

Farmacogenética de la epilepsia

Dra. Marisol López López¹

Fotografía: Claudia Liliana López López

¿NOS PODRÍA DECIR CUÁL ES EL ÁREA DE SU INVESTIGACIÓN?

Mi principal área de investigación es la farmacogenética y, en particular, en los últimos años he trabajado en el área de farmacogenética de la epilepsia. Los pacientes que han participado en estos estudios provienen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), institución con la cual tengo firmado un convenio de colaboración desde hace más de 10 años.

La investigación fue financiada por la UAM-Xochimilco y por el Proyecto CONACYT #167261 "Estudio farmacogenético de la respuesta terapéutica a fenitoína y lamotrigina en pacientes con epilepsia" que concluyó el año pasado. Fue realizada gracias a los alumnos de licenciatura, maestría y doctorado que han trabajado bajo mi supervisión, y a los investigadores de la UAM y de otras instituciones con los cuales colaboro.



DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ
FOTOGRAFÍA: MARTHA ELENA GONZÁLEZ JIMÉNEZ

1. DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ
PROF. TITULAR "C" T.C. DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
UAM-XOCHIMILCO
SNI NIVEL III

¿QUÉ ES LA EPILEPSIA?

Epilepsia es un término utilizado para una familia de padecimientos diversos caracterizados por convulsiones recurrentes no provocadas, debidas a una actividad eléctrica anormal o excesiva de un grupo de neuronas. Es el principal padecimiento neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades.

¿A CUÁNTAS PERSONAS AFECTA ESTA ENFERMEDAD Y CUÁL ES LA PREVALENCIA EN MÉXICO?

Se ha calculado 50 millones de afectados con epilepsia en el mundo y 2.4 millones de nuevos casos al año. Es importante resaltar que 80% de los afectados viven en países en vías de desarrollo y que aproximadamente tres cuartas partes de ellos no tienen acceso

a un tratamiento apropiado.

En México se ha estimado que la padecen \approx 1-2 millones personas (76% <20 años) y que tiene una prevalencia 10.8-20/1,000 habitantes. De hecho es la primera causa de consulta en el INNNMVS (16.7%).

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ESTA ENFERMEDAD?

El principal tratamiento es el uso de fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina, valproato, felbamato, topiramato, gabapentina, pregabalina y levetiracetam. A pesar de contar con este arsenal farmacológico se ha reportado ineficacia en 30%-40% de los pacientes con epilepsia. En el INNNMVS se ha estimado que 56% de los pacientes presentan ineficacia ya que es una institución de tercer nivel. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define a la epilepsia farmacorresistente como “la persistencia de crisis epilépticas a pesar de haber utilizado al menos dos tratamientos con fármacos antiepilépticos adecuados y apropiados”.

¿A QUÉ SE DEBE QUE UN NÚMERO TAN GRANDE PACIENTES CON EPILEPSIA NO RESPONDA A LA TERAPIA FARMACOLÓGICA?

La gran variabilidad en la respuesta interindividual a los fármacos es resultado de factores no genéticos y factores genéticos. Ejemplos de los primeros son la edad, la dieta, la función hepática y renal, el tipo y la severidad de la enfermedad, la presencia de enfermedades asociadas (comorbilidad), y el tratamiento farmacológico concomitante.

