	0,636
	Alteración del estado de consciencia	0,837
	Trastornos del movimiento	0,33

**Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la
medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos
afectados de epilepsia**

	Disartria	0,059
	Cefalea	0,296
	Vestíbulo-cerebeloso	0,414
SCN1A	Neurológico	0,453
	Oftalmológico	0,008*
	Respiratorio	0,313
	Hematológico	0,818
	Gastrointestinal	0,094
	Piel/Mucosas	0,602
	RAM General	0,665
	Deterioro cognitivo	0,3
	Alteración del estado de consciencia	0,528
	Trastornos del movimiento	0,761
	Disartria	0,795
	Cefalea	0,281
	Vestíbulo-cerebeloso	0,499
	SCN1A GG vs. SCN1A GA + AA	Neurológico
Oftalmológico		0,651
Respiratorio		0,194
Hematológico		0,557
Gastrointestinal		0,037
Piel/Mucosas		0,353
RAM General		0,435
Deterioro cognitivo		0,397
Alteración del estado de consciencia		0,319
Trastornos del movimiento		0,647
Disartria		1
Cefalea		0,188
Vestíbulo-cerebeloso		0,249
SCN1A GG + AA vs. SCN1A GT		Neurológico
	Oftalmológico	0,002*

	Respiratorio	0,773
	Hematológico	0,988
	Gastrointestinal	0,886
	Piel/Mucosas	0,968
	RAM General	0,486
	Deterioro cognitivo	0,356
	Alteración del estado de consciencia	0,396
	Trastornos del movimiento	0,481
	Disartria	0,526
	Cefalea	0,703
	Vestíbulo-cerebeloso	0,526
<i>ABC1</i>	Neurológico	0,14
	Oftalmológico	0,191
	Respiratorio	0,159
	Hematológico	0,387
	Gastrointestinal	0,225
	Piel/Mucosas	0,877
	RAM General	0,575
	Deterioro cognitivo	0,806
	Alteración del estado de consciencia	0,09
	Trastornos del movimiento	0,663
	Disartria	0,089
	Cefalea	0,578
	Vestíbulo-cerebeloso	0,679
<i>ABC1 TT vs. ABC1 CT + CC</i>	Neurológico	0,083
	Oftalmológico	0,072
	Respiratorio	0,123
	Hematológico	0,171
	Gastrointestinal	0,09
	Piel/Mucosas	0,903
	RAM General	0,649
	Deterioro cognitivo	0,517

**Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la
medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos
afectados de epilepsia**

	Alteración del estado de consciencia	0,028*
	Trastornos del movimiento	0,365
	Disartria	0,044*
	Cefalea	0,87
	Vestíbulo-cerebeloso	0,401
<i>ABCB1</i> TT + CT vs. <i>ABCB1</i> CC	Neurológico	0,124
	Oftalmológico	0,67
	Respiratorio	0,631
	Hematológico	0,513
	Gastrointestinal	0,343
	Piel/Mucosas	0,678
	RAM General	0,294
	Deterioro cognitivo	0,889
	Alteración del estado de consciencia	0,365
	Trastornos del movimiento	0,751
	Disartria	0,945
	Cefalea	0,307
	Vestíbulo-cerebeloso	0,945
<i>CYP2C9</i> + <i>SCN1A</i> + <i>ABCB1</i>	Neurológico	0,735
	Oftalmológico	0,509
	Respiratorio	0,033*
	Hematológico	0,757
	Gastrointestinal	0,018*
	Piel/Mucosas	0,404
	RAM General	0,837
	Deterioro cognitivo	0,199
	Alteración del estado de consciencia	0,424
	Trastornos del movimiento	0,327
	Disartria	0,005*
	Cefalea	0,358
	Vestíbulo-cerebeloso	0,146

<i>CYP2C9 + SCN1A</i>	Neurológico	0,851
	Oftalmológico	0,18
	Respiratorio	0,014*
	Hematológico	0,887
	Gastrointestinal	0,029*
	Piel/Mucosas	0,264
	RAM General	0,91
	Deterioro cognitivo	0,768
	Alteración del estado de consciencia	0,51
	Trastornos del movimiento	0,847
	Disartria	0,047
	Cefalea	0,395
	Vestíbulo-cerebeloso	0,012*
	<i>CYP2C9 + ABCB1</i>	Neurológico
Oftalmológico		0,767
Respiratorio		0,01
Hematológico		0,829
Gastrointestinal		0,05
Piel/Mucosas		0,414
RAM General		0,723
Deterioro cognitivo		0,392
Alteración del estado de consciencia		0,416
Trastornos del movimiento		0,437
Disartria		0,005*
Cefalea		0,198
Vestíbulo-cerebeloso		0,029
<i>SCN1A + ABCB1</i>		Neurológico
	Oftalmológico	0,043*
	Respiratorio	0,244
	Hematológico	0,526
	Gastrointestinal	0,077*
	Piel/Mucosas	0,357

**Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la
medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos
afectados de epilepsia**

	RAM General	0,744
	Deterioro cognitivo	0,321
	Alteración del estado de consciencia	0,249
	Trastornos del movimiento	0,412
	Disartria	0,224
	Cefalea	0,189
	Vestíbulo-cerebeloso	0,497
(CYP2C9 *1/*1 + SCN1A GG + ABCB1 TT) vs. (CYP2C9 *1/*2 + CYP2C9 *1/*3 + CYP2C9 *3/*3 + SCN1A GA + SCN1A AA + ABCB1 TC + ABCB1 CC)	Neurológico	0,344
	Oftalmológico	0,585
	Respiratorio	0,004*
	Hematológico	0,698
	Gastrointestinal	0,025*
	Piel/Mucosas	0,968
	RAM General	0,808
	Deterioro cognitivo	0,686
	Alteración del estado de consciencia	0,195
	Trastornos del movimiento	0,19
	Disartria	0,084
	Cefalea	0,623
	Vestíbulo-cerebeloso	0,218
(CYP2C9 *1/*1 + SCN1A GG + SCN1A GA + ABCB1 TT + ABCB1 TC) vs. (CYP2C9 *1/*2 + CYP2C9 *1/*3 + CYP2C9 *3/*3 + SCN1A AA + ABCB1 CC)	Neurológico	0,6
	Oftalmológico	0,031*
	Respiratorio	0,636
	Hematológico	0,572
	Gastrointestinal	0,099
	Piel/Mucosas	0,81
	RAM General	0,911
	Deterioro cognitivo	0,268
	Alteración del estado de consciencia	0,409
	Trastornos del movimiento	0,737
Disartria	0,138	

	Cefalea	0,611
	Vestíbulo-cerebeloso	0,675

*Valor de P estadísticamente significativo.

Sin embargo, al realizar análisis específicos de los sistemas/órganos afectados por las RAM usando la prueba de chi-cuadrado con la corrección de Bonferroni, encontramos una asociación entre los alelos mutantes de CYP2C9 y RAM vestibulo-cerebelosas (vértigo, ataxia, nistagmus, diplopía y disartria) ($P = 0.001$).

4.9 Correlación entre los genotipos encontrados y la dosis de mantenimiento de los medicamentos antiepilépticos empleados

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los genotipos evaluados y las dosis de mantenimiento de la medicación antiepiléptica.

En la tabla 4-9 se presentan los análisis de chi cuadrado para los diferentes genotipos y la dosis de mantenimiento de los AED empleados con sus respectivos valores de P.

Tabla 4-9. Evaluación de una posible asociación entre los genotipos evaluados y la dosis de mantenimiento de la medicación antiepiléptica

Genotipos evaluados	Valor de P (chi cuadrado)
<i>CYP2C9</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,868
*1/*1 vs. *1/*2 + *1/*3 + *3/*3	0,386
<i>SCN1A</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,305
Comparación de proporciones (modelo dominante) GG vs. GA + AA	0,329

**Estudio de genes candidatos sobre la efectividad y seguridad de la
medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes colombianos
afectados de epilepsia**

Comparación de proporciones (modelo recesivo) GG + AA vs. GT	0,179
<i>ABCB1 (MDR1)</i>	
Prueba de chi cuadrado para una sola proporción	0,519
Comparación de proporciones (modelo dominante) TT vs. CT + CC	0,667
Comparación de proporciones (modelo recesivo) TT + CT vs. CC	0,343
Genotipos combinados	
<i>CYP2C9 + SCN1A + ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,629
<i>CYP2C9 + SCN1A</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,818
<i>CYP2C9 + ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,98
<i>SCN1A + ABCB1</i> (Prueba de chi cuadrado para una sola proporción)	0,51
Comparación de proporciones (modelo dominante): (<i>CYP2C9</i> *1/*1 + <i>SCN1A</i> GG + <i>ABCB1</i> TT) vs. (<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3 + <i>CYP2C9</i> *3/*3 + <i>SCN1A</i> GA + <i>SCN1A</i> AA + <i>ABCB1</i> TC + <i>ABCB1</i> CC)	0,791
Comparación de proporciones (modelo recesivo): (<i>CYP2C9</i> *1/*1 + <i>SCN1A</i> GG + <i>SCN1A</i> GA + <i>ABCB1</i> TT + <i>ABCB1</i> TC) vs. (<i>CYP2C9</i> *1/*2 + <i>CYP2C9</i> *1/*3 + <i>CYP2C9</i> *3/*3 + <i>SCN1A</i> AA + <i>ABCB1</i> CC)	0,696

5. Discusión

El presente fue un estudio exploratorio que tuvo como objetivo principal evaluar posibles determinantes genéticos de respuesta al tratamiento anticonvulsivante en un grupo de pacientes colombianos afectados de epilepsia. Para tal fin, se realizó la identificación de los principales grupos de genes asociados con la farmacocinética y la farmacodinamia de los principales fármacos empleados para el tratamiento de la epilepsia, mediante una revisión exhaustiva de la literatura. De esta forma, se identificaron tres farmacogenes críticos para los AED más comúnmente empleados: *ABCB1* (transporte), *CYP2C9* (farmacocinética), *SCN1A* (farmacodinamia).

Teniendo en cuenta que la PHT fue el AED empleado por 9 de cada 10 pacientes en el estudio, la mayoría de los conceptos que se mencionarán de ahora en adelante en la discusión harán referencia a la farmacogenética de la PHT.

Mediante una revisión detallada de la literatura, se pudo documentar que la enzima *CYP2C9* era crítica para el metabolismo de la PHT, y también hacía parte de la ruta metabólica del VPA, la lacosamida y el PNB [9]. Por su parte, la GP codificada por el gen *ABCB1*, se ha visto implicada en los mecanismos de transporte de prácticamente todos los AED empleados por los pacientes del estudio, a excepción de las benzodiazepinas, para las cuales no existe evidencia establecida al respecto [12]. Finalmente, los canales de sodio dependientes de voltaje (y por ende el gen *SCN1A*) corresponden al sitio de acción de la mayoría de AED (incluyendo PHT y VPA), a excepción de levetiracetam, PNB y las benzodiazepinas que tienen una farmacodinamia distinta [14]. En conclusión, los tres farmacogenes evaluados, permitieron obtener información valiosa sobre tres puntos críticos de la vía farmacocinética/farmacodinámica de los AED empleados por la totalidad de pacientes del estudio, ya que ninguno de ellos recibió benzodiazepinas como monoterapia.

Con el fin de evaluar la existencia de posibles asociaciones entre las variantes genéticas más comunes en los tres farmacogenes mencionados y la respuesta al tratamiento antiepiléptico, se evaluaron los polimorfismos presentes en los genes identificados con sus respectivas frecuencias alélicas y genotípicas. Los resultados encontrados mostraron que para el caso de *CYP2C9*, el 74% de los pacientes eran metabolizadores rápidos (**1/*1*, *wild type*), el 25% eran metabolizadores intermedios (**1/*3*, **1/*2*), y tan solo uno de los pacientes (1,3%) fue catalogado como un metabolizador lento (**3/*3*). Estas frecuencias fueron muy similares a las encontradas en

otro trabajo dirigido a diseñar un algoritmo farmacogenético, que incluyó a 152 pacientes colombianos usuarios de warfarina [212]. Sin embargo, la frecuencia de metabolizadores intermedios en el presente estudio fue tres veces mayor que la frecuencia global de este fenotipo reportada en la literatura [213]. Una posible explicación para esta diferencia puede ser el número relativamente bajo de pacientes en el presente estudio lo cual pudo sobre-estimar el porcentaje de metabolizadores intermedios.

Al comparar las frecuencias alélicas encontradas en nuestro estudio para la variante *CYP2C9*2* con las reportadas en *GenomID* la frecuencia alélica reportada en nuestro estudio fue idéntica a la reportada en la literatura para la población general (0,091 vs. 0,09096) y superior a la reportada en la misma base de datos para la población latina (0,06841). Con respecto a la variante *CYP2C9*3* la frecuencia alélica encontrada en nuestro estudio de 0,045 estuvo entre el rango de la frecuencia alélica reportada para esta variante en *GenomID* para la población latina (0,03824) y general (0,06154).

Con respecto al gen *ABCB1*, el 39% de pacientes fue homocigoto para el alelo *wild-type* (TT), mientras que en el 61% restante se documentó la presencia del alelo mutante (C), la cual es similar a la frecuencia global de este polimorfismo [209]. Sin embargo, estos resultados difieren de los encontrados por Velasco-Parra et. al en su estudio de casos (n = 111) y controles (n = 91) sobre la relación del polimorfismo C3435T y epilepsia refractaria en una muestra de 202 pacientes epilépticos colombianos, en quienes se encontró una frecuencia del genotipo TT de tan solo el 20,7% [61].

Por su parte, la frecuencia alélica reportada para el alelo G del gen *ABCB1* fue de 0,6 en nuestro estudio, lo cual fue ligeramente superior a la frecuencia de la población latina (0,5480) y general (0,5105) disponible en *GenomID*.

Finalmente, para el gen *SCN1A*, el 44% de pacientes era heterocigoto G/A, con solo un 19,5% de pacientes homocigotos para el alelo *wild-type* (GG). Esta frecuencia es similar a la reportada en la literatura [209]. Hasta donde se tiene conocimiento, no hay estudios publicados que hayan evaluado de manera sistemática la relación entre el polimorfismo IVS5-91 G>A (rs3812718) y la EFR en pacientes colombianos; sin embargo, si se ha reportado la presencia de heterocigocidad para este polimorfismo en una familia colombiana que padece epilepsia generalizada acompañada de crisis febriles [93].

La frecuencia del alelo T del gen *SCN1A* fue de 0,61 en nuestro estudio lo cual es superior a lo reportado en *GenomID* para la población latina (0,4654) y general (0,4934).

Al evaluar la existencia de una posible asociación entre los polimorfismos y haplotipos encontrados, descritos en la literatura, y la respuesta terapéutica, y reacciones adversas a la medicación antiepiléptica, solamente fue posible encontrar correlación entre algunas RAM y algunas variantes genéticas, pues no fue posible documentar asociaciones

estadísticamente significativas entre las variantes genéticas evaluadas y los desenlaces terapéuticos en términos de efectividad o cambio en la dosis de mantenimiento.

