



INFORME DE CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL
**“Estudios farmacogenómicos del ácido valproico en
pacientes con epilepsia: un meta-análisis”**

QUE PRESENTA: José Manuel Ramírez Ramírez

MATRÍCULA: 2153026443

**REALIZADO EN: Laboratorio de genética molecular
(Departamento de Sistemas Biológicos, N-103)**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA

BIOLÓGICA

**PROYECTO APROBADO: Estudio farmacogenómico en
población mexicana normal y en pacientes con
enfermedades neurológicas (clave: 66)**

Asesores:

Dr. Alberto Ortega Vázquez (No. Económico: 35583)

Dra. Blanca Estela Pérez Aldana (No. Económico: 38738)

Estudios farmacogenómicos del ácido valproico en pacientes con epilepsia: un meta-análisis

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad reconocida desde la antigüedad y actualmente representa un importante problema de salud a nivel mundial, afectando alrededor de 50 millones de personas de todas las edades alrededor del mundo, aunque con mayor incidencia en grupos juveniles o de edad avanzada. (1) Está caracterizado por convulsiones recurrentes, por lo que se le ha denominado como el tercer padecimiento neurológico de mayor impacto en quienes lo padecen. Estas convulsiones se caracterizan por una hiperactividad anormal en el cerebro. Las causas engloban diversos procesos patológicos de origen estructural, inmune, infeccioso, metabólico y genético. Se estima que estos últimos están implicados en el 70-80% de los casos. (2)

La implicación de variantes genéticas repercute tanto en la fisiopatología de la epilepsia como en la respuesta al tratamiento. Esto los ha convertido en importantes objetos de investigación como parte de la búsqueda de opciones para mejorar la respuesta a los fármacos anticrisis actuales. (3)

El ácido valproico es comúnmente prescrito a pacientes con epilepsia por su amplio espectro de acción frente a las crisis epilépticas. Sin embargo, cerca del 40% de pacientes no presentan una respuesta óptima al medicamento. Esta resistencia al tratamiento se ha asociado con diversas variantes genéticas presentes en genes que codifican para enzimas metabolizadoras (*CYP*, *UGT*), transportadores (*ABC*, *MCT*), receptores, canales iónicos regulados por voltaje (*SCN1A*, *SCN2A*, *KCNA1*, *KCNQ2* y *CACNA1A*) y por ligando químicos (*GABRA1*, *GABRB2*, *GABRB3*, *GABRD*, Y *GABRG2*). (4-13)

OBJETIVO GENERAL

- Realizar un meta-análisis de los estudios farmacogenómicos del ácido valproico en pacientes con epilepsia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una revisión sistematizada de las variantes genéticas asociadas a la respuesta y el metabolismo de ácido valproico en pacientes con epilepsia.
- Identificar las variantes genéticas que intervienen en la respuesta y el metabolismo de ácido valproico en pacientes con epilepsia mediante un meta-análisis.
- Revisar la frecuencia alélica de las variantes genéticas determinadas en el meta-análisis para la población mestiza-mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Hoy en día alrededor de 50 millones de personas padecen epilepsia en todo el mundo, de los cuales el 80% viven en países con ingresos bajos o medianos, tres cuartas partes de estas personas afectadas no reciben el tratamiento que necesitan. (14)

En México existen aproximadamente 2 millones de casos de esta enfermedad, cuya ausencia de control conduce a graves consecuencias sociales, psicológicas y económicas. Actualmente, se intenta controlar mediante cambios en el estilo de vida, medicamentos anticrisis, como el ácido valproico, y en pocos casos, con cirugía. (15)

Dada la necesidad de buscar medios para mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsia, es de suma importancia analizar cómo las variantes genéticas afectan la acción del ácido valproico y de qué manera intervenir para mejorar la respuesta de los pacientes a este fármaco anticrisis. Este proyecto busca ofrecer un panorama actual respecto a los factores genéticos que afectan la acción del ácido valproico, basándose en estudios realizados a partir del año 2017 a la actualidad que emplearon sujetos humanos alrededor del mundo.