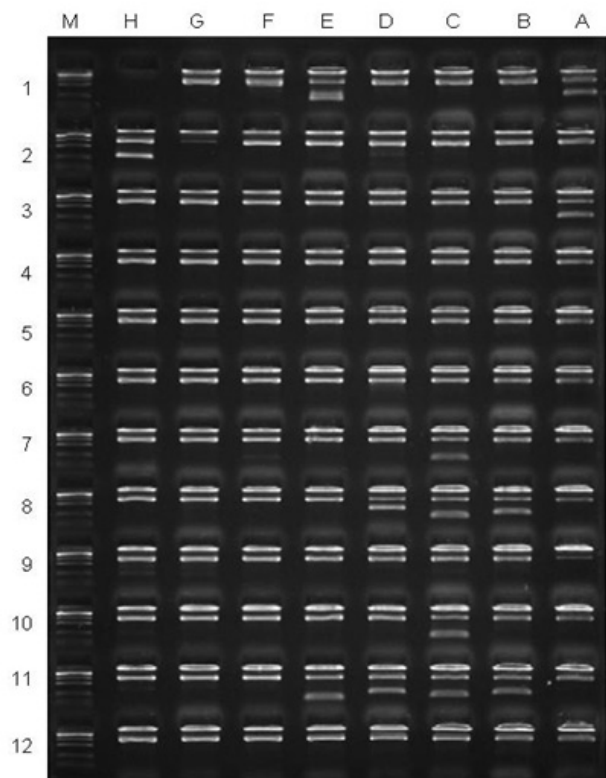
Para entender el papel de los factores genéticos hay que recordar que cada persona es genéticamente diferente y que la variabilidad en la secuencia de nucleótidos de sus genes también es importante en la respuesta a los medicamentos. El genoma de un individuo influye tanto en los factores farmacocinéticos, determinantes de la concentración del fármaco en su sitio de acción, como en los factores farmacodinámicos, determinantes de la acción y del efecto del fármaco en el organismo, lo que se traduce en una alteración de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco (ADME) y de la eficacia farmacológica.

La farmacogenética estudia las variaciones genéticas asociadas a diferencias en la respuesta individual a fármacos. Como disciplina formal surgió en la década de los cincuenta, cuando se publicaron diversas observaciones de deficiencias enzimáticas heredables que causaban toxicidad a ciertos medicamentos en un grupo específico de individuos.

Los estudios farmacogenéticos investigan la asociación de variantes en genes que codifican para enzimas metabolizadoras de fármacos, para transportadores de fármacos y para receptores de fármacos con la eficacia, los reque-

rimientos de dosis y la presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Voy a poner un ejemplo para que se entienda el efecto que ejercen las



GENOTIFICACIÓN DE ALELOS *HLA-A*01:01:01* Y *HLA-A*31:01:02* POR ELECTROFORESIS EN AGAROSA.

IMAGEN PROPORCIONADA POR LA DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

variantes genéticas de enzimas metabolizadoras de fármacos sobre la respuesta a los fármacos. La enzima CYP2C9, producto proteico codificado por el gen *CYP2C9*, participa en el metabolismo fase I de 15%-20% de los fármacos de la práctica clínica actual, entre los que se encuentra fenitoína. El

gen *CYP2C9* se localiza en el cromosoma 10 y a la fecha se han descrito más de 70 variantes. Dependiendo de las variantes del gen que presente cada individuo se pueden observar diferentes fenotipos, basados en la capacidad para metabolizar a los fármacos. El fenotipo metabolizador extenso o EM (por las siglas en inglés, *extensive metabolizer*) es el más común en la población y se considera normal, sin embargo existen personas que presentan el fenotipo metabolizador lento o PM (por las siglas en inglés, *poor metabolizer*). Los individuos PM presentan una actividad enzimática reducida de *CYP2C9*, lo que resulta en una alteración del metabolismo y de la excreción del fármaco por lo que tienen más probabilidad de desarrollar RAM. Esta situación es particularmente crítica en fármacos con una ventana terapéutica estrecha como es el caso de fenitoína.

¿QUÉ SON LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y CUÁL ES SU IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO CON LOS ANTIEPILÉPTICOS?

Aunado al hecho de que aproximadamente uno de cada tres pacientes con epilepsia es refractario al tratamiento con fármacos antiepilépticos, existe el riesgo de que presenten RAM al tratamiento

farmacológico. Una RAM es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

Se ha reportado que las RAM a los medicamentos ocupan la cuarta causa de muerte en los países occidentales por lo que son un importante problema de salud pública. Por ejemplo, en Estados Unidos se ha cal-