De esta forma, el presente estudio no encontró asociación entre el polimorfismo C3435T y la EFR. Estos resultados son concordantes con diferentes meta-análisis, los cuales han arrojado resultados contradictorios [4,6,8,82]. Como ya se ha mencionado en la introducción, esto podría explicarse por el alto grado de heterogeneidad de los estudios incluidos, debida a las definiciones variables de EFR, el uso de diferentes AED y la inclusión de diferentes tipos y síndromes de epilepsia en los estudios. Aunque evidencia proveniente de estudios animales, casos clínicos y estudios genéticos soporta la hipótesis de la sobreexpresión de la GP en la BHE como causa de la resistencia al tratamiento farmacológico de la epilepsia [30], las verdaderas implicaciones del polimorfismo C3435T del gen ABCB1 aún están por elucidarse.

El polimorfismo C3435T corresponde a un SNP sinónimo en el exón 26, que se ha asociado con alteración en la actividad de la GP [214,215], y cuando aparece en un haplotipo, con funcionalidad reducida [216]. Se han propuesto tres hipótesis distintas para esta asociación: 1) El polimorfismo C3435T está en desequilibrio de ligamiento con otros SNPs comunes funcionales como el G2677T. De hecho, los polimorfismos C1236T (un SNP sinónimo), G2677T, y C3435T son parte de un haplotipo común [217,218]. 2) Las diferencias alelo – específicas en el plegamiento del ARNm podrían influenciar el *splicing*, procesamiento, o el control traslacional y la regulación [219]. 3) El efecto del SNP C3435T en los niveles de la GP o su función es más bien modesta o específica del sustrato [219]. Adicionalmente, es bien sabido que muchos factores ambientales afectan la expresión y la actividad fenotípica de la GP [220]. Con el fin de esclarecer si el polimorfismo C3435T modifica la función de la proteína, Kimchi-Sarfaty et al. llevaron a cabo un trabajo en diferentes líneas celulares en el cual encontraron que esta mutación afecta la especificidad por el sustrato, especialmente en condiciones de estrés fisiológico, como la epilepsia o la exposición repetida a AED [219]. De esta forma la expresión variable de la GP en la BHE de pacientes epilépticos podría ser una manifestación de la patología de base del paciente, o un mecanismo de compensación de la BHE frente a la exposición continua a AED. Así mismo, en modelos experimentales específicos, se ha demostrado que tanto la epilepsia (inducida experimentalmente) como el uso de AED puede inducir la expresión del gen ABCB1, amplificando por lo tanto la expresión y el efecto de la GP en los sitios donde se exprese, incluida la BHE [221]. Por lo tanto, los cambios en la expresión de la GP dependiendo del tipo y el número de AED empleados, así como de la duración del tratamiento en cada paciente, podría brindar otra explicación biológicamente plausible sobre las diferencias obtenidas en los estudios (y los meta-análisis) realizados para evaluar el impacto del polimorfismo C3435T en la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica [157].

En relación con los aspectos de seguridad de la medicación antiepiléptica, algunos ORs para la existencia de una posible asociación entre los genotipos evaluados y algunas RAM fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la mayoría de ellos presentaron intervalos de confianza muy amplios, lo cual supone un sesgo de imprecisión

en la obtención de los resultados, lo cual podría explicarse por el número relativamente bajo de pacientes incluidos en el tamaño de muestra.

En el presente estudio se documentó asociación entre el alelo C del gen ABCB1 y la alteración del estado de consciencia como RAM (OR 2,89 IC 95% 1,10 – 7,58). Aunque dicho resultado adolece de imprecisión, es concordante con el mecanismo de acción y el efecto farmacológico de estas moléculas que en menor o mayor grado causan depresión del SNC [14]. Sin embargo, la falta de asociación con otras RAM que afectan el SNC resulta contradictoria y no es fácil de explicar. Así mismo, y aún con mayor grado de imprecisión, se documentó asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo A del gen SCN1A y la ocurrencia de RAM oftalmológicas (OR 6,27 IC 95% 1,73 – 22,78). No obstante, esta asociación no está ampliamente sustentada en la literatura, y tampoco podría explicarse la falta de asociación de esta variante genética con RAM neurológicas, ya que los efectos adversos oftalmológicos de la medicación antiepiléptica suelen deberse a la afectación que estos generan sobre el SNC [222]. Aunque en la literatura se han descrito tres polimorfismos de ABCB1 (3435C > T, 2677G > T/Ay 1236C > T) que pueden afectar los niveles plasmáticos de PHT [215,223], la relación de estos polimorfismos con los efectos adversos sobre el SNC no ha sido determinada con claridad [224,225].

Probablemente el resultado más importante del presente estudio fue la asociación entre el fenotipo de metabolizador intermedio/lento para CYP2C9 y las RAM vestibulo-cerebelosas (p. ej. diplopía, nistagmus) ($p = 0,001$). Una revisión reciente realizada por Fricke-Galindo et al. encontró que las RAM vestibulo-cerebelosas corresponden a los efectos adversos más frecuentes de la medicación antiepiléptica, ya que suelen ser comunes a la mayoría de los fármacos empleados para el manejo de esta condición [223]. Debido a la farmacocinética no lineal de la PHT, consistente en un cambio en la cinética de eliminación de orden uno a orden cero que es más evidente en metabolizadores lentos, el rol de la enzima CYP2C9 y sus polimorfismos es crítico para la generación de RAM, y en particular de efectos adversos neurológicos [226]. Tal es la importancia del CYP2C9 como un posible biomarcador farmacogenómico para pacientes que reciben PHT, que recientemente la FDA ha realizado una anotación de farmacología clínica en la etiqueta del medicamento señalando la posibilidad de tener amplia variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos con dosis equivalentes, así como la obtención de niveles inusualmente altos en pacientes con ciertas variantes alélicas en CYP2C9 y CYP2C19 [227].

En este estudio no se documentó asociación alguna entre las variantes genéticas evaluadas y la dosis de mantenimiento de la medicación antiepiléptica. Sin embargo, en la literatura hay evidencia inequívoca sobre el impacto de los polimorfismos *2 y *3 de CYP2C9 y la dosis de mantenimiento de PHT. De esta forma, las “Guías de Implementación de Farmacogenética Clínica para Genotipos de CYP2C9 y HLA-B y

Dosis de PHT” han establecido que se sugiere una reducción el 25% de la dosis habitual de PHT (300 mg/día) en pacientes que son metabolizadores intermedios para CYP2C9. Por su parte, en los pacientes metabolizadores lentos, dicha reducción debería ser todavía más alta (50% de la dosis habitual) [213]. Por otra parte, se han asociado algunas variantes del gen SCN1A y en particular al alelo T (rs3812718) con la necesidad de una mayor dosis de PHT en pacientes con epilepsia, en comparación a los portadores del alelo C. Esta asociación se apoya en estudios *in vitro* que han demostrado que el polimorfismo rs3812718 afecta el *splicing* alternativo de NaV1.1 codificado por SCN1A. El alelo C está asociado con un incremento en la expresión de la variante *splicing* Na(V) 1.1-5N, mientras que el genotipo TT está asociado con la expresión de Na(V) 1.1-5A, sin la variante Na(V) 1.1-5N. Esta última variante está asociada con menor sensibilidad a la PHT en comparación con la variante *splicing* Na(V) 1.1-5A del canal de sodio [192]. No se tiene conocimiento de la falta de asociación entre los genotipos evaluados y la dosis de mantenimiento de PHT en el presente estudio. De nuevo es posible especular que el número relativamente bajo de pacientes incluido en el presente estudio no fue lo suficientemente grande para establecer una asociación significativa entre los genotipos de CYP2C9 y la dosis de mantenimiento de la fenitoína.

Los análisis de farmacovigilancia señalaron que el 80% de los pacientes del estudio, presentaron al menos una RAM y la PHT estuvo implicada en el 86% de los casos. Dentro de los sistemas/órganos afectados por las RAM, el SNC fue el más afectado, en el 57% de los casos, seguido de los ojos y el sistema gastrointestinal en el 12% cada uno. Casi la mitad de las RAM fueron catalogadas como probables o definitivas, mientras que poco más de la mitad fueron consideradas de grado 2 o 3 de acuerdo con la severidad. El 69% de las RAM eran prevenibles. Con respecto a la clasificación DoTS, 28% de las RAM fueron catalogadas como reacciones por hipersusceptibilidad, mientras que el 24,1% fueron supra terapéuticas. Con relación al tiempo, la gran mayoría de RAM (88%) no guardaron relación temporal alguna con el momento de administración del medicamento. Dentro de los factores de susceptibilidad identificados, los más importantes fueron los factores exógenos en más de la mitad de los casos, la edad (39%), y la genética en casi la tercera parte de los casos.

Los resultados de farmacovigilancia de este estudio coinciden con lo encontrado en otros trabajos similares, según los cuales la toxicidad de los AED es predominantemente neurológica [228], con un 70% de RAM prevenibles aproximadamente, siendo la causa más frecuente de efectos adversos (y eventualmente de fallo terapéutico) el monitoreo insuficiente de concentraciones plasmáticas del antiepiléptico, que solo estuvo disponible en 11 de los 77 pacientes evaluados [228]. Este resultado queda de manifiesto cuando se consideró que 9 de cada 10 RAM estuvieron relacionadas con concentraciones plasmáticas supra terapéuticas del fármaco (toxicidad). Esta falta de monitoreo podría explicarse por la falta de atención que prestan algunos médicos a la evaluación y seguimiento de posibles RAM en pacientes con epilepsia, como lo ha señalado un trabajo publicado recientemente por Almohammadi et al. llevado a cabo en tres centros médicos

especializados en neurología en Arabia Saudita, y en el cual los médicos tuvieron una tasa de subregistro de RAM en la historia clínica de los pacientes cercano al 80% [229].

Se documentaron interacciones medicamentosas de relevancia clínica en casi la mitad de los pacientes evaluados (44%). 77% de las interacciones sugerían un monitoreo estricto de la terapia farmacológica, mientras que el 23% restante tenía indicado un cambio en la terapia farmacológica de la epilepsia. 36,6% de los casos de fallo terapéutico a la medicación antiepiléptica pudieron explicarse por una o varias interacciones medicamentosas relacionadas con inducción del metabolismo hepático del fármaco, por lo que algunos casos catalogados como EFR, en realidad pudieron explicarse por errores de medicación sucesivos (interacción medicamentosa sin monitoreo de concentraciones plasmáticas y sin el correspondiente ajuste en el esquema posológico), mientras que el 51,2% de los casos de RAM pudieron ser explicados por una interacción medicamentosa. Tan solo un 10% de las interacciones documentadas no tuvieron impacto clínico en los pacientes de acuerdo al sistema de evaluación empleado [207]. Un estudio retrospectivo realizado en 4955 pacientes epilépticos de Estados Unidos, encontró que aproximadamente el 45% de los pacientes tenía una interacción medicamentosa potencial, lo cual coincide con los resultados del presente trabajo [230]. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de los servicios de farmacovigilancia en brindar apoyo al manejo de pacientes con epilepsia, así como del acompañamiento de los servicios de atención farmacéutica, que podrían resultar en una detección temprana de posibles problemas relacionados con medicamentos (p. ej. RAM, interacciones, medición insuficiente o inapropiada de niveles plasmáticos, etc.), que en últimas podría mejorar el cuidado y los desenlaces clínicos (efectividad y seguridad) en este tipo de pacientes) [231].

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio clínico realizado en pacientes colombianos, con un enfoque farmacogenómico, dirigido a indagar sobre el impacto de tres farmacogenes y cinco polimorfismos genéticos distintos en la respuesta terapéutica a la medicación antiepiléptica, los cuales fueron identificados mediante una revisión exhaustiva de la literatura. Como fortalezas adicionales del trabajo de investigación, este fue un estudio prospectivo de cohorte con seguimiento durante varios meses, en el cual los pacientes epilépticos fueron evaluados sistemáticamente con el fin de establecer o confirmar el diagnóstico de EFR, el hallazgo de la dosis de mantenimiento, y el desarrollo de posibles efectos adversos a la medicación. Con el fin de identificar a los pacientes con EFR, se usaron los criterios de la ILAE, para tener una definición objetiva, actualizada y global de farmacorresistencia, descartando la falta de adherencia como un problema relacionado con medicamentos causante de la falta de respuesta al tratamiento. Así mismo, las RAM fueron evaluadas de manera exhaustiva con respecto a la causalidad, la prevenibilidad, la intensidad, y su presentación clínica (clasificación DoTS) con un enfoque de farmacovigilancia activa/intensiva. Finalmente, se realizó una evaluación sistemática de todas las posibles interacciones medicamentosas,

clínicamente significativas, que pudieron afectar la efectividad o la seguridad de la terapia antiepiléptica en los pacientes del estudio.

Con respecto a las limitaciones del proyecto, este fue un estudio observacional basado en la entrevista con los pacientes y familiares, y la información disponible en las historias clínicas, en las cuales se encontró que los niveles de concentraciones plasmáticas solo estaban disponibles en menos del 15% de los pacientes evaluados. La falta de este examen paraclínico pudo haber introducido un sesgo muy importante al evaluar el fenotipo de los pacientes, pues de esta manera se hubiera podido realizar una correlación más exacta entre los genotipos de CYP2C9, la concentración plasmática obtenida y la respuesta terapéutica al medicamento. Así mismo, esta situación pudo haber sobreestimado el impacto de las interacciones medicamentosas como posible causa de la falta de respuesta a la medicación antiepiléptica, pues se calculó que más de una tercera parte de los casos de fallo terapéutico pudieron no corresponder a una verdadera EFR, sino a casos de ineffectividad terapéutica secundarios a interacciones medicamentosas. De igual manera, las interacciones pudieron ser la causa de más del 50% de las RAM documentadas, por lo que al igual que ocurrió con la evaluación de la efectividad, la ausencia de niveles plasmáticos pudo conducir a una sobreestimación del efecto de esta variable sobre los desenlaces de seguridad del medicamento. Teniendo en cuenta que la mayoría de AED empleados por los pacientes del estudio fueron de rango terapéutico estrecho (p. ej. PHT, VPA), existe evidencia que sugiere que dichos medicamentos no son libremente intercambiables debido a que podrían generar cambios en la terapéutica del paciente. De esta forma, algunos autores han señalado que, a diferencia de la mayoría de los fármacos, para el caso de los AED la demostración de bioequivalencia podría no ser suficiente para garantizar la equivalencia terapéutica [232,233]. Por lo tanto, la falta de control sobre las marcas de antiepiléptico empleadas por cada uno de los pacientes pudo haber introducido un sesgo adicional en el estudio. Finalmente, la elevada imprecisión obtenida en algunos resultados, así como la falta de significancia estadística para muchas de las correlaciones genotipo-fenotipo evaluadas, pudieron explicarse por un tamaño de muestra insuficiente o por la evaluación de un número relativamente pequeño de variantes genéticas dentro de varios cientos de posibles farmacogenes (con sus respectivos polimorfismos), que por razones presupuestales y logísticas no pudieron ser incluidos.

De hecho un estudio publicado recientemente correspondiente al desarrollo de un algoritmo predictivo de respuesta terapéutica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial encontró que los farmacogenes más importantes en el modelo predictivo fueron *ABCC2*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9* y *CYP2C19* de los cuales solamente *CYP2C9* fue evaluado en el presente estudio. Los autores encontraron que dicho algoritmo podía mejorar la predicción de la respuesta a la terapia antiepiléptica en estos pacientes con una precisión estimada de 0,8177 [234].

