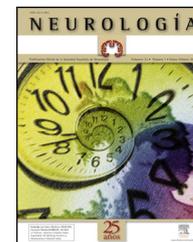




# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



## REVISIÓN

# Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos

I. Fricke-Galindo<sup>a</sup>, H. Jung-Cook<sup>b</sup>, A. LLerena<sup>c</sup> y M. López-López<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coyoacán, México D.F., México

<sup>b</sup> Departamento de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalpan, México D.F., México

<sup>c</sup> CICAB Centro de Investigación Clínica, Complejo Hospitalario Universitario y Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España

<sup>d</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coyoacán, México D.F., México

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 4 de marzo de 2015

### PALABRAS CLAVE

Farmacogenética;  
Reacciones adversas  
a medicamentos;  
Fármacos  
antiepilépticos;  
CYP2C9;  
ABCC2;  
Antígeno leucocitario  
humano (HLA)

### Resumen

**Introducción:** Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema de salud pública y una importante causa de morbilidad a nivel mundial. En el caso de los fármacos antiepilépticos (FAE), la presencia de RAM puede ser un impedimento para lograr el éxito terapéutico al dificultar la adherencia al tratamiento e impactar la calidad de vida del paciente. La farmacogenética busca la identificación de variantes genéticas asociadas a la seguridad de los fármacos. En este artículo se revisan los genes que codifican para enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos, así como en el sistema HLA asociados a RAM inducidas por FAE.

**Desarrollo:** A la fecha, se ha reportado la asociación de los alelos *CYP2C9*\*2 y \*3, que codifican para enzimas de actividad reducida, con efectos neurotóxicos por fenitoína (PHT); alelos nulos de *GSTM1* asociados con hepatotoxicidad inducida por carbamazepina (CBZ) y ácido valproico (VPA); polimorfismos genéticos de *EPHX1* en la teratogénesis inducida por PHT; variantes genéticas de *ABCC2* asociadas con RAM neurológicas por CBZ y VPA, y también diversos alelos de HLA (p. ej., *HLA-B\*15:02*, *-A\*31:01*, *-B\*15:11*, *-c\*08:01*) asociados con RAM de tipo cutáneas.

**Conclusiones:** 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 RAM a FAE podría mejorar la farmacoterapia en la epilepsia.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mlopez@correo.xoc.uam.mx](mailto:mlopez@correo.xoc.uam.mx) (M. López-López).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>

0213-4853/© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Pharmacogenetics;  
Adverse drug  
reactions;  
Antiepileptic drugs;  
CYP2C9;  
ABCC2;  
Human leukocyte  
antigen (HLA)

## Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs

### Abstract

**Introduction:** Adverse drug reactions (ADRs) are a major public health concern and a leading cause of morbidity and mortality in the world. In the case of antiepileptic drugs (AEDs), ADRs constitute a barrier to successful treatment since they decrease treatment adherence and impact patients' quality of life of patients. Pharmacogenetics aims to identify genetic polymorphisms associated with drug safety. This article presents a review of genes coding for drug metabolising enzymes and drug transporters, and HLA system genes that have been linked to AED-induced ADRs.

**Development:** To date, several genetic variations associated with drug safety have been reported: *CYP2C9*\*2 and \*3 alleles, which code for enzymes with decreased activity, have been linked to phenytoin (PHT)-induced neurotoxicity; *GSTM1* null alleles with hepatotoxicity induced by carbamazepine (CBZ) and valproic acid (VPA); *EPHX1* polymorphisms with teratogenesis; *ABCC2* genetic variations with CBZ- and VPA-induced neurological ADRs; and *HLA* alleles (e.g. *HLA-B\*15:02*, *-A\*31:01*, *-B\*15:11*, *-C\*08:01*) with cutaneous ADRs.

**Conclusions:** Published findings show that there are ADRs with a pharmacogenetic basis and a high interethnic variability, which indicates a need for future studies in different populations to gather more useful results for larger number of patients. The search for biomarkers that would allow predicting ADRs to AEDs could improve pharmacotherapy for epilepsy.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La farmacogenética, como disciplina formal, surgió en los años 50 producto de diversas observaciones de deficiencias enzimáticas heredables que causaban toxicidad a ciertos medicamentos en un grupo específico de individuos. Su objetivo fundamental ha sido el estudio de variaciones genéticas asociadas a diferencias en la respuesta individual a fármacos<sup>1,2</sup>.

Los estudios farmacogenéticos consideran la asociación de variantes alélicas de genes que codifican para enzimas metabolizadoras de fármacos (EMF), transportadores y receptores de fármacos, con las variaciones en requerimientos de dosis, eficacia y presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Esta revisión se enfocará en los avances farmacogenéticos en el ámbito de las RAM por fármacos antiepilépticos (FAE) debido a la importancia que tienen estas en la adherencia y la calidad de vida de pacientes con epilepsia.

## Reacciones adversas a medicamentos

Las RAM son un serio problema para los individuos que las presentan y para el sistema de salud pública. Se estima que la incidencia de las RAM en Estados Unidos es del 6,7%<sup>3</sup> y del 6,5% en Reino Unido<sup>4</sup>, mientras que en Suiza constituyen el 3% de los decesos<sup>5</sup>; aumentando la prevalencia en pacientes mayores de 60 años<sup>6</sup>. Los pacientes que presentan RAM pueden requerir hospitalización o alargar su estancia hospitalaria, lo cual incrementa los costos de tratamiento<sup>7-9</sup>.

Por más de 40 años, la Organización Mundial de la Salud ha definido a las RAM como «la respuesta a un fármaco, la cual es nociva, no intencionada y ocurre a dosis estándares

utilizadas en el humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica»<sup>10</sup>. Se ha señalado la necesidad de contar con nuevas definiciones para incluir en la clasificación las RAM causadas por errores de medicación, usos no autorizados, mal uso y abuso de productos medicinales, así como el manejo de la RAM, por ejemplo, la administración de un tratamiento específico, la suspensión total del medicamento y las precauciones a futuro, entre otras<sup>11</sup>. Las reacciones se clasifican en diferentes tipos que van desde el A hasta el F, siendo las más comunes los tipos A y B. En la [tabla 1](#) se resumen las características de cada una de ellas<sup>11-13</sup>.

## Reacciones adversas a antiepilépticos

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos de mayor prevalencia a nivel mundial, afectando aproximadamente a 70 millones de personas en el mundo y al menos 5 millones de ellos se encuentran en América Latina<sup>14,15</sup>.

A pesar de los numerosos intentos por desarrollar fármacos seguros e inocuos, resulta inevitable la aparición de RAM. Debido a que los FAE presentan diferentes mecanismos de acción, pueden causar efectos no deseados, principalmente de tipo neurológico y psiquiátrico, aunque también se pueden ver afectados otros órganos y sistemas ([tabla 2](#))<sup>16-31</sup>.

La presencia de RAM en la terapia farmacológica para la epilepsia dificulta el control de crisis convulsivas, obstaculiza la adherencia y promueve la suspensión del tratamiento en un 25% de los pacientes<sup>32-34</sup>. Además de impactar en la calidad de vida del paciente<sup>13,35</sup>, el aspecto económico también se ve afectado<sup>36</sup>.

En este sentido, la farmacogenética evalúa la contribución de polimorfismos genéticos en la variabilidad en la respuesta y la susceptibilidad para presentar cierto tipo de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8689131>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8689131>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)