MARCO TEÓRICO

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad cerebral caracterizada por una actividad eléctrica anormal causada por procesos patológicos de origen estructural, inmune, infeccioso, metabólico y genético. Estas anomalías desencadenan convulsiones o comportamientos y sensaciones inusuales, y en ocasiones, pérdida de conciencia. Esta enfermedad tiene consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas, sociales y económicas, que afectan alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo, de los cuales el 80% viven en países con ingresos bajos o medianos y tres cuartas partes de estas personas afectadas no reciben el tratamiento que necesitan. (14)

La epilepsia se define como una enfermedad en la que una persona tiene dos o más convulsiones reflejas o no provocadas con un intervalo de más de 24 horas, o una única convulsión refleja o no provocada en una persona que tiene un riesgo igual o mayor al 60% de tener otra convulsión en los próximos 10 años. Este porcentaje de riesgo se determina por hallazgos en imágenes cerebrales que sean identificadas como potenciales para desarrollo de epilepsia o actividad epileptiforme en un electroencefalograma. (16)

Factores genéticos de la epilepsia

Hasta la fecha se han identificado alrededor de 1000 genes involucrados en la fisiopatología de la epilepsia. Estos muestran diversos patrones y grados de relación

genotipo-fenotipo y se han implicado en una amplia gama de mecanismos patológicos. (3)

Los primeros factores genéticos que fueron asociados con la epilepsia, incluyendo mutaciones de *novo* y heredadas, son en genes que codifican subunidades de los canales iónicos neuronales. Las variantes en estos genes resultan en convulsiones recurrentes debido a la reducción de mecanismos inhibitorios y/o sobreexcitación neuronal. Entre estos genes se encuentran el *SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2* y *CACNA1A*. (4,13)

Un estudio llevó a cabo una comparación de 4 variantes del gen *KCNA1*, que codifica el canal de potasio dependiente de voltaje Kv1.1, y encontraron que 3 de las 4 variantes presentan una pérdida de función en la región del poro. (12)

De igual forma las variantes de la familia de receptores GABA han sido asociadas a la epilepsia. Las variantes de interés se encuentran en los genes *GABRA1*, *GABRB2*, *GABRB3*, *GABRD*, Y *GABRG2*. (11)

Existe un pequeño porcentaje de epilepsias que se deben a alteraciones monogénicas que poseen características clínicas y de diagnóstico muy específicas, como el síndrome de Rett, que se debe a una mutación en el gen *MECP2*, síndrome Koolen-de Vries causado por mutación del gen *KANSL1* y síndrome Wolf-Hirschorn causado por una variante en el número de copias en el cromosoma 4p16.3. (9)

Sin embargo, la mayoría de epilepsias son complejas y se especula que están enmarcadas en la combinación de varios factores genéticos de riesgo. Existen variantes específicas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con algún tipo de epilepsia comparado con el resto de la población. Aunado a esto, la deleción 15q13.3, que resulta en la pérdida de 6 genes conocidos, ha sido asociada con la resistencia a medicamentos anticrisis. (17)

Tratamiento

Actualmente se usan alrededor de 30 fármacos como medicamento anticrisis, de los cuales la mayoría han sido aprobados en los últimos 30 años. (Tabla 1) (18)

El efecto de los fármacos anticrisis se ejerce mediante la interacción con diversas dianas celulares. La acción sobre estas dianas terapéuticas se puede dividir en cuatro categorías principales: A) Modulación de canales iónicos dependientes de voltaje, incluidos los canales de sodio, calcio y potasio (carbamazepina y oxcarbazepina, p.ej.). B) Aumento de la inhibición mediada por GABA a través de efectos sobre sus receptores, el transportador 1 de GABA (GAT1), la enzima sintetizadora de GABA (descarboxilasa de ácido glutámico) o la enzima metabolizadora de GABA (GABA transaminasa) como la vigabatrina y tiagabina, p. ej. C) Modulación directa de la actividad sináptica mediante componentes específicos como la proteína de la vesícula sináptica (SV) A2 (Levetiracetam) y la subunidad de canales de calcio dependientes de voltaje alfa-2-delta (gabapentina y pregabalina, p. ej.). Por último, D) inhibición de la excitación sináptica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato (lamotrigina, p. ej.). (18)

Aunque el mecanismo de acción del ácido valproico (VPA) no ha sido esclarecido en su totalidad, se sabe que aumenta la inhibición mediada por GABA (probablemente actuando sobre la enzima descarboxilasa de ácido glutámico). De igual forma, existen indicios de que el VPA suprime la excitación cíclica neuronal inhibiendo los canales de sodio dependientes de voltaje. (18)