Cómo se ha mencionado anteriormente, cerca del 30% de pacientes epilépticos evolucionan hacia una EFR durante el curso de la enfermedad, y algunos de ellos pueden ser candidatos al tratamiento quirúrgico. Sin embargo, hasta un 50% de los

pacientes puede presentar fallo de la intervención quirúrgica después de cinco años o más, lo cual podría estar relacionado con la naturaleza dinámica de la enfermedad donde los cambios moleculares dentro del cerebro afectado predisponen a una condición epileptógena persistente, que algunos autores han llamado memoria epileptogénica. Aunque los casos familiares de epilepsia del lóbulo temporal (TLE) y la predisposición genética a las crisis febriles ha sido descrita, la TLE no es considerada un desorden genéticamente heredado. Sin embargo, algunos estudios de perfiles basados en arreglos genéticos (*arrays*) han detectado patrones de expresión génica aberrantes. Varios genes de epilepsia candidatos comunes han sido identificados en modelos de TLE humanos y experimentales y se piensa que éstos participan en la inflamación y el estrés, la transmisión sináptica, la transducción de señales, el transporte iónico, el metabolismo celular y la plasticidad sináptica. Se ha propuesto la hipótesis que la hiperactividad neuronal sincronizada (p. ej. crisis epilépticas) induce cambios profundos en el epigenoma y en la expresión de genes *downstream*. Alteraciones epigenéticas incluyendo la metilación del ADN, modificaciones de histonas y microRNAs podrían ser las responsables de los cambios funcionales y estructurales dentro de las redes neurales, así como en el inicio y la progresión de la epilepsia hacia una EFR [235]. De esta forma, los aspectos de la complejidad del problema a estudiar (EFR) junto con las limitaciones de datos disponibles (p. ej. ausencia de datos epigenéticos) y la dificultad tecnológica para generar más información pudo haber limitado los alcances del presente trabajo.

Teniendo en cuenta que el estudio fue llevado a cabo en centros de atención especializados para el manejo de la epilepsia, esto podría explicar la mayor frecuencia de pacientes con EFR, en comparación a lo que se ha reportado habitualmente en la literatura [3,27]. Así mismo la gran mayoría de pacientes padecía epilepsia de origen desconocido o estructural/metabólico y recibían PHT para el tratamiento de la condición, por lo cual los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

- La epilepsia es una enfermedad compleja, con diferente origen y fisiopatología, para la cual se emplean diferentes AED (muchas veces en combinación), con diferentes mecanismos de acción, cinéticas complejas, un gran potencial de interacciones medicamentosas y efectos adversos.
- La falta de asociación entre las variantes genéticas evaluadas y el control de la enfermedad en el presente estudio pudo explicarse por el efecto que tiene la propia epilepsia sobre la expresión de la GP en la BHE, por las alteraciones epigenéticas que no fueron evaluadas, o las interacciones medicamentosas relacionadas con inducción metabólica, que pudieron favorecer la aparición de “pseudorresistencia” en aproximadamente un 30% de los casos.
- Evidencia creciente señala que tanto el polimorfismo C3435T, como el polimorfismo IVS5-91 G>A, son a la vez biomarcadores farmacogenómicos y biomarcadores de enfermedad en pacientes epilépticos, estando por establecer el peso relativo de cada uno de ellos en cada uno de los escenarios clínicos mencionados.
- Los polimorfismos *2 y *3 que confieren los fenotipos de metabolizador intermedio/lento de CYP2C9 son predictores clínicos, altamente confiables, de reacciones adversas de tipo vértigo-cerebeloso, las cuales son particularmente importantes en pacientes que reciben AED (especialmente PHT) dada su elevada frecuencia y severidad.
- Las evaluaciones de farmacovigilancia realizadas señalaron a los errores de medicación y en especial a la falta de monitoreo de concentraciones plasmáticas

como una posible causa de efectos adversos, pues se consideró que dos de cada tres RAM fueron prevenibles en el estudio.

6.2 Recomendaciones

Es necesario seguir indagando sobre las posibles variantes genéticas que podrían conferir el fenotipo de farmacorresistencia en epilepsia, a la luz de las últimas tecnologías de genotipificación (secuenciación de última generación) con el fin de realizar un abordaje farmacogenómico de la totalidad de genes y posibles variantes genéticas implicadas en la respuesta al tratamiento de la epilepsia. Así mismo, dichos estudios se deben complementar con evaluaciones de transcriptómica y proteómica que permitan evaluar el efecto de la epigenética sobre las variantes genéticas encontradas.

Como se ha mencionado anteriormente, este estudio demostró la correlación entre algunas variantes genéticas y las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica, en particular la presencia de alelos que confieren el fenotipo de metabolizador intermedio/lento para CYP2C9 y el desarrollo de reacciones adversas vestibulo-cerebelosas que afectan marcadamente el desempeño y la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Para tal fin, y en concordancia con algunas guías de manejo y lineamientos de agencias regulatorias internacionales, se sugiere que los polimorfismos *2 y *3 de dicho gen sean evaluados en futuros estudios prospectivos de costo-efectividad de pacientes con epilepsia que reciben (o van a recibir) PHT con el fin de establecer la eficiencia de la evaluación temprana de estos polimorfismos en la atención de pacientes epilépticos colombianos. De ser favorable dicha evaluación, esto permitiría la inclusión de dicho biomarcador farmacogenómico para la atención de los pacientes epilépticos en Colombia.

Por otra parte, dada la elevada complejidad del manejo farmacoterapéutico de los pacientes epilépticos, que suele incluir varios fármacos de rango terapéutico estrecho, con muchos efectos adversos, los cuales con frecuencia interaccionan entre sí, se aconseja enfáticamente el acompañamiento de los programas de farmacovigilancia y/o los servicios de atención farmacéutica para optimizar el manejo de los pacientes epilépticos en Colombia, lo cual incluye el apoyo en la medición oportuna de niveles plasmáticos de PHT y otros AED con énfasis en farmacocinética clínica, con el fin de mejorar la relación beneficio/riesgo de esta intervención farmacológica.

A. Anexo: Formato de recolección de información

Consecutivo

Datos del paciente	
Nombre	
Identificación	
Teléfono fijo	
Teléfono celular	
Contacto	
Edad	
Sexo	
Natural de	
Procedente de	

Ocupación			
Observaciones			
Información del tratamiento			
Tipo de crisis (clasificación internacional ILAE)	Genética	Estructural/metabólica	Desconocida
Medicamento(s) antiepiléptico(s)			
Inicio del tratamiento			
Final del tratamiento			
Razón de la suspensión			
Dosis actual prescrita			
Dosis actual empleada			
Dosis más alta recibida			
Marca			
Presencia de efectos adversos previos (consignar la dosis que estaba recibiendo, momento de aparición,	Preguntar por hospitalizaciones después del último control y posibles efectos adversos serios (p. ej. Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, anemia aplásica, agranulocitosis, otra discrasia sanguínea, estupor, coma, convulsiones, depresión respiratoria, hepatitis, falla hepática, pancreatitis aguda, hiperamonemia,		

Respiratorio:

- Broncorrea

Cardiovascular:

- Anemia Leucopenia (neutropenia) Trombocitopenia Eosinofilia Esplenomegalia Linfadenopatía

Renal:

- Nefrolitiasis

Gastrointestinal:

- Náuseas Vómito Anorexia Hiperfagia Sialorrea Disgeusia Agrandamiento gingival Aumento de peso
 Elevación de transaminasas

Piel y faneras:

- Erupción cutánea Dermatitis exfoliativa Alopecia Hipertrichosis Acné Endurecimiento facial

Óseo:

- Osteomalacia/osteoporosis

Endocrino:

- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética Hiperglicemia Aumento de peso

- Pérdida de peso Anorexia

Inmunológico:

- Lupus eritematoso sistémico

Teratogenicidad _____

Otro, ¿cuál? _____

Última crisis convulsiva (fecha) _____

Última lectura de EEG incluida la fecha _____

Creatinina (fecha) _____

AST (fecha) _____

ALT (fecha) _____

Bilirrubinas (fecha) _____

Cp (especificar antiepiléptico, fecha, toma de la muestra en pico o en valle) _____

B. Anexo: Formato de seguimiento de pacientes

Consecutivo

Datos del paciente			
Nombre			
Identificación			
Información del tratamiento			
Medicamento(s) antiepiléptico(s)			
Inicio del tratamiento			
Final del tratamiento			
Razón de la suspensión			
Dosis actual prescrita			
Dosis actual empleada			
Dosis más alta recibida			

Marca			
Presencia de efectos adversos previos (consignar la dosis que estaba recibiendo, momento de aparición, evolución y la conducta del médico tratante)	Preguntar por hospitalizaciones después del último control y posibles efectos adversos serios (p. ej. Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, anemia aplásica, agranulocitosis, otra discrasia sanguínea, estupor, coma, convulsiones, depresión respiratoria, hepatitis, falla hepática, pancreatitis aguda, hiperamonemia, coagulación intravascular diseminada, teratogenicidad)		
Medicamentos añadidos o retirados			
Efectos adversos (listado complementario al anterior)			
<u>Neurológico:</u>			
<input type="checkbox"/> Vértigo <input type="checkbox"/> Ataxia <input type="checkbox"/> Somnolencia <input type="checkbox"/> Letargia <input type="checkbox"/> Deterioro cognitivo <input type="checkbox"/> Asterixis <input type="checkbox"/> Confusión <input type="checkbox"/> Temblor <input type="checkbox"/> Hipotonía <input type="checkbox"/> Fatiga <input type="checkbox"/> Disartria <input type="checkbox"/> Nerviosismo <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Agitación <input type="checkbox"/> Insomnio <input type="checkbox"/> Dificultad para hablar <input type="checkbox"/> Alteraciones del lenguaje <input type="checkbox"/> Disonía			
<u>Psiquiátrico:</u>			
<input type="checkbox"/> Alteraciones psiquiátricas y comportamentales			
<u>Oftalmológico:</u>			
<input type="checkbox"/> Nistagmus <input type="checkbox"/> Diplopía <input type="checkbox"/> Visión borrosa <input type="checkbox"/> Pérdida de visión <input type="checkbox"/> Restricción de campos visuales			
<u>Respiratorio:</u>			
<input type="checkbox"/> Broncorrea			
<u>Cardiovascular:</u>			
<input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Leucopenia (neutropenia) <input type="checkbox"/> Trombocitopenia <input type="checkbox"/> Eosinofilia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Linfadenopatía			
<u>Renal:</u>			
<input type="checkbox"/> Nefrolitiasis			
<u>Gastrointestinal:</u>			
<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vómito <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Hiperfagia <input type="checkbox"/> Sialorrea <input type="checkbox"/> Disgeusia <input type="checkbox"/> Agrandamiento gingival <input type="checkbox"/> Aumento de peso <input type="checkbox"/> Elevación de transaminasas			
<u>Piel y faneras:</u>			

Erupción cutánea Dermatitis exfoliativa Alopecia Hipertricosis Acné Endurecimiento facial

Óseo:

Osteomalacia/osteoporosis

Endocrino:

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética Hiperglicemia Aumento de peso

Pérdida de peso Anorexia

Inmunológico:

Lupus eritematoso sistémico

Teratogenicidad _____

Otro, ¿cuál? _____

Última crisis convulsiva (fecha) _____

Última lectura de EEG incluida la fecha _____

Creatinina (fecha) _____

AST (fecha) _____

ALT (fecha) _____

Bilirrubinas (fecha) _____

Cp (especificar antiepiléptico, fecha, toma de la muestra en pico o en valle) _____

C. Anexo: Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:
 La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

D. Anexo: Criterios de Schumock y Thornton modificados

1. Los fármacos involucrados no fueron apropiados para la condición clínica del paciente.
2. La dosis, vía, o frecuencia de administración no fue apropiada para la edad del paciente, el peso o la enfermedad.
3. El monitoreo terapéutico de fármacos requerido u otras pruebas de laboratorio necesarias no fueron desarrolladas o no fueron suficientemente desarrolladas.
4. El paciente tiene una historia de alergia o reacción previa al fármaco.
5. Una interacción conocida fue la causa sospechada de la reacción.
6. Una concentración sérica por encima del rango terapéutico fue documentada.
7. La falta de cumplimiento estuvo asociada con la reacción.
8. Un error de medicación fue la causa de la reacción adversa.

E. Anexo: clasificación DoTS

DOSIS	<ul style="list-style-type: none">- Supraterapéuticas- Colaterales- Hipersensibilidad
TIEMPO	<ul style="list-style-type: none">- Rápidas- Primera dosis- Tempranas- Intermedias- Tardías- Retardadas
SUSCEPTIBILIDAD	<ul style="list-style-type: none">- Genética- Edad- Género- Fisiología alterada- Factores exógenos- Enfermedad

Traducción de: Aronson JK, Ferrer RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*.2003; 327:1222-1225.

F. Anexo: Escala para la evaluación de la severidad/intensidad de los efectos adversos propuesta por Aronson y Ferner

Grado	Cambio en el esquema de dosificación del medicamento ofensor
1	No se requiere cambio en el esquema de dosificación
2	Se requiere o se desea un cambio en el esquema de dosificación
3	Se requiere o se desea la suspensión

G. Anexo: Escala de Moriski-Green

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El paciente fue considerado como cumplidor si respondía de forma correcta a las cuatro preguntas, es decir, No/Sí/No/No.

I. Anexo: Consentimiento informado para participar en el estudio



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON EL
OBJETO DE REALIZAR UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**ESTUDIO: "ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE
LA MEDICACIÓN ANTICONVULSIVA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS
AFECTADOS DE EPILEPSIA"**

Usted (o su pariente) está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, y el Departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario con la participación de:

CARLOS CALDERÓN, JESÚS RODRÍGUEZ, FABIO ARISTIZABAL. Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos importantes en la realización de este estudio:

- (a) La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- (b) La naturaleza de esta investigación, su propósito, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le será explicada por el equipo de atención clínica.
- (c) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien, con mucho gusto, le contestará sus preguntas
- (d) **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en la Unidad de Farmacología de la Universidad del Rosario. Las historias clínicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

De acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”), este estudio puede ser clasificado como una “Investigación con riesgo mínimo”. Se cumplirá con lo establecido por el Ministerio de Protección Social colombiano (antiguo Ministerio de Salud), la ley 84 de 1989 y la ley 2381 de 1993.

Cualquier información adicional usted puede obtenerla directamente con:

Doctor Carlos Calderón Ospina.

Jefe Unidad de Farmacología

Departamento de Ciencias Biomédicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad del Rosario. Tel (57-1) 2970200 (Ext 3318). Celular: 3017859291

OBJETIVO:

Determinar si existe asociación entre algunos factores genéticos y la respuesta terapéutica a la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes adultos colombianos afectados de Epilepsia.