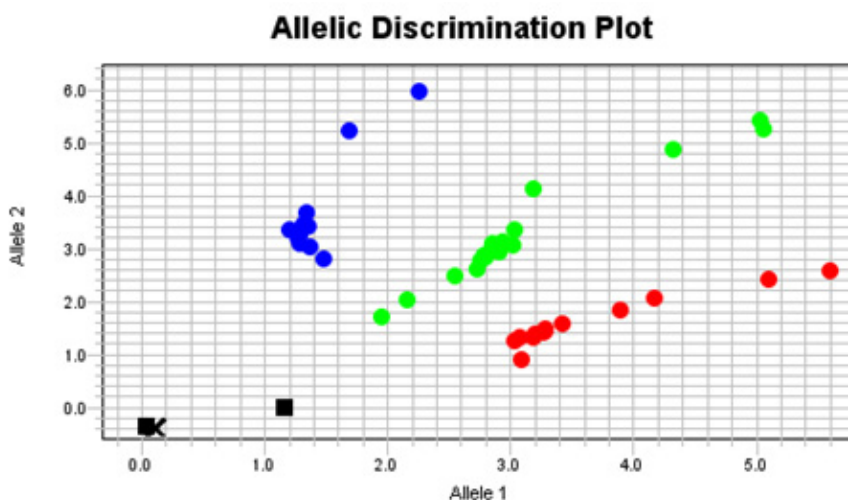
fatales o comprometer la vida del paciente, ocasionando una prolongación de la estancia hospitalaria o resultando en una incapacidad grave. Sin embargo, una gran parte de las RAM podrían evitarse si se tuvieran en cuenta las variaciones genéticas de los pacientes en la prescripción farmacológica.

Los fármacos antiepilépticos presentan diferentes mecanismos de acción por lo que pueden causar efectos no deseados, principalmente de tipo neurológico y psiquiátrico, aunque también se pueden ver afectados otros órganos y sistemas. Las RAM pro-

vocadas por los antiepilépticos pueden presentar diversos grados de severidad como somnolencia, mareos, diplopía, engrosamiento de encías, hepatotoxicidad, hiponatremia, leucopenia, etc. Estas reacciones dificultan el control de las crisis convulsivas, obstaculizan la adherencia y promueven la suspensión del

tratamiento. Todo esto impacta en el éxito de la terapia farmacológica y repercute en la calidad de vida del paciente.

Hay varios tipos de RAM pero las prin-



GENOTIPIFICACIÓN DE LA VARIANTE *ABCB1* c.1236C>T MEDIANTE DISCRIMINACIÓN ALÉLICA POR PCR TIEMPO REAL.

IMAGEN PROPORCIONADA POR LA DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

culado aproximadamente 100, 000 muertes al año por RAM, y la Unión Europea ha informado que cada año mueren 197, 000 personas por esta causa. Las RAM severas pueden ser

cipales son las de tipo A y de tipo B. Las primeras son resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento, son frecuentes, de baja severidad y dosis-dependientes por lo que responden a una reducción en la dosis. Un ejemplo sería la presión arterial baja por efecto de un antihipertensivo. Las reacciones de tipo A también incluyen aquellas que no están directamente relacionadas con la acción farmacológica deseada del fármaco, por ejemplo la boca seca asociada al uso de antidepresivos tricíclicos. En contraste, las reacciones de tipo B no están relacionadas con la dosis ni con el mecanismo de acción del fármaco si no con la vulnerabilidad individual, son poco frecuentes pero tienen alta morbimortalidad. Dentro de ellas se encuentran las RAM de tipo cutáneas (RAMc), las cuales se han reportado para algunos fármacos antiepilépticos, como el exantema maculopapular (MPE), la hipersensibilidad inducida por fármacos (DHS), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Si alguien tiene más interés en este tema lo invito a leer la revisión "Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos"

que publicamos en la Revista Española Neurología en el 2014.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25976948>

¿CUÁL ES LA GRAVEDAD DE ESTAS REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS Y QUÉ SE HA INVESTIGADO SOBRE ELLAS?