PROCEDIMIENTO:

Se realizará una entrevista clínica con usted y se tomará una muestra de aproximadamente 10 mL de sangre mediante punción en vena periférica. En caso de que sea necesario repetir los exámenes, usted será notificado para tomar las muestras nuevamente. Estas muestras serán manejadas y analizadas únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto y almacenadas en el Laboratorio de

Biología Celular y Molecular de la Universidad del Rosario.

RIESGOS E INCOMODIDADES La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad y las molestias y efectos adversos dependerán exclusivamente de la toma de muestra de sangre referida en el procedimiento. Algunas de estas molestias incluyen: hematomas, enrojecimiento y/o sensibilidad al tacto en el lugar de donde se extrae la muestra. Sin embargo, estas se presentarán de manera transitoria.

BENEFICIOS ADICIONALES *Si Ud. está tomando algún medicamento antiepiléptico, este estudio ayudará a determinar si Ud. tiene algún factor genético que lo(a) predisponga a tener mayor riesgo de desarrollar efectos desfavorables por este y otros medicamentos, y podrá ayudar a su médico a establecer la dosis óptima de acuerdo a los factores mencionados.*

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

El riesgo existente en una toma de muestra de sangre en vena periférica es muy bajo y por lo tanto no reviste riesgo para su salud.

MANEJO DE RESULTADOS

Siempre que Ud. lo desee, los resultados que se obtengan de la investigación serán entregados de manera personal en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Universidad del Rosario.

AUTORIZACION

La utilización de la muestra en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender mejor la relación entre la genética y la respuesta al tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Por lo tanto, por

favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de la muestra y su utilización en estudios de investigación posteriores

Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

Autorizo conservar la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserven en anonimato mis datos de identificación Si No
- En estudios complementarios de diagnóstico para mi o algún miembro de mi familia Si No
- En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserven en anonimato mis datos de identificación Si No
- En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserven en anonimato mis datos de identificación Si No

AUTORIZACION PARA LA TOMA DE MUESTRAS E INCLUSION VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:

Habiendo sido enterada(o) del contenido del presente estudio, sé que los resultados me podrán indicar acerca de mis factores genéticos y como estos determinan como reacciono ante el tratamiento con la medicación antiepiléptica, lo cual podría ayudar a optimizar mi tratamiento en el futuro; y que se han resuelto todas mis dudas acerca de la investigación. Yo, _____ con documento de identificación número: _____ de _____, acepto voluntariamente que se me tome una muestra de sangre, con el fin de realizar el análisis mencionado. Así mismo, declaro que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra.

Fecha: _____

Dirección _____	
Teléfono _____	
Firma _____	
CC.	
Firma _____	Firma _____
CC.	CC.
Dirección _____	Dirección _____
Teléfono _____	Teléfono _____
Testigo 1	Testigo 2
Investigador (nombre y firma) _____	
Bogotá D.C., a los ____ días del mes de _____ del año _____.	

J. Anexo: Consentimiento informado para padres o representantes legales



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON EL OBJETO DE REALIZAR UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO: “ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA MEDICACIÓN ANTICONVULSIVA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS AFECTADOS DE EPILEPSIA”

Señores padre y madre de familia. Su hijo/a ha sido considerado/a como un/a posible participante de este proyecto de investigación propuesto por el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, y el Departamento de Ciencias Básicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario con la participación de:

CARLOS CALDERÓN, JESÚS RODRÍGUEZ, FABIO ARISTIZABAL. Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos importantes en la realización de este estudio:

- (a) La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- (b) La naturaleza de esta investigación, su propósito, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, les será explicada por el equipo de atención clínica.
- (c) Si tienen algún interrogante sobre el estudio por favor no duden en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien, con mucho gusto, les contestará sus preguntas
- (d) **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en la Unidad de Farmacología de la Universidad del Rosario. Las historias clínicas, los resultados de exámenes y la información de su hijo/a son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente ustedes y el equipo de atención clínica tendrán acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

De acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”), este estudio puede ser clasificado como una “Investigación con riesgo mínimo”. Se cumplirá con lo establecido por el Ministerio de Protección Social colombiano (antiguo Ministerio de Salud), la ley 84 de 1989 y la ley 2381 de 1993.

Cualquier información adicional usted puede obtenerla directamente con:

Doctor Carlos Calderón Ospina.

Jefe Unidad de Farmacología

Departamento de Ciencias Biomédicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad del Rosario. Tel (57-1) 2970200 (Ext 3318). Celular: 3017859291

OBJETIVO:

Determinar si existe asociación entre algunos factores genéticos y la respuesta terapéutica a la medicación anticonvulsiva en un grupo de pacientes adultos colombianos afectados de Epilepsia.

PROCEDIMIENTO:

Se realizará una entrevista clínica con su hijo/a y se tomará una muestra de aproximadamente 10 mL de sangre mediante punción en vena periférica. En caso de que sea necesario repetir los exámenes, ustedes serán notificados para tomar las muestras nuevamente. Estas muestras serán manejadas y analizadas únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto y almacenadas en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Universidad del Rosario.

RIESGOS E INCOMODIDADES La participación en este estudio representa riesgo mínimo para la salud e integridad de su hijo/a y las molestias y efectos adversos dependerán exclusivamente de la toma de muestra de sangre referida en el procedimiento. Algunas de estas molestias incluyen: hematomas, enrojecimiento y/o sensibilidad al tacto en el lugar de donde se extrae la muestra. Sin embargo, estas se presentarán de manera transitoria.

BENEFICIOS ADICIONALES *Si su hijo/a está tomando algún medicamento antiepiléptico, este estudio ayudará a determinar si él o ella tiene algún factor genético que lo(a) predisponga a tener mayor riesgo de desarrollar efectos desfavorables por este y otros medicamentos, y podrá ayudar a su médico a establecer la dosis óptima de acuerdo a los factores mencionados.*

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES

Al tomar parte de este estudio es importante que ustedes contemplen las siguientes responsabilidades y precauciones:

El riesgo existente en una toma de muestra de sangre en vena periférica es muy bajo y por lo tanto no reviste riesgo para la salud de su hijo/a.

MANEJO DE RESULTADOS

Siempre que Uds. lo deseen, los resultados que se obtengan de la investigación serán entregados de manera personal en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Universidad del Rosario.

AUTORIZACION

La utilización de la muestra en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender mejor la relación entre la genética y la respuesta al tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Por lo tanto, por favor marquen su decisión con respecto al almacenamiento de la muestra y su utilización en estudios de investigación posteriores

- Deseo que la muestra que sea DESECHADA una vez completado el estudio.**
- Autorizo conservar la muestra con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, en las situaciones señaladas a continuación:**
- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserven en anonimato los datos de identificación de mi hijo/a Si No
 - En estudios complementarios de diagnóstico para mi hijo/a o algún miembro de la familia Si No
 - En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserven en anonimato los datos de identificación de mi hijo/a Si No
 - En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserven en anonimato los datos de identificación de mi hijo/a Si No

AUTORIZACION PARA LA TOMA DE MUESTRAS E INCLUSION VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:

Habiendo sido enterados del contenido del presente estudio, sabemos que los resultados podrán indicar acerca de los factores genéticos de mi hijo/a y como estos determinan como él o ella reacciona ante el tratamiento con la medicación antiepiléptica, lo cual podría ayudar a optimizar su tratamiento en el futuro; y que se han resuelto todas nuestras dudas acerca de la investigación. Yo, _____ con documento de identificación número: _____ de _____, acepto voluntariamente que al menor, _____ se le tome una muestra de sangre, con el fin de realizar el análisis mencionado. Así mismo, declaro que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el

manejo que se le dará al material de muestra.

Fecha: _____

Nombre: _____

Firma _____

Número de identificación _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma Acudiente/Representante Legal 1 _____

CC. _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma Acudiente/Representante Legal 2 _____

CC. _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma _____

Firma _____

CC.

CC.

Dirección _____

Dirección _____

Teléfono _____

Teléfono _____

Testigo 1

Testigo 2

Investigador (nombre y firma) _____

Bogotá D.C., a los ____ días del mes de _____ del año _____.

K. Anexo: Asentimiento informado para menores de edad o pacientes en estado de interdicción



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

ASENTIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON EL OBJETO DE REALIZAR UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO: "ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA MEDICACIÓN ANTICONVULSIVA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS AFECTADOS DE EPILEPSIA"

Este documento es para niños y jóvenes con edades entre los 11 y 17 años atendidos en la institución_____.

Te vamos a informar acerca de una investigación a la que te invitamos a participar. Tus padres (o cuidadores responsables) ya conocen de esta investigación, y han aceptado que hablemos contigo.

Un médico neurólogo de tu servicio de salud te ha examinado y te ha formulado una medicina para mejorar tu epilepsia.

Los investigadores de este estudio son diferentes de ese médico neurólogo. Nosotros estudiaremos cómo te has estado sintiendo desde el comienzo del tratamiento de la epilepsia y cada mes de ahí en adelante hasta completar un año.

En cada uno de esos momentos te haremos preguntas sobre cómo te has estado sintiendo. Son preguntas similares a las que te ha hecho el médico neurólogo de tu servicio de salud.

En este estudio también se obtendrá una muestra pequeña de sangre (equivalente a una cucharada de 10 CC), para ver si algunas características de las células influyen en la respuesta al medicamento de la epilepsia.

Tu eres libre de elegir si participas o no en esta investigación. Si no deseas participar no estás obligado a hacerlo, aunque tus padres (o cuidadores responsable) hayan aceptado que participes, y esa decisión no afectará tu tratamiento para la epilepsia.

Puedes preguntar y aclarar la información con los investigadores y tus padres (o cuidadores responsables). Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las expliquen mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedir parar en cualquier momento y tomar el tiempo necesario para explicar y entender lo que necesites para tomar tu decisión.

El objetivo de esta investigación es poder encontrar mejores formas de seleccionar los medicamentos para la epilepsia, que sean mejores y más rápidos.

Los beneficios que esta investigación podría traerte, es que vas a tener evaluaciones más frecuentes y detalladas de tu epilepsia y su tratamiento.

Que podrás comentar las cosas que te molestan y si presentas alguna reacción que pudiera estar relacionada con el medicamento, nosotros se lo haremos saber a tu médico neurólogo tratante.

Además, gracias a tu participación podremos tener información que nos podrá ser útil para manejar esta enfermedad en otros niños y jóvenes o en ti mismo si lo llegases a requerir en un futuro.

¿Tienes preguntas para hacernos?

Yo, (coloca tu nombre a continuación)

He entendido que, si acepto participar en el estudio, me harán preguntas sobre lo que he estado sintiendo y sobre mi estado de salud actual. Y que me tomarán una pequeña muestra de sangre, que no me molestará, o que tendré una mínima molestia similar a cuando me han hecho otros exámenes de sangre.

Las preguntas que me harán tratan sobre cómo me he sentido. No hay respuestas correctas (buenas), ni incorrectas (malas).

Estas preguntas me las harán antes de comenzar el tratamiento y cada mes de ahí en adelante hasta completar un año.

Entiendo que puedo hacer preguntas todas las veces que quiera en cualquier momento del estudio. Además, si decido que no quiero continuar en el estudio, puedo parar cuando quiera.

Si firmo este papel quiere decir que lo leí, o alguien me lo leyó y que comprendí la información sobre el estudio y que quiero participar, y que soy libre de no firmarlo si no quiero estar en el estudio.

Tengo claro que yo decido estar en el estudio y nadie se puede enojar conmigo si no firmo o si cambio de idea después de empezar el estudio, y me quiero retirar.

Firma del participante del estudio

Fecha _____

Firma del investigador

Fecha _____

L. Anexo: Tabla de seguimiento de pacientes con reacciones adversas a la medicación antiepiléptica

EDAD (años)	GÉNERO	CONTROL DE CRISIS	DOSIS EMPLAEDA (mg día)	Antiepilépticos empleados	COMORBILIDADES	OTROS MEDICAMENTOS	RAM	Medicamentos sospechosos	Causalidad	Prevenibilidad	Intensidad	Dosis	Tiempo	Genética	Edad	Sexo	Factores exógenos	Comorbilidad
80	F	NO CONTROLADA	200	PHT	HTA, CA COLÓN, Desnutrición?	LOSARTÁN	Cefalea	Fenitoína	Probable	NP	1	H	No	No	Si	Si	No	No
							Vértigo	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	No	Si	Si	No	No
							Erupción cutánea (ya habido con PHT)	Fenitoína	Definitiva	NP	1	H	Intermedia	No	Si	Si	No	No
35	F	NC	300	PHT, CBZ	GLIOMA EN ESTUDIO	FLUOXETINA	Aumento de peso	Fenitoína	Probable	P	1	C	Tardía	No	No	Si	Si	No
							Somnolencia	Fenitoína	Possible	P	1	C	No	No	No	Si	Si	Si

							ia	na	le										
86	F	NC	300	PH T, CL O	ACV, FA, HTA	LOSA RTÁN	Au men to de pes o	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	Ta rdí a	N o	S i	S i	S i	No	
33	M	Co	300	LT G	NO	NO	Cef lea	La mot rigi na	Pr ob abl e	NP	1	C	N o	N o	N o	N o	N o	No	
							So mno lenc ia	La mot rigi na	Pr ob abl e	NP	1	C	N o	N o	N o	N o	N o	No	
45	M	NC	300	LE V, OX C, TO P, LA C	NO	NO	Dipl oía	Lac osa mid a	Po sib le	P	2	C	N o	Si	N o	N o	Si	No	
							Visí on bor rosa	Lac osa mid a	Po sib le	P	2	C	N o	Si	N o	N o	Si	No	
							Sial orre a	Lev etir ace tam	Po sib le	P	1	C	N o	Si	N o	N o	Si	No	
							Atax ia	Lev etir ace tam	Po sib le	P	2	C	N o	Si	N o	N o	Si	No	
39	M	Co	300	PH T	NO	NO	Visi ón bor rosa	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	C	N o	N o	N o	N o	Si	No	
53	F	Co	300	PH T, VP A, FN B	NO	NO	Tem blor	Áci do val proi co	Po sib le	P	1	C	N o	N o	N o	S i	Si	No	
							Cef lea	Áci do val proi co	Po sib le	P	1	C	N o	N o	N o	S i	Si	No	

79	F	NC	300	PH T	HTA, HIPERC OLESTE RONEMI A, EPOC	OMEP RAZOL , ENALA PRIL, AMLO DIPIN O, LOVAS TATIN A, METO PROL OL, BECL OMET ASON A, BROM URO DE IPATR OPIO	Det erior o cog nitiv o	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	C	N o	N o	S i	S i	Si	No
							Leta rgia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	C	N o	N o	S i	S i	Si	Si
							So mno lenc ia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	N o	N o	S i	S i	Si	Si
36	F	Co	300	CB Z, CL O	INCONTI NENCIA URINARI A	NO	Atax ia	Car ba ma zep ina	Po sib le	P	2	C	N o	Si	N o	S i	Si	No
							Vért igo	Car ba ma zep ina	Po sib le	P	2	C	N o	Si	N o	S i	Si	No
55	F	Co	300	PH T	HTA	ENALA PRIL, HIDRO CLOTI AZIDA	So mno lenc ia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Leta rgia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	3	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Visi ón borr osa	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	3	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Vért igo	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	3	C	N o	N o	N o	S i	N o	No

18	M	NC	300	PH T, LT G, CL O, FN B	TVP, ACV, DEFICIT COGNITI VO	NO	So mno lenc ia	Fen oba rbit al	Po sib le	P	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Fati ga	Fen oba rbit al	Po sib le	P	2	C	No	Si	No	No	Si	No
							Atax ia	Fen oba rbit al	Po sib le	P	2	C	No	Si	No	No	Si	No
39	F	Co	100	PH T	ACV, CÁLCUL OS EN LA VESÍCU LA	LOVAS TATIN A, PROP ANOL OL, ACETA MINOF EN, ENOX APARI NA	Náu sea s	Fen itoí na	Po sib le	NP	1	H	No	No	No	Si	No	Si
48	F	NC	400	PH T, LT G, VP A	HTA, HIPERTI ROIDIS MO	Losarta n, Levotir oxina, Aceta minofe n, Bisaco dilo, Acido Ascorbi co	Leta rgia	Fen itoí na	Po sib le	P	2	S	No	No	No	Si	Si	No
62	M	Co	300	PH T, CB Z, CL O	NIEGA	NO	So mno lenc ia	Clo naz epa m	Po sib le	NP	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Tem blor	Áci do val proi co	Po sib le	NP	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Fati ga	Clo naz epa m	Po sib le	NP	2	C	No	Si	No	No	Si	No

							Visión borrosa	Fenitoína	Possible	NP	2	C	No	Si	No	No	Si	No
							Náuseas	Fenitoína	Possible	NP	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Vómito	Fenitoína	Possible	NP	2	C	No	Si	No	No	Si	No
							Sialorra	Clozapam	Possible	NP	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Grandami ento gingival	Fenitoína	Possible	NP	1	C	Tardía	Si	No	No	Si	No
							Vértigo	Fenitoína	Possible	NP	2	C	No	Si	No	No	Si	No
48	F	Co	1200	PH T	NIEGA	NO	Erupción cutánea	Fenitoína	Probable	P	1	S	Intermedia	No	No	Si	No	No
41	M	NC	300	PH T	NIEGA	NO	Polaquiuria	Fenitoína	Possible	NP	1	C	Tardía	Si	No	No	No	No
64	F	NC	400	PH T, LA C	TUMOR CEREBRAL, HTA, DM, Obesidad	LOSARTAN, INSULINA	Cefalea	Fenitoína	Possible	NP	1	S	No	Si	No	Si	No	Si
							Anemia	Fenitoína	Possible	NP	3	S	Intermedia	Si	No	Si	No	No
							Somnolencia	Fenitoína	Possible	NP	1	S	No	Si	No	Si	No	Si
6	F	Co	20	PH	HTA	HIDROCLOR	Cef	Fenitoí	Prob	P	1	H	N	N	S	S	Si	No

9			0	T		OTIAZI DA, VERA PAMIL O	alea	na	abl				o	o	i	i		
							Náu sea s	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	H	N o	N o	S i	S i	Si	No
							Vó mito	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	H	N o	N o	S i	S i	Si	No
							Disa rtria	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	H	N o	N o	S i	S i	Si	No
7 4	M	Co	20 0	PH T	ACV, INFECCI ÓN RENAL A REPETI CIÓN, HTA Desnutric ión??	METO PROL OL, AMLO DIPIN O, LOVAS TATIN A, NITRO FURA NTOÍN A, OMEPR AZOL	Con fusi ón	Fen itoí na	Po sib le	P	2	H	N o	Si	S i	N o	Si	Si
							Bro ncor rea	Fen itoí na	Po sib le	P	2	H	N o	Si	S i	N o	Si	Si
							So mno lenc ia	Fen itoí na	Po sib le	P	1	H	N o	Si	S i	N o	Si	No
5 0	F	NC	30 0	PH T, LE V	ASTROC ITOMA ANAPLÁ SICO, FALLA RENAL	MICOF ENOL ATO, PRED NISOL ONA, METO PROL OL, OMEPR AZOL , TACR OLIMU S	Con fusi ón	Fen itoí na	Po sib le	P	2	C	N o	N o	N o	S i	Si	Si
							Tem blor	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	N o	N o	N o	S i	Si	Si
							Ano rexi a	Fen itoí na	Po sib le	P	3	C	N o	N o	N o	S i	Si	Si
							Bro ncor rea	Fen itoí na	Po sib le	P	2	C	N o	N o	N o	S i	Si	Si
							So mno lenc ia	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	N o	N o	N o	S i	Si	Si
4 8	F	Co	20 0	PH T,	DIABET ES	METF ORMIN	Ner viosi	Fen itoí	Po sib	P	1	H	N o	N o	N o	S i	Si	No

				VP A	MELLITU S	A, GLIBE NCLA MIDA, DICLO FENA C, FLUOX ETINA	smo na le											
							Sial orre a	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	H	Ta rdí a	No	No	Si	Si	No
							Acn é	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	H	Ta rdí a	No	No	Si	Si	No
							Det erío cog nitiv o	Fen itoí na	Po sib le	P	2	H	No	No	No	Si	Si	No
7 7	F	NC	62 5	PH T, CL O	OSTEOP OROSIS, ENFERM EDAD DE ALHEIM ER	HALO PERID OL, CEFEP IME,	So mno lencia	Clo naz epa m	Po sib le	P	1	S	No	No	Si	Si	Si	Si
5 4	M	NC	30 0	PH T, LE V, FN B	HTA, HIPOTIR OIDISM O, DEFICIT COGNITI VO	VERA PAMIL O, LEVOT IROXI NA, OMEPR AZOL , HIDRO CLOR OTIAZI DA	Atax ia	Fen itoí na	Po sib le	P	2	C	No	Si	No	No	Si	Si
							Disa rtria	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	No	Si	No	No	Si	Si
							Cef alea	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Náu sea s	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	No	Si	No	No	Si	No
							Vért igo	Fen itoí na	Po sib le	P	2	C	No	Si	No	No	Si	No
6 2	F	Co	20 0	PH T	HTA, HIPOTIR OIDISM O	HIDRO CLOR OTIAZI DA, TIROXI NA, ASA, LOVAS TATIN	Vért igo	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	3	H	No	Si	No	Si	No	No
							Náu sea s	Fen itoí na	Pr ob abl	P	1	H	No	Si	No	Si	No	No

						A			e										
77	F	NC	200	PH T	HIPERC OAGULA BILIDAD	ENOX APARI NA, GLUC ONAT O DE POTA SIO, OMEPR AZOL , CEFAZ OLINA, CEFEP IME	So mno lenc ia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	H	N o	N o	S i	S i	Si	No	
41	M	Co	300	PH T	GASTRI TIS, HIPERC OLESTE ROLEMI A	TRAZ ODON A	Au men to de pes o	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	Ta rdí a	Si	N o	N o	Si	No	
84	F	NC	375	PH T	HTA, ITU, DEME NCIA FRONTA L	ENALA PRIL	So mno lenc ia	Fen itoí na	Po sib le	P	1	S	N o	N o	S i	S i	N o	Si	
78	F	NC	200	PH T	NO	NO	Ner vios mo	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	1	H	N o	N o	S i	S i	N o	No	
							Ost eop oros is	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	2	H	Ta rdí a	N o	S i	S i	N o	No	
							Disa rtria	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	1	H	N o	N o	S i	S i	N o	No	
89	F	Co	Mi ssi ng	PH T, VP A	EPOC, HTA, HIPOTI ROIDIS MO, TVP DERECH A, IVU RECUR RENTE, FALLA CARDIA	LEVOT IROXI NA, LOSA RTAN	So mno lenc ia	Fen itoí na	Po sib le	P	1	C	N o	N o	S i	S i	Si	Si	

					CA														
53	M	NC	300	PH T, LE V	NIEGA	NO	Disartria	Fenitoína	Possible	NP	1	C	No	No	No	No	No	No	No
72	M	Co	300	PH T	HIPERC OLESTE ROLEMI A, Obesida d	LOVAS TATIN A, ASA	Temblo	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	No	Si	No	No	No	No
71	M	Co	400	PH T	CÁNCER DE PRÓSTA TA	Missin g	Somnolencia	Fenitoína	Probable	P	1	S	No	No	Si	No	No	No	No
							Ataxia	Fenitoína	Probable	P	2	S	No	No	Si	No	No	No	No
69	M	NC	375	PH T, VP A, LO R	HTA, MASA INTRAC RANEAN A	QUETI APINA, HALO PERID OL, OMEP RAZOL	Vértigo	Fenitoína	Possible	P	2	S	No	No	Si	No	Si	Si	
75	M	NC	NA	PH T	HTA, TUMOR HIPOFIS IARIO	LOSA RTAN, OMEP RAZOL , ASA	Anemia	Fenitoína	Possible	P	3	C	Intermedia	No	Si	No	Si	No	
							Fatiga	Fenitoína	Possible	P	2	S	No	No	Si	No	Si	Si	
							Cálculos renales	Fenitoína	Possible	P	3	S	Tardía	No	Si	No	Si	No	
59	M	Co	300	PH T	HIPOTIR OIDISM O	LEVOT IROXI NA	Somnolencia	Fenitoína	Possible	P	1	C	No	No	No	No	No	si	

							Vértigo	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	No	No	No	No
69	M	Co	200	PH T, LE V	HTA	NIFEDIPINO, LOSARTÁN, HIDROCLOROTIAZIDA	Visión borrosa	Fenitoína	Posible	NP	2	H	No	No	Si	No	Si	No
27	M	Co	200	PH T	NO	NO	Temblor	Fenitoína	Probable	NP	1	H	No	No	No	No	No	No
44	F	NC	100	PH T, CB Z	NO	NO	Hipertrocosis	Fenitoína	Posible	NP	1	H	No	No	No	Si	Si	No
							Leta rgia	Fenitoína	Posible	NP	2	H	No	No	No	Si	Si	No
							Pérdida de visión	Fenitoína	Posible	NP	3	H	No	No	No	Si	Si	No
							Acné	Fenitoína	Posible	NP	1	H	Tardía	No	No	Si	Si	No
78	M	Co	300	PH T	HTA	AMLODIPINO, HIDROCLOROTIAZIDA, CLONIDINA, CARVEDILOL	Cefalea	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	Si	Si	No	Si	No
							Broncorrea	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	Si	Si	No	Si	No
							Temblor	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	Si	Si	No	Si	No
54	M	NC	300	CB Z, VPA	NO	NO	Erupción cutánea	Carbamazep	Probable	P	3	C	Intermed	Si	No	No	Si	No

							nea	ina				ia						
							Cefalea	Ácido valproico	Possible	P	1	C	No	Si	No	No	No	No
65	M	NC	200	PH T	HTA	NO	Somnolencia	Fenitoína	Probable	NP	1	H	No	No	Si	No	No	No
							Visión borrosa	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	No	Si	No	No	No
							Pérdida de visión	Fenitoína	Probable	NP	3	H	No	No	Si	No	No	No
							Erupción cutánea	Fenitoína	Probable	NP	1	H	Intermedia	No	Si	No	No	No
							Broncorrea	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	No	Si	No	No	No
							Vértigo	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	No	Si	No	No	No
76	F	Co	200	PH T	¿Desnutrición?	NO	Agrandamiento gingival	Fenitoína	Probable	NP	1	H	Tardía	Si	Si	Si	No	No
							Nerviosismo	Fenitoína	Probable	NP	1	H	No	Si	Si	Si	No	No

71	F	NC	375	PH T	EPOC, HTA	LOSARTÁN, BROMURO DE IPRATROPIO , SALBUTAMOL	So mno lencia	Fen itoí na	Po sible	P	1	S	No	Si	Si	Si	No	Si
49	M	NC	600	LE V, OX C, TO P	NO	ACETA MINOF EN	So mno lencia	Fen itoí na	Po sible	P	1	S	No	No	No	No	Si	No
							Dipl opía	Fen itoí na	Po sible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
							Visi ón bor rosa	Fen itoí na	Po sible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
							Ano rexi a	Fen itoí na	Po sible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
							Vért igo	Fen itoí na	Po sible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
60	F	Co	375	PH T	NO	ASA	Leta rgia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	S	No	Si	No	Si	No	No
							So mno lencia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	S	No	Si	No	Si	No	No
18	M	NC	350	PH T, VP A	HIDROC EFALIA, LUXACI ÓN DE CADERA , ¿PERIT ONITIS, MENING OENCEF ALITIS, ¿Desnutr ición?	OMEPR AZOL	Vó mito	Fen itoí na	Po sible	P	2	S	No	No	No	No	Si	Si
							So mno lencia	Fen itoí na	Po sible	P	1	S	No	No	No	No	Si	Si

77	F	Co	300	PH T	HTA	METO PROL OL, LOSA RTAN, AMLO DIPIN O, ATOR VASTA TINA	Somnolencia	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	No	Si	No	Si	No
							Leta rgia	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	Si	Si	Si	No
							Tem blor	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	No	Si	Si	Si	No
							Fati ga	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	Si	Si	Si	No
							Visi ón bor rosa	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	Si	Si	Si	No
							Bro ncor rea	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	Si	Si	Si	No
							Vért igo	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	Si	Si	Si	No
19	M	IND ETE RMI NAD O	900	PH T, VP A, CL O, LE V, LA C	RINITIS ALÉRGICA	OMEPRANOLOL, PROPRANOLOL, ACETAMINOFEN + CAFEÍNA RISPERIDONA	Diplopía	Fenitoína	Possible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
							Visión bor rosa	Fenitoína	Possible	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
							Pérdida de visión	Fenitoína	Possible	P	3	S	No	No	No	No	Si	No
							Leucopenia	Fenitoína	Possible	P	3	S	Intermedia	No	No	No	Si	No

							Sialorre a	Clo naz epa m	Po sib le	P	1	S	N o	N o	N o	N o	Si	No
							Acn é	Fen itoí na	Po sib le	P	2	S	N o	N o	N o	N o	Si	No
							Vért igo	Fen itoí na	Po sib le	P	2	S	N o	N o	N o	N o	Si	No
8 7	M	NC	20 0	PH T	DIABET ES MELLITU S	METF ORMIN A	So mno lenc ia	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	1	H	N o	N o	S i	S i	N o	No
							Tem blor	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	1	S	N o	N o	S i	S i	N o	No
							Cef alea	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	1	S	N o	N o	S i	S i	N o	No
							Vért igo	Fen itoí na	Pr ob abl e	NP	2	S	N o	N o	S i	S i	N o	No
3 0	F	Co	30 0	PH T	NIEGA	NIEGA	So mno lenc ia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Leta rgia	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	2	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Tem blor	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Ner viosi smo	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	N o	N o	N o	S i	N o	No
							Cef alea	Fen itoí na	Pr ob abl e	P	1	C	N o	N o	N o	S i	N o	No