Las formas más severas de RAMc son el SSJ y la TEN cuya mortalidad es de 5% y 30%, respectivamente, con una incidencia calculada de 2 casos por un millón de habitantes. Ambas reacciones son variantes de la misma afección, pero difieren en el porcentaje de desprendimiento de piel, el cual es menor del 10% para el SJS y más del 30% para TEN. Una de las secuelas más importantes es a nivel ocular, donde hasta el 75% de los pacientes con TEN pueden presentar complicaciones oftálmicas tan severas como ceguera.

Aunque el mecanismo de las RAMc no está del todo definido, las hipótesis propuestas involucran al sistema de antígenos leucocitarios humanos denominado *HLA* (por las siglas en inglés, *Human Leucocyte Antigen*). El sistema *HLA* son proteínas que ayudan al sistema inmunitario del cuerpo a diferenciar entre sus propias células y sustancias extrañas y dañinas. Los

genes *HLA* responsables de codificar para estas proteínas, localizados en el cromosoma 6 humano, son muy polimórficos por lo que varían entre las personas.

En el 2004 se publicó que el alelo *HLA-B*1502* estaba asociado con SJS y TEN inducido por carbamazepina. Este estudio se realizó en población china de la provincia de Han. Esta asociación fue confirmada por otros estudios en individuos del centro y sureste de China, y también en malayos y tailandeses. La relevancia de este hallazgo ocasionó que la Administración Federal de Drogas (FDA, por las siglas en inglés *Federal Drug Administration*) incluyera esta información en el marbete de carbamazepina y la recomendación de realizar pruebas genéticas dirigidas a alelos *HLA* antes de iniciar el tratamiento en pacientes con ascendencia asiática.

<https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>

En 2007 la FDA extendió la información del riesgo de presentar RAMc a fenitoína, oxcarbamazepina y lamotrigina. Sin embargo, otros estudios demostraron que este alelo no era universal y que dependía de la población estudiada. Por ejemplo, en población caucásica y japonesa no encontraron esta asociación.

¿SU GRUPO DE TRABAJO HA REALIZADO ALGUNA INVESTIGACIÓN SOBRE REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS?

Así es. Era importante hacerlo porque no había ningún estudio de ese tipo en población mexicana. Los hallazgos publicados muestran que existen RAM con base farmacogenética con una alta variabilidad interétnica, lo que refleja la necesidad de que se realicen estudios en distintas poblaciones para poder obtener resultados que sean de utilidad a un número mayor de pacientes. La búsqueda de biomarcadores que permitan la predicción de RAMc podría mejorar la farmacoterapia en la epilepsia.

Realizamos un estudio de asociación casos-contróles en pacientes bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos. Para ello conformamos dos grupos: un grupo de pacientes con RAMc (casos) y un grupo de pacientes sin RAMc (contróles). A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre periférica para extraer DNA genómico y realizar la genotipificación de alelos *HLA*. Los resultados mostraron que los alelos *HLA-A*01:01:01* y *-A*31:01:02* estaban asociados a MPE causada por carbamazepina, y por primera vez se identificó al haplotipo *HLA-*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01* asociado a

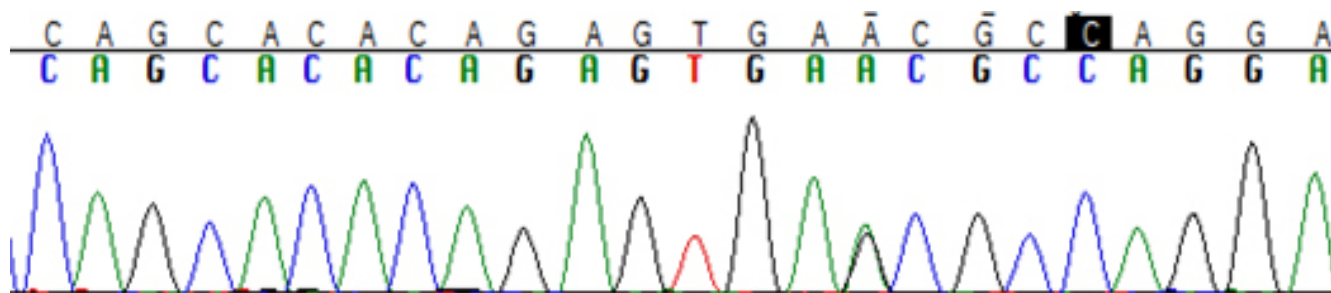
MPE inducida por lamotrigina y al alelo *HLA-C*08:01* con MPE causada por fenitoína. Estos datos fueron publicados en la revista *Pharmacogenomics* en 2014.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25495410>

¿QUÉ OTROS ESTUDIOS SOBRE FARMACOGENÉTICA DE EPILEPSIA HA REALIZADO?