							Visión borrosa	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	No	Si	No	No
							Bro ncor rea	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	No	Si	No	No
							Náu sea s	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	No	No	Si	No	No
							Vért igo	Fenitoína	Probable	P	2	C	No	No	No	Si	No	No
8 0	F	NC	20 0	PH T	HTA, DIABET ES, ENCEFA LOPATÍA HIPOGLI CÉMICA S SEVERA , EPOC, HIPOTIR OIDISM O, IRC	AMLO DIPIN O, INSULI NA GLUSI NA, INSULI NA GLAR GINA, LEVOT IROXI NA, ASA, ATOR VASTA TINA, SUCR ALFAT O, ÁCIDO ASCÓ RBICO	Leta rgia	Fenitoína	Po sib le	NP	2	H	No	No	Si	Si	Si	Si
							Tem blor	Fenitoína	Po sib le	NP	1	H	No	No	Si	Si	Si	Si
							Vó mito	Fenitoína	Po sib le	NP	2	H	No	No	Si	Si	Si	Si
							Vért igo	Fenitoína	Po sib le	NP	2	H	No	No	Si	Si	Si	Si
4 5	M	Co	52 5	PH T, OX C, TO P	NIEGA	NO	Visión borrosa	Fenitoína	Po sib le	P	2	S	No	No	No	No	Si	No
6 4	F	NC	30 0	PH T, VP	NIEGA	NO	Cef alea	Áci do val proi	Po sib le	P	1	C	No	No	No	Si	No	No

				A				co											
								Visión borrosa	Fenitoína	Possible	P	2	C	No	No	No	Si	Si	No
35	M	Co	200	PH T	Desnutrición?	NO	Vómito	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	Si	No	No	No	No	No
							Brocorrea	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	Si	No	No	No	No	No
							Vértigo	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	Si	No	No	No	No	No
							Leta rgia	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	Si	No	No	No	No	No
							Dipl opía	Fenitoína	Probable	NP	2	H	No	Si	No	No	No	No	No
							Acné	Fenitoína	Probable	NP	1	H	Tardía	Si	No	No	No	No	No
89	M	NC	300	PH T, VP A	DEMENCIA, PARKINSON, HTA	METOPROLOL, ENALAPRIL, HALOPERIDOL	Somnolencia	Fenitoína	Possible	P	1	C	No	No	Si	No	Si	Si	
							Cefalea	Ácido valproico	Possible	P	1	C	No	No	Si	No	No	No	No
							Brocorrea	Fenitoína	Possible	P	2	C	No	No	Si	No	Si	No	
							Agrandamiento ging	Fenitoína	Possible	P	1	C	Tardía	No	Si	No	Si	No	

							ival										
							Ataxia	Fenitoína	Possible	P	2	C	No	No	Si	No	No
49	M	NC	400	PH T	NIEGA	NO	Somnolencia	Fenitoína	Probable	P	1	S	No	No	No	No	No
							Temblor	Fenitoína	Probable	P	1	S	No	No	No	No	No
							Fatiga	Fenitoína	Probable	P	2	S	No	No	No	No	No
							Pérdida de visión	Fenitoína	Probable	P	3	S	No	No	No	No	No
							Vértigo	Fenitoína	Probable	P	2	S	No	No	No	No	No
88	F	NC	375	PH T	OSTEOPOROSIS, HTA	WINAD EINE, LOSARTAN, METOPROLOL	Leta rgia	Fenitoína	Probable	P	2	S	No	No	Si	Si	No
							Somnolencia	Fenitoína	Probable	P	1	S	No	No	Si	Si	No
78	F	NC	300	PH T	IAM, HTA, ¿Desnutrición?	ATORVASTATINA, METOPROLOL, LOSARTAN	Temblor	Fenitoína	Probable	P	1	C	No	No	Si	Si	No

Bibliografía

- [1] Pradilla A. G, Vesga A. BE, León-Sarmiento FE. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14:104–11. doi:10.1590/S1020-49892003000700005.
- [2] Cavalleri GL, McCormack M, Alhusaini S, Chaila E, Delanty N. Pharmacogenomics and epilepsy: the road ahead. *Pharmacogenomics* 2011;12:1429–47. doi:10.2217/pgs.11.85.
- [3] Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett* 2018;667:27–39. doi:10.1016/j.neulet.2017.01.014.
- [4] Chouchi M, Kaabachi W, Klaa H, Tizaoui K, Turki IB-Y, Hila L. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2017;17. doi:10.1186/s12883-017-0801-x.
- [5] Haerian BS, Roslan H, Raymond AA, Tan CT, Lim KS, Zulkifli SZ, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2010;19:339–46. doi:10.1016/j.seizure.2010.05.004.
- [6] Lv W-P, Han R-F, Shu Z-R. Associations between the C3435T polymorphism of the ABCB1 gene and drug resistance in epilepsy: a meta-analysis n.d.:9.
- [7] Balan S, Bharathan SP, Vellichiramal NN, Sathyan S, Joseph V, Radhakrishnan K, et al. Genetic Association Analysis of ATP Binding Cassette Protein Family Reveals a Novel Association of ABCB1 Genetic Variants with Epilepsy Risk, but Not with Drug-Resistance. *PLoS ONE* 2014;9:e89253. doi:10.1371/journal.pone.0089253.
- [8] Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: A meta-analysis. *Epilepsia* 2009;50:898–903. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01858.x.
- [9] McDonagh EM, Whirl-Carrillo M, Garten Y, Altman RB, Klein TE. From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource. *Biomark Med* 2011;5:795–806. doi:10.2217/bmm.11.94.
- [10] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia* 2009;51:1069–77. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [11] van Vliet EA, Zibell G, Pekcec A, Schlichtiger J, Edelbroek PM, Holtman L, et al. COX-2 inhibition controls P-glycoprotein expression and promotes brain delivery of phenytoin in chronic epileptic rats. *Neuropharmacology* 2010;58:404–12. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.09.012.
- [12] Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:930–42. doi:10.1016/j.addr.2011.12.003.
- [13] Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:542–8. doi:10.1038/clpt.2014.159.

-
- [14] Calderón-Ospina C. Fármacos Antiepilepticos. En: Velásquez-Torres A, Palacios-Sánchez L. Actividades Integradoras del Aprendizaje por Sistemas, AIAS del sistema nervioso. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario, 2017.
- [15] Abe T, Seo T, Ishitsu T, Nakagawa T, Hori M, Nakagawa K. Association between *SCN1A* polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:304–7. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.
- [16] Angelopoulou C, Veletza S, Heliopoulos I, Vadikolias K, Tripsianis G, Stathi C, et al. Association of *SCN1A* gene polymorphism with antiepileptic drug responsiveness in the population of Thrace, Greece. *Arch Med Sci* 2017;1:138–47. doi:10.5114/aoms.2016.59737.
- [17] Fendri-Kriaa N, Boujilbene S, Kammoun F, Mkaouar-Rebai E, Mahmoud AB, Hsairi I, et al. A putative disease-associated haplotype within the *SCN1A* gene in Dravet syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408:654–7. doi:10.1016/j.bbrc.2011.04.079.
- [18] Kumari R, Lakhan R, Kumar S, Garg RK, Misra UK, Kalita J, et al. *SCN1A*IVS5-91G>A polymorphism is associated with susceptibility to epilepsy but not with drug responsiveness. *Biochimie* 2013;95:1350–3. doi:10.1016/j.biochi.2013.02.006.
- [19] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21. doi:10.1111/epi.13709.
- [20] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [21] Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy: Standards for Epidemiologic Studies and Surveillance of Epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2–26. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
- [22] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1005–12. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.
- [23] World Health Organization. *Epilepsy a Public Health Imperative*. Ginebra: WHO, 2019.
- [24] Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877–97. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- [25] Galindo-Mendez B, Mayor LC, Velandia-Hurtado F, Calderon-Ospina C. Failure of antiepileptic drugs in controlling seizures in epilepsy: What do we do next? *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;4:6–8. doi:10.1016/j.ebcr.2015.03.004.
- [26] Escalaya AL, Tellez-Zenteno JF, Steven DA, Burneo JG. Epilepsy and mortality in Latin America. *Seizure* 2015;25:99–103. doi:10.1016/j.seizure.2014.09.012.
- [27] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919–26. doi:10.1056/NEJMra1004418.
- [28] Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins: *Curr Opin Neurol* 2010;23:144–50. doi:10.1097/WCO.0b013e32833735fe.

- [29] Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood–brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;36:179–94. doi:10.1016/S0169-409X(98)00085-4.
- [30] Wang G-X, Wang D-W, Liu Y, Ma Y-H. Intractable epilepsy and the P-glycoprotein hypothesis. *Int J Neurosci* 2016;126:385–92. doi:10.3109/00207454.2015.1038710.
- [31] Elkhayat HA, Aly RH, Elagouza IA, El-Kabarity RH, Galal YI. Role of P-glycoprotein inhibitors in children with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;136:639–44. doi:10.1111/ane.12778.
- [32] Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:1–6.
- [33] Potschka H. Multidrug Resistance Protein MRP2 Contributes to Blood-Brain Barrier Function and Restricts Antiepileptic Drug Activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:124–31. doi:10.1124/jpet.103.049858.
- [34] Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W. Evaluation of transport of common antiepileptic drugs by human multidrug resistance-associated proteins (MRP1, 2 and 5) that are overexpressed in pharmacoresistant epilepsy. *Neuropharmacology* 2010;58:1019–32. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.01.007.
- [35] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of Multidrug Resistance in Epilepsy with a Polymorphism in the Drug-Transporter Gene *ABCB1*. *N Engl J Med* 2003;348:1442–8. doi:10.1056/NEJMoa021986.
- [36] Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, et al. Association of an *ABCB1* gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;63:1087–9. doi:10.1212/01.WNL.0000141021.42763.F6.
- [37] Tan NCK, Heron SE, Scheffer IE, Pelekanos JT, McMahon JM, Vears DF, et al. Failure to confirm association of a polymorphism in *ABCB1* with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;63:1090–2. doi:10.1212/01.WNL.0000137051.33486.C7.
- [38] Szoeké C, Sills GJ, Kwan P, Petrovski S, Newton M, Hitiris N, et al. Multidrug-resistant genotype (*ABCB1*) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: Data from international pharmacogenetic cohorts. *Epilepsia* 2009;50:1689–96. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02059.x.
- [39] Hajnsek S, Basic S, Poljakovic Z, Bozina. UTJECAJ C3435T POLIMORFIZMA MDR1 GENA NA UCINKOVITOST MEDIKAMENTNOG LIJECENJA EPILEPSIA. *Neurol Croat n.d.*;53:69–78.
- [40] Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, McCrindle S, Collier L, Wilson EA, et al. Lack of Association between the C3435T Polymorphism in the Human Multidrug Resistance (MDR1) Gene and Response to Antiepileptic Drug Treatment 2005;46:5.
- [41] Seo T, Ishitsu T, Ueda N, Nakada N, Yurube K, Ueda K, et al. *ABCB1* polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics* 2006;7:551–61. doi:10.2217/14622416.7.4.551.
- [42] Kim DW, Kim M, Lee SK, Kang R, Lee S-Y. Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy. *Seizure* 2006;15:344–7. doi:10.1016/j.seizure.2006.02.015.
- [43] Mohammed Ebid A-HI, Ahmed MMM, Mohammed SA. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Outcomes in Epileptic Egyptian Patients: A Gene Polymorphism Perspective Study. *Ther Drug Monit* 2007;29:305–12. doi:10.1097/FTD.0b013e318067ce90.

- [44] Hung C-C, Jen Tai J, Kao P-J, Lin M-S, Liou H-H. Association of polymorphisms in *NR1I2* and *ABCB1* genes with epilepsy treatment responses. *Pharmacogenomics* 2007;8:1151–8. doi:10.2217/14622416.8.9.1151.
- [45] Kwan P, Baum L, Wong V, Ng PW, Lui CH, Sin NC, et al. Association between *ABCB1* C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav* 2007;11:112–7. doi:10.1016/j.yebeh.2007.04.013.
- [46] Chen L, Liu C-Q, Hu Y, Xiao Z-T, Chen Y, Liao J-X. [Association of a polymorphism in *MDR1* C3435T with response to antiepileptic drug treatment in ethnic Han Chinese children with epilepsy]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr* 2007;9:11–4.
- [47] Shahwan A, Murphy K, Doherty C, Cavalleri GL, Muckian C, Dicker P, et al. The controversial association of *ABCB1* polymorphisms in refractory epilepsy: an analysis of multiple SNPs in an Irish population. *Epilepsy Res* 2007;73:192–8. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.10.004.
- [48] Leschziner GD, Andrew T, Leach JP, Chadwick D, Coffey AJ, Balding DJ, et al. Common *ABCB1* polymorphisms are not associated with multidrug resistance in epilepsy using a gene-wide tagging approach. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:217–20. doi:10.1097/01.fpc.0000230408.23146.b1.
- [49] Dericioglu N, Babaoglu MO, Yasar U, Bal IB, Bozkurt A, Saygi S. Multidrug resistance in patients undergoing resective epilepsy surgery is not associated with C3435T polymorphism in the *ABCB1* (*MDR1*) gene. *Epilepsy Res* 2008;80:42–6. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.03.004.
- [50] Basic S, Hajnsek S, Bozina N, Filipcic I, Sporis D, Mislov D, et al. The influence of C3435T polymorphism of *ABCB1* gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure* 2008;17:524–30. doi:10.1016/j.seizure.2008.01.003.
- [51] Ozgon GO, Bebek N, Gul G, Cine N. Association of *MDR1* (C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey. *Eur Neurol* 2008;59:67–70. doi:10.1159/000109264.
- [52] Gao Xuan, Zhou Shui-Zhen, Qian Sun Dao-Kai. Polymorphism of multidrug-resistance gene in childhood refractory epilepsy-- 《Journal of Clinical Pediatrics》 2009年11期 n.d. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-LCAK200911005.htm (accessed November 7, 2018).
- [53] Kim DW, Lee SK, Chu K, Jang I-J, Yu K-S, Cho J-Y, et al. Lack of association between *ABCB1*, *ABCG2*, and *ABCC2* genetic polymorphisms and multidrug resistance in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;84:86–90. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.12.001.
- [54] Lakhan R, Misra UK, Kalita J, Pradhan S, Gogtay NJ, Singh MK, et al. No association of *ABCB1* polymorphisms with drug-refractory epilepsy in a north Indian population. *Epilepsy Behav* EB 2009;14:78–82. doi:10.1016/j.yebeh.2008.08.019.
- [55] Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, Jacobsen T, Haenisch S, Häsler R, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the *ABCC2* -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:353–62. doi:10.1097/FPC.0b013e328329940b.
- [56] Vahab SA, Sen S, Ravindran N, Mony S, Mathew A, Vijayan N, et al. Analysis of genotype and haplotype effects of *ABCB1* (*MDR1*) polymorphisms in the risk of

- medically refractory epilepsy in an Indian population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:255–60.
- [57] Alpman A, Ozkinay F, Tekgul H, Gokben S, Pehlivan S, Schalling M, et al. Multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms in childhood drug-resistant epilepsy. *J Child Neurol* 2010;25:1485–90. doi:10.1177/0883073810368997.
- [58] Sánchez MB, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán EM, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. *Seizure* 2010;19:93–101. doi:10.1016/j.seizure.2009.12.004.
- [59] Maleki M, Sayyah M, Kamgarpour F, Karimipoor M, Arab A, Rajabi A, et al. Association between ABCB1-T1236C Polymorphism and Drug-Resistant Epilepsy in Iranian Female Patients. *Iran Biomed J* 2010;14:89–96.
- [60] Kumari R, Lakhan R, Garg RK, Kalita J, Misra UK, Mittal B. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian J Hum Genet* 2011;17:S32–40. doi:10.4103/0971-6866.80357.
- [61] Harvy Velasco-Parra, Luisa Rodríguez, Claudia González, Vladimir Zambrano, Eugenia Espinosa, Ávaro Izquierdo. Polimorfismo C3435T del Gen ABCB1 (MDR1) en pacientes con Epilepsia refractaria en tres centros de referencia Nacional en Colombia. *Medicina (Bogotá)* n.d.;33:249–59.
- [62] Sayyah M, Kamgarpour F, Maleki M, Karimipoor M, Gharagozli K, Shamshiri AR. Association analysis of intractable epilepsy with C3435T and G2677T/A ABCB1 gene polymorphisms in Iranian patients. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2011;13:155–65. doi:10.1684/epd.2011.0443.
- [63] Dong L, Luo R, Tong Y, Cai X, Mao M, Yu D. Lack of association between ABCB1 gene polymorphisms and pharmacoresistant epilepsy: an analysis in a western Chinese pediatric population. *Brain Res* 2011;1391:114–24. doi:10.1016/j.brainres.2011.03.028.
- [64] Das A, Balan S, Banerjee M, Radhakrishnan K. Drug resistance in epilepsy and the ABCB1 gene: The clinical perspective. *Indian J Hum Genet* 2011;17:S12–21. doi:10.4103/0971-6866.80353.
- [65] Lazarowski A, Sevlever G, Taratuto A, Massaro M, Rabinowicz A. Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999;21:731–4.
- [66] Haerian BS, Lim KS, Mohamed EHM, Tan HJ, Tan CT, Raymond AA, et al. Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy. *Seizure* 2011;20:546–53. doi:10.1016/j.seizure.2011.04.003.
- [67] Subenthiran S, Abdullah NR, Joseph JP, Muniandy PK, Mok BT, Kee CC, et al. Linkage disequilibrium between polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 to predict the treatment outcome of Malaysians with complex partial seizures on treatment with carbamazepine mono-therapy at the Kuala Lumpur Hospital. *PloS One* 2013;8:e64827. doi:10.1371/journal.pone.0064827.
- [68] Emich-Widera E, Likus W, Kazek B, Sieroń AL, Urbanek K. Polymorphism of ABCB1/MDR1 C3435T in Children and Adolescents with Partial Epilepsy is due to Different Criteria for Drug Resistance – Preliminary Results. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:1654–61. doi:10.12659/MSM.890633.
- [69] Shaheen U, Prasad DKV, Sharma V, Suryaprabha T, Ahuja YR, Jyothy A, et al. Significance of MDR1 gene polymorphism C3435T in predicting drug response in epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:251–6. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.11.009.

- [70] Saygi S, Alehan F, Atac FB, Erol I, Verdi H, Erdem R. Multidrug resistance 1 (MDR1) 3435C/T genotyping in childhood drug-resistant epilepsy. *Brain Dev* 2014;36:137–42. doi:10.1016/j.braindev.2013.01.016.
- [71] Keangraphun T, Towanabut S, Chinvarun Y, Kijsanayotin P. Association of ABCB1 C3435T polymorphism with phenobarbital resistance in Thai patients with epilepsy. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:315–9. doi:10.1111/jcpt.12263.
- [72] Stasiolek M, Romanowicz H, Połatyńska K, Chamielec M, Skalski D, Makowska M, et al. Association between C3435T polymorphism of MDR1 gene and the incidence of drug-resistant epilepsy in the population of Polish children. *Behav Brain Funct* 2016;12:21. doi:10.1186/s12993-016-0106-z.
- [73] Sun G, Sun X, Guan L. Association of MDR1 gene C3435T polymorphism with childhood intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2014;121:717–24. doi:10.1007/s00702-014-1169-3.
- [74] Taur SR, Kulkarni NB, Gandhe PP, Thelma BK, Ravat SH, Gogtay NJ, et al. Association of polymorphisms of CYP2C9, CYP2C19, and ABCB1, and activity of P-glycoprotein with response to anti-epileptic drugs. *J Postgrad Med* 2014;60:265–9. doi:10.4103/0022-3859.138739.
- [75] Skalski D, Wendorff J, Romanowicz H, Rysz A, Marchel A, Stasiolek M, et al. Associations between MDR1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in the Polish population. *Acta Neurol Belg* 2017;117:153–8. doi:10.1007/s13760-016-0690-6.
- [76] Li M, Tan J, Yang X, Su L, Xie J, Liang B, et al. The ABCB1-C3435T polymorphism likely acts as a risk factor for resistance to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2014;108:1052–67. doi:10.1016/j.epilepsyres.2014.03.019.
- [77] Manna I, Gambardella A, Labate A, Mumoli L, Ferlazzo E, Pucci F, et al. Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene MDR1/ABCB1 C3435T and response to antiepileptic drug treatment in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015;24:124–6. doi:10.1016/j.seizure.2014.09.010.
- [78] Marchi N, Hallene KL, Kight KM, Cucullo L, Moddel G, Bingaman W, et al. Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med* 2004;2:37. doi:10.1186/1741-7015-2-37.
- [79] Nurmohamed L, Garcia-Bournissen F, Buono RJ, Shannon MW, Finkelstein Y. Predisposition to epilepsy--does the ABCB1 gene play a role? *Epilepsia* 2010;51:1882–5. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02588.x.
- [80] Haerian BS, Lim KS, Tan CT, Raymond AA, Mohamed Z. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2011;12:713–25. doi:10.2217/pgs.10.212.
- [81] Escalante-Santiago D, Feria-Romero IA, Ribas-Aparicio RM, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, et al. MDR-1 and MRP2 Gene Polymorphisms in Mexican Epileptic Pediatric Patients with Complex Partial Seizures. *Front Neurol* 2014;5. doi:10.3389/fneur.2014.00184.
- [82] Qian L, Fang S, Yan Y-L, Zeng S-S, Xu Z-J, Gong Z-C. The ABCC2 c.-24C>T polymorphism increases the risk of resistance to antiepileptic drugs: A meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2017;37:6–14. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.014.

- [83] Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, Petelin-Gadže Ž, Ganoci L, Čajić I, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2106–19. doi:10.1111/bcp.13646.
- [84] Payandeh J, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 2011;475:353–8. doi:10.1038/nature10238.
- [85] Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, Minett MS, Cregg R, Werdehausen R, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain J Neurol* 2012;135:2585–612. doi:10.1093/brain/aws225.
- [86] Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S223-230. doi:10.1016/j.epilepsyres.2006.01.019.
- [87] Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005;115:2010–7. doi:10.1172/JCI25466.
- [88] Singh R, Andermann E, Whitehouse WPA, Harvey AS, Keene DL, Seni M-H, et al. Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy: Extended Spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001;42:837–44. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.042007837.x.
- [89] Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol* 2010;588:1849–59. doi:10.1113/jphysiol.2010.187484.
- [90] Heinzen EL, Yoon W, Tate SK, Sen A, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Nova2 interacts with a cis-acting polymorphism to influence the proportions of drug-responsive splice variants of SCN1A. *Am J Hum Genet* 2007;80:876–83. doi:10.1086/516650.
- [91] Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:5507–12. doi:10.1073/pnas.0407346102.
- [92] Tang L, Lu X, Tao Y, Zheng J, Zhao P, Li K, et al. SCN1A rs3812718 polymorphism and susceptibility to epilepsy with febrile seizures: a meta-analysis. *Gene* 2014;533:26–31. doi:10.1016/j.gene.2013.09.071.
- [93] Pineda-Trujillo N, Carrizosa J, Cornejo W, Arias W, Franco C, Cabrera D, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005;14:123–8. doi:10.1016/j.seizure.2004.12.007.
- [94] Manna I, Gambardella A, Bianchi A, Striano P, Tozzi R, Aguglia U, et al. A functional polymorphism in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:e40-44. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03097.x.
- [95] Haerian BS, Baum L, Kwan P, Tan HJ, Raymond AA, Mohamed Z. SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14:1153–66. doi:10.2217/pgs.13.104.
- [96] Kwan P, Poon WS, Ng H-K, Kang DE, Wong V, Ng PW, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:989. doi:10.1097/FPC.0b013e3283117d67.
- [97] Deeb TZ, Maguire J, Moss SJ. Possible alterations in GABAA receptor signaling that underlie benzodiazepine-resistant seizures. *Epilepsia* 2012;53:79–88. doi:10.1111/epi.12037.

- [98] Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317026> (accessed November 11, 2018).
- [99] Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y, Aguzzi A, Fritschy JM. Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2000;20:5401–19.
- [100] Pirker S, Schwarzer C, Czech T, Baumgartner C, Pockberger H, Maier H, et al. Increased expression of GABA(A) receptor beta-subunits in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:820–34.
- [101] Kumari R, Lakhan R, Kalita J, Misra UK, Mittal B. Association of alpha subunit of GABAA receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population. *Seizure* 2010;19:237–41. doi:10.1016/j.seizure.2010.02.009.
- [102] Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front Neurol* 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00301.
- [103] Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmüller J, Schlagenhauer R, Bauer S, Szekeres T, et al. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J* 2001;1:204–10.
- [104] Simon C, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Fried M, Mueller S, Fritschy J-M, et al. Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition. *Acta Neurol Scand* 2007;115:232–42. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00761.x.
- [105] Johnson J, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage B, Scott S, Stein C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625–9. doi:10.1038/clpt.2011.185.
- [106] Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Hum Genet* 2010;55:582–9. doi:10.1038/jhg.2010.73.
- [107] Chung W-H, Chang W-C, Lee Y-S, Wu Y-Y, Yang C-H, Ho H-C, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525–34. doi:10.1001/jama.2014.7859.
- [108] Contin M, Sangiorgi S, Riva R, Parmeggiani A, Albani F, Baruzzi A. Evidence of polymorphic CYP2C19 involvement in the human metabolism of N-desmethylclobazam. *Ther Drug Monit* 2002;24:737–41.
- [109] Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethylclobazam. *Brain Dev* 2004;26:530–4. doi:10.1016/j.braindev.2004.02.010.
- [110] Seo T, Nagata R, Ishitsu T, Murata T, Takaishi C, Hori M, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the efficacy of clobazam therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9:527–37. doi:10.2217/14622416.9.5.527.
- [111] Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:51–8. doi:10.1007/s00228-014-1773-z.
- [112] Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on

- phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit* 2007;29:118–21. doi:10.1097/FTD.0b013e318030def0.
- [113] Kiang TKL, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TKH. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2006;94:261–71. doi:10.1093/toxsci/kfl096.
- [114] Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:117–20.
- [115] Nakasa H, Nakamura H, Ono S, Tsutsui M, Kiuchi M, Ohmori S, et al. Prediction of drug-drug interactions of zonisamide metabolism in humans from in vitro data. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:177–83.
- [116] Okada Y, Seo T, Ishitsu T, Wanibuchi A, Hashimoto N, Higa Y, et al. Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance. *Ther Drug Monit* 2008;30:540–3. doi:10.1097/FTD.0b013e31817d842a.
- [117] Eichelbaum M, Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Carbamazepine metabolism in man. Induction and pharmacogenetic aspects. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:80–90. doi:10.2165/00003088-198510010-00004.
- [118] Klein K, Thomas M, Winter S, Nussler AK, Niemi M, Schwab M, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:1044–52. doi:10.1038/clpt.2011.336.
- [119] Kang P, Liao M, Wester MR, Leeder JS, Pearce RE, Correia MA. CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2008;36:490–9. doi:10.1124/dmd.107.016501.
- [120] Pearce RE, Vakkalagadda GR, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2002;30:1170–9.
- [121] Yun W, Zhang F, Hu C, Luo X, Xue P, Wang J, et al. Effects of EPHX1, SCN1A and CYP3A4 genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2013;107:231–7. doi:10.1016/j.epilepsyres.2013.09.011.
- [122] Daci A, Beretta G, Vllasaliu D, Shala A, Govori V, Norata GD, et al. Polymorphic Variants of SCN1A and EPHX1 Influence Plasma Carbamazepine Concentration, Metabolism and Pharmacoresistance in a Population of Kosovar Albanian Epileptic Patients. *PLOS ONE* 2015;10:e0142408. doi:10.1371/journal.pone.0142408.
- [123] Hermann R, Borlak J, Munzel U, Niebch G, Fuhr U, Maus J, et al. The role of Gilbert's syndrome and frequent NAT2 slow acetylation polymorphisms in the pharmacokinetics of retigabine. *Pharmacogenomics J* 2006;6:211–9. doi:10.1038/sj.tpj.6500359.
- [124] Ma C-L, Wu X-Y, Jiao Z, Hong Z, Wu Z-Y, Zhong M-K. SCN1A, ABCC2 and UGT2B7 gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy. *Pharmacogenomics* 2015;16:347–60. doi:10.2217/pgs.14.186.
- [125] Grover S, Talwar P, Gourie-Devi M, Gupta M, Bala K, Sharma S, et al. Genetic polymorphisms in sex hormone metabolizing genes and drug response in women with epilepsy. *Pharmacogenomics* 2010;11:1525–34. doi:10.2217/pgs.10.120.

- [126] Talwar P, Kanojia N, Mahendru S, Baghel R, Grover S, Arora G, et al. Genetic contribution of CYP1A1 variant on treatment outcome in epilepsy patients: a functional and interethnic perspective. *Pharmacogenomics J* 2017;17:242–51. doi:10.1038/tpj.2016.1.
- [127] Chaudhry AS, Urban TJ, Lamba JK, Birnbaum AK, Remmel RP, Subramanian M, et al. CYP2C9*1B promoter polymorphisms, in linkage with CYP2C19*2, affect phenytoin autoinduction of clearance and maintenance dose. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;332:599–611. doi:10.1124/jpet.109.161026.
- [128] Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S8-16.
- [129] Argikar UA, Cloyd JC, Birnbaum AK, Leppik IE, Conway J, Kshirsagar S, et al. Paradoxical urinary phenytoin metabolite (S)/(R) ratios in CYP2C19*1/*2 patients. *Epilepsy Res* 2006;71:54–63. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.05.015.
- [130] Claesen M, Moustafa MA, Adline J, Vandervorst D, Poupaert JH. Evidence for an arene oxide-NIH shift pathway in the metabolic conversion of phenytoin to 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in the rat and in man. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1982;10:667–71.
- [131] Calderon-Ospina CA, Dominguez-Dominguez CA. Sobre-anticoagulación por warfarina ocasionada por múltiples errores de medicación. *Pharm Care Esp* 2018;20:478–84.
- [132] Komatsu T, Yamazaki H, Asahi S, Gillam EM, Guengerich FP, Nakajima M, et al. Formation of a dihydroxy metabolite of phenytoin in human liver microsomes/cytosol: roles of cytochromes P450 2C9, 2C19, and 3A4. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2000;28:1361–8.
- [133] Cuttle L, Munns AJ, Hogg NA, Scott JR, Hooper WD, Dickinson RG, et al. Phenytoin metabolism by human cytochrome P450: involvement of P450 3A and 2C forms in secondary metabolism and drug-protein adduct formation. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2000;28:945–50.
- [134] Kinobe RT, Parkinson OT, Mitchell DJ, Gillam EMJ. P450 2C18 catalyzes the metabolic bioactivation of phenytoin. *Chem Res Toxicol* 2005;18:1868–75. doi:10.1021/tx050181o.
- [135] Yamanaka H, Nakajima M, Hara Y, Katoh M, Tachibana O, Yamashita J, et al. Urinary excretion of phenytoin metabolites, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin and its O-glucuronide in humans and analysis of genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:135–43.
- [136] Nakajima M, Yamanaka H, Fujiwara R, Katoh M, Yokoi T. Stereoselective glucuronidation of 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin by human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, UGT1A9, and UGT2B15: effects of UGT-UGT interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2007;35:1679–86. doi:10.1124/dmd.107.015909.
- [137] Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J Clin Res Ed* 1981;282:974–6.
- [138] Domínguez CD, Briceño JFB, Marín CB, Ospina CAC. Síndrome de Stevens–Johnson asociado a PHT en una paciente colombiana con síndrome convulsivo focal. *Rev Médicas UIS* 2012;25.
- [139] Abdelsayed M, Sokolov S. Voltage-gated sodium channels. *Channels* 2013;7:146–52. doi:10.4161/chan.24380.