Por un lado hemos realizado varias investigaciones de genética de poblaciones para calcular la frecuencia de variantes en genes relevantes para la terapia con antiepilépticos en

N-glucuronidación de varios sustratos endógenos y del 35% de los fármacos, entre los que se encuentran fármacos antiepilépticos como lamotrigina, valproato, fenitoína y retigabina. Esta reacción de glucuronidación es muy importante para que el fármaco pueda ser eliminado del cuerpo. Era un estudio importante de hacer porque se había descrito que las variantes en el gen *UGT1A4* influyen en la variabilidad interindividual a la respuesta a estos fármacos y no se sabía la frecuencia de estas variantes en población mexicana. Para ello conformamos un banco de DNA genómi-



GENOTIPIFICACIÓN DE UN PACIENTE HETEROCIGOTO PARTA LA VARIANTE *UGT1A4* c.142T>G.

IMAGEN PROPORCIONADA POR LA DRA. MARISOL LÓPEZ LÓPEZ

la población mestiza mexicana. En 2013 publicamos la frecuencia de tres variantes del gen *UGT1A4* en población mexicana.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23277392>

A partir de este gen se sintetiza la enzima *UGT1A4* (uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A4) que cataliza la

co con muestras de 300 voluntarios sanos de nuestra población.

En un estudio posterior estimamos la frecuencia de 39 variantes en 11 genes que codifican para enzimas metabolizadoras, para transportadores y para receptores implicados en la farmacocinética y la farmacodinamia de varios antiepilépticos. Los

datos se compararon con las frecuencias informadas para otras poblaciones como la europea, la asiática y la africana, y se observó variabilidad inter e intraétnica. Esta investigación fue publicada en 2016 en la revista *Pharmacogenomics*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27790929>

Por otro lado hemos investigado el impacto de variantes en genes que codifican para enzimas metabolizadoras, transportadores y receptores de fármacos sobre la respuesta a fármacos antiepilépticos. Por ejemplo, en el año 2015 publicamos en *The Pharmacogenomics Journal* un estudio en el que evaluamos la influencia de variantes en dos genes codificantes para enzimas metabolizadoras (CYP2C9 y CYP2C19) y en un gen para un transportador de fármacos (ABCB1) sobre las concentraciones plasmáticas de fenitoína en 64 pacientes con epilepsia. Los resultados mostraron que la variante CYP2C9 IVS8-109T estaba asociada con niveles plasmáticos elevados, lo cual sugiere que actuaba disminuyendo la actividad enzimática. La enzima CYP2C9 es responsable del 90% del metabolismo de fenitoína por lo que los pacientes portadores de esta variante en su genoma están en riesgo de toxicidad cuando son

tratados con la dosis terapéutica. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26122019>

¿QUÉ LOGROS SE HAN ALCANZADO POR SU INVESTIGACIÓN EN FARMACOGENÉTICA DE LA EPILEPSIA?

Los productos generados durante la realización de este proyecto han sido la publicación de 10 artículos en revistas internacionales y de 8 ocho capítulos de libro. En la formación de recursos humanos se graduaron 2 alumnos de licenciatura, 3 alumnos de maestría y 2 de doctorado. Se presentaron trabajos en 35 congresos nacionales y 11 internacionales y se obtuvieron 9 premios.

Pero creo que lo más importante ha sido contribuir al conocimiento de las bases genéticas de la respuesta a fármacos antiepilépticos en la población mexicana y ayudar a seleccionar en cada persona el fármaco más eficaz y con menos riesgo de inducir RAM.