- [140] Meisler MH, O'Brien JE, Sharkey LM. Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *J Physiol* 2010;588:1841–8. doi:10.1113/jphysiol.2010.188482.
- [141] Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular model of anticonvulsant drug binding to the voltage-gated sodium channel inner pore. *Mol Pharmacol* 2010;78:631–8. doi:10.1124/mol.110.064683.
- [142] Segal MM, Douglas AF. Late sodium channel openings underlying epileptiform activity are preferentially diminished by the anticonvulsant phenytoin. *J Neurophysiol* 1997;77:3021–34. doi:10.1152/jn.1997.77.6.3021.
- [143] Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:235–44. doi:10.1055/s-2007-979609.
- [144] Hung S-I, Chung W-H, Liu Z-S, Chen C-H, Hsieh M-S, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010;11:349–56. doi:10.2217/pgs.09.162.
- [145] Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008;47:853–60. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
- [146] Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826–32. doi:10.1172/JCI113798.
- [147] Kim K-A, Oh SO, Park P-W, Park J-Y. Effect of probenecid on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:275–80. doi:10.1007/s00228-005-0940-7.
- [148] Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1969–79.
- [149] Lu W, Uetrecht JP. Peroxidase-mediated bioactivation of hydroxylated metabolites of carbamazepine and phenytoin. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2008;36:1624–36. doi:10.1124/dmd.107.019554.
- [150] Pippenger CE. Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview. *Epilepsia* 1987;28 Suppl 3:S71-76.
- [151] Oscarson M, Zanger UM, Rifki OF, Klein K, Eichelbaum M, Meyer UA. Transcriptional profiling of genes induced in the livers of patients treated with carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:440–56. doi:10.1016/j.clpt.2006.08.013.
- [152] Mo S-L, Liu Y-H, Duan W, Wei MQ, Kanwar JR, Zhou S-F. Substrate specificity, regulation, and polymorphism of human cytochrome P450 2B6. *Curr Drug Metab* 2009;10:730–53.
- [153] Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41–57. doi:10.2165/00003088-200038010-00003.
- [154] Zhu M, Kaul S, Nandy P, Grasela DM, Pfister M. Model-based approach to characterize efavirenz autoinduction and concurrent enzyme induction with carbamazepine. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2346–53. doi:10.1128/AAC.01120-08.
- [155] Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007;22:103–12.

- [156] Staines AG, Coughtrie MWH, Burchell B. N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:1131–7. doi:10.1124/jpet.104.073114.
- [157] Sisodiya SM, Goldstein DB. Drug resistance in epilepsy: more twists in the tale. *Epilepsia* 2007;48:2369–70. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01260_1.x.
- [158] Owen A, Pirmohamed M, Tetley JN, Morgan P, Chadwick D, Park BK. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:345–9.
- [159] Zhang C, Zuo Z, Kwan P, Baum L. In vitro transport profile of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, and their active metabolites by human P-glycoprotein. *Epilepsia* 2011;52:1894–904. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03140.x.
- [160] Awasthi S, Hallene KL, Fazio V, Singhal SS, Cucullo L, Awasthi YC, et al. RLIP76, a non-ABC transporter, and drug resistance in epilepsy. *BMC Neurosci* 2005;6:61. doi:10.1186/1471-2202-6-61.
- [161] Kim W-J, Lee JH, Yi J, Cho Y-J, Heo K, Lee SH, et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:249–56. doi:10.1097/FPC.0b013e328338073a.
- [162] Maan JS, Saadabadi A. Carbamazepine. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- [163] Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010. doi:10.1155/2010/479364.
- [164] Terbach N, Williams RSB. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1126–32. doi:10.1042/BST0371126.
- [165] Tan J, Cang S, Ma Y, Petrillo RL, Liu D. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2010;3:5. doi:10.1186/1756-8722-3-5.
- [166] Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, García-Sánchez MJ, Serrano J, Domínguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:233–40.
- [167] Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, Bulst S, Watkins PB, et al. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 2010;52:1791–6. doi:10.1002/hep.23891.
- [168] Price KE, Pearce RE, Garg UC, Heese BA, Smith LD, Sullivan JE, et al. Effects of valproic acid on organic acid metabolism in children: a metabolic profiling study. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:867–74. doi:10.1038/clpt.2011.47.
- [169] Wilffert B, Altena J, Tijink L, van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics* 2011;12:547–58. doi:10.2217/pgs.10.201.
- [170] Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol* 2004;19:498–502. doi:10.1177/08830738040190070401.
- [171] Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987;37:379–85.
- [172] Aires CCP, van Cruchten A, Ijlst L, de Almeida IT, Duran M, Wanders RJA, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of

- hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J Hepatol* 2011;55:426–34. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.031.
- [173] Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, Oyazato Y, Kawasaki Y, Tsuneishi S, et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc* 2010;52:744–8. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03157.x.
- [174] FDA. Depakene (valproic acid) Solution Depakene (valproic acid) Capsule, Liquid Fille. Box warning. Hepatotoxicity n.d.
- [175] Ito M, Ikeda Y, Arnez JG, Finocchiaro G, Tanaka K. The enzymatic basis for the metabolism and inhibitory effects of valproic acid: dehydrogenation of valproyl-CoA by 2-methyl-branched-chain acyl-CoA dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 1990;1034:213–8.
- [176] Argikar UA, Rummel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2009;37:229–36. doi:10.1124/dmd.108.022426.
- [177] Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1441–9.
- [178] Luís PBM, Ruiter JP, Ofman R, Ijlst L, Moedas M, Diogo L, et al. Valproic acid utilizes the isoleucine breakdown pathway for its complete β -oxidation. *Biochem Pharmacol* 2011;82:1740–6. doi:10.1016/j.bcp.2011.07.103.
- [179] Luís PBM, Ruiter JPN, Ijlst L, Tavares de Almeida I, Duran M, Mohsen A-W, et al. Role of isovaleryl-CoA dehydrogenase and short branched-chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of valproic acid: implications for the branched-chain amino acid oxidation pathway. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2011;39:1155–60. doi:10.1124/dmd.110.037606.
- [180] Silva MFB, Ijlst L, Allers P, Jakobs C, Duran M, de Almeida IT, et al. Valproyl-dephosphoCoA: a novel metabolite of valproate formed in vitro in rat liver mitochondria. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2004;32:1304–10. doi:10.1124/dmd...
- [181] Li J, Norwood DL, Mao LF, Schulz H. Mitochondrial metabolism of valproic acid. *Biochemistry* 1991;30:388–94.
- [182] Silva MFB, Ruiter JPN, Overmars H, Bootsma AH, van Gennip AH, Jakobs C, et al. Complete beta-oxidation of valproate: cleavage of 3-oxovalproyl-CoA by a mitochondrial 3-oxoacyl-CoA thiolase. *Biochem J* 2002;362:755–60.
- [183] Kassahun K, Farrell K, Abbott F. Identification and characterization of the glutathione and N-acetylcysteine conjugates of (E)-2-propyl-2,4-pentadienoic acid, a toxic metabolite of valproic acid, in rats and humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1991;19:525–35.
- [184] Kassahun K, Hu P, Grillo MP, Davis MR, Jin L, Baillie TA. Metabolic activation of unsaturated derivatives of valproic acid. Identification of novel glutathione adducts formed through coenzyme A-dependent and -independent processes. *Chem Biol Interact* 1994;90:253–75.
- [185] Gopaul SV, Farrell K, Abbott FS. Identification and characterization of N-acetylcysteine conjugates of valproic acid in humans and animals. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2000;28:823–32.

- [186] Baillie TA. Metabolic activation of valproic acid and drug-mediated hepatotoxicity. Role of the terminal olefin, 2-n-propyl-4-pentenoic acid. *Chem Res Toxicol* 1988;1:195–9.
- [187] Rettenmeier AW, Prickett KS, Gordon WP, Bjorge SM, Chang SL, Levy RH, et al. Studies on the biotransformation in the perfused rat liver of 2-n-propyl-4-pentenoic acid, a metabolite of the antiepileptic drug valproic acid. Evidence for the formation of chemically reactive intermediates. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1985;13:81–96.
- [188] Sadeque AJ, Fisher MB, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Rettie AE. Human CYP2C9 and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:698–703.
- [189] Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, Chang TKH. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes. *Pharmacogenomics J* 2003;3:335–42. doi:10.1038/sj.tpj.6500210.
- [190] Voso MT, Santini V, Finelli C, Musto P, Pogliani E, Angelucci E, et al. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2009;15:5002–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0494.
- [191] Baltés S, Fedrowitz M, Tortós CL, Potschka H, Löscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:331–43. doi:10.1124/jpet.106.102491.
- [192] Kwan P, Wong V, Ng PW, Lui CHT, Sin NC, Poon WS, et al. Gene-wide tagging study of association between *ABCB1* polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2009;10:723–32. doi:10.2217/pgs.09.32.
- [193] Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9:199–216.
- [194] Van den Berg RJ, Kok P, Voskuyl RA. Valproate and sodium currents in cultured hippocampal neurons. *Exp Brain Res* 1993;93:279–87.
- [195] VanDongen AM, VanErp MG, Voskuyl RA. Valproate reduces excitability by blockage of sodium and potassium conductance. *Epilepsia* 1986;27:177–82.
- [196] Kacevska M, Ivanov M, Ingelman-Sundberg M. Perspectives on epigenetics and its relevance to adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:902–7. doi:10.1038/clpt.2011.21.
- [197] Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001;276:36734–41. doi:10.1074/jbc.M101287200.
- [198] Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 2001;20:6969–78. doi:10.1093/emboj/20.24.6969.
- [199] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
- [200] Calderón-Ospina CA, Urbina-Bonilla A. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *Méd UIS*. 2011;24(1):53-66.

- [201] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.
- [202] Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.
- [203] Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003;327:1222–5.
- [204] Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;28:851–70. doi:10.2165/00002018-200528100-00003.
- [205] Everard M, di Felici AP, Henry D, Hutin Y, Kopp S, Ondari C, et al. con contribuciones de: Edelisa Carandang,1 Hans Hogerzeil,1 Richard Laing3 y David Lee.2 n.d.:163.
- [206] Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008;40:413–8. doi:10.1157/13125407.
- [207] Lexicomp Drug Interactions n.d.
- [208] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
- [209] Genome Reference Consortium - The NCBI Handbook - NCBI Bookshelf n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153600/> (accessed November 12, 2018).
- [210] Ministerio de Salud Colombiano. Resolución 8430 de 1993 1993.
- [211] WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects n.d. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accessed November 12, 2018).
- [212] Galvez JM, Restrepo CM, Contreras NC, Alvarado C, Calderón-Ospina C-A, Peña N, et al. Creating and validating a warfarin pharmacogenetic dosing algorithm for Colombian patients. *Pharmacogenomics Pers Med* 2018;11:169–78. doi:10.2147/PGPM.S170515.
- [213] Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:542–8. doi:10.1038/clpt.2014.159.
- [214] Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:526–34. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01591.x.
- [215] Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473–8. doi:10.1073/pnas.050585397.
- [216] MDR1 haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883550> (accessed March 7, 2019).
- [217] Tang K, Ngoi S-M, Gwee P-C, Chua JMZ, Lee EJD, Chong SS, et al. Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics* 2002;12:437–50.

- [218] Horinouchi M, Sakaeda T, Nakamura T, Morita Y, Tamura T, Aoyama N, et al. Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm Res* 2002;19:1581–5.
- [219] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315:525–8. doi:10.1126/science.1135308.
- [220] Perloff MD, von Moltke LL, Störmer E, Shader RI, Greenblatt DJ. Saint John’s wort: an in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *Br J Pharmacol* 2001;134:1601–8. doi:10.1038/sj.bjp.0704399.
- [221] Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother* 2005;2:86–98. doi:10.1602/neurorx.2.1.86.
- [222] Hilton EJ, Hosking SL, Betts T. The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure* 2004;13:113–28.
- [223] Hung C-C, Chen C-C, Lin C-J, Liou H-H. Functional evaluation of polymorphisms in the human ABCB1 gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:390–402. doi:10.1097/FPC.0b013e3282f85e36.
- [224] Dorado P, López-Torres E, Peñas-Lledó EM, Martínez-Antón J, Llerena A. Neurological toxicity after phenytoin infusion in a pediatric patient with epilepsy: influence of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2013;13:359–61. doi:10.1038/tpj.2012.19.
- [225] Szoekce CEI, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, O’Brien TJ, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review. *Lancet Neurol* 2006;5:189–96. doi:10.1016/S1474-4422(06)70352-0.
- [226] Silvado CE, Terra VC, Twardowschy CA. CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. *Pharmacogenomics Pers Med* 2018;11:51–8. doi:10.2147/PGPM.S108113.
- [227] Research C for DE and. Science & Research (Drugs) - Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling n.d. <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm> (accessed December 21, 2018).
- [228] Chmielewska B, Lis K, Rejdak K, Balcerzak M, Steinborn B. Pattern of adverse events of antiepileptic drugs: results of the aESCAPE study in Poland. *Arch Med Sci AMS* 2013;9:858–64. doi:10.5114/aoms.2013.38679.
- [229] Almohammadi AM, Huzaim RM. Level of physicians’ awareness of antiepileptic drug adverse effects. *Epilepsy Behav EB* 2018;89:59–62. doi:10.1016/j.yebeh.2018.09.047.
- [230] Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT. Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2008;65:1720–6. doi:10.2146/ajhp070508.
- [231] Losada-Camacho M. Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: Ensayo clínico. Universidad de Granada; 2016.
- [232] Redigueri CF, Zeredo JL. Assessing bioequivalence of antiepileptic drugs: are the current requirements too permissive? *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm* 2014;17:220–8.

-
- [233] Gidal BE. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:333–7.
- [234] Silva-Alves MS, Secolin R, Carvalho BS, et al. A Prediction Algorithm for Drug Response in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy Based on Clinical and Genetic Information. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169214.
doi:10.1371/journal.pone.0169214
- [235] Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667: 40-6.