Metabolismo del ácido valproico

El metabolismo del ácido valproico (VPA) incluye 3 vías: glucuronidación por uridin-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), beta oxidación en mitocondria y oxidación mediada por citocromo p-450 (CYP). (8)

El glucurónido de VPA es el principal metabolito urinario del VPA (aproximadamente del 30 al 50%). (6) Los estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos y proteínas recombinantes purificadas han informado de glucuronidación de VPA por las enzimas: UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 y UGT2B15. (6)

Tabla 1

Fármacos anticrisis disponibles como tratamiento sintomático de la epilepsia		
Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Acetozalamida	Ácido valproico	Acetato de eslicarbazepina
Corticoesteroides/ACTH	Carbamazepina	Brivaracetam
Etosuximida	Clobazam	Canabidiol
Etotoína	Clonazepam	Cenobamato
Fenobarbital	Clordiazepóxido	Estiripentol
Fenoteína	Diazepam	Felbamato
Fensuximida	Sultiame	Gabapentina
Mefobarbital	-	Lacosamida
Metosuximida	-	Lamotrigina
Parametadiona	-	Levetiracetam
Primidona	-	Oxcarbazepina
Trimetadiona	-	Perampanel
-	-	Pregabalina
-	-	Retigabina
-	-	Rufinamida
-	-	Tiagabina
-	-	Topiramato
-	-	Vigabatrina
-	-	Zonisamida

El VPA es un ácido graso que puede metabolizarse a través de vías endógenas en la mitocondria. Se ha observado que algunos de los metabolitos mitocondriales del VPA generados por esta vía son hepatotóxicos. La comprensión actual de la bioactivación de VPA implica la entrada de 4-eno-VPA en las mitocondrias, la formación de un éster de 4-eno-VPA-CoA con la ayuda de ACADSB (Acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena corta/ramificada) y la posterior β -oxidación para formar el 2,4-dieno-VPA reactivo. (6)

La vía primordial del metabolismo del VPA mediado por CYP es la generación del metabolito 4-ene-VPA por las enzimas CYP2C9, CYP2A6 y, en menor medida, por CYP2B6. (6)

Factores genéticos que afectan el metabolismo del VPA

Diversos estudios realizados han determinado que existen variantes genéticas asociadas con el metabolismo de VPA, como el meta-análisis llevado a cabo en 2020 por Yoon *et al.* concluyó que los portadores de la variante *CYP2C9*3* presentan una mayor concentración plasmática de VPA que los no portadores. La misma conclusión aplicó para los portadores de la variante *CYP2A6*4*. (19) Esta influencia de las variantes de los genes *CYP2C9* y *CYP2A6* sobre los niveles plasmáticos del VPA confirma la información presentada por Tanner y Tyndale en 2017. (20) De igual forma se ha asociado la variante *CYP2B6*6* con mayores niveles plasmáticos de VPA con respecto a los pacientes con el genotipo silvestre y otras variantes. (21)

Como se ha mencionado anteriormente, la vía principal para el metabolismo del VPA es la glucoronidación por la familia de enzimas UGTs, siendo UGT2B7 la más importante durante el proceso de glucoronidación del VPA. El gen codificante para esta enzima es altamente polimórfico y se ha reportado que ciertas variantes de un solo nucleótido (CNV), concretamente C802T, C161T y G211T, influyen en su expresión génica y la actividad enzimática de la proteína codificada. (22)

La variante C161T ocurre en la región promotora del gen *UGT2B7*, por lo que no resulta en el cambio de ningún aminoácido, pero si influye en la actividad transcripcional del mismo. Esta variante está relacionada con la necesidad de ajustar las dosis de VPA en los pacientes debido a la reducción de los niveles plasmáticos del fármaco. (22)

La variante G211T es una SNV no-sinónima que resulta en el intercambio de alanina (aminoácido alifático no polar) por serina (aminoácido polar) en la posición 71, que conlleva a un cambio en las propiedades físico-químicas de esta posición y provoca que los pacientes portadores de esta variante requieran dosis más elevadas de VPA para alcanzar las concentraciones plasmáticas idóneas del fármaco. (22)

Por otro lado, la variante rs2070959 del gen *UGT1A6* se ha relacionado con la disminución en la tasa de metabolismo del VPA en pacientes pediátricos con epilepsia. (23)

Un estudio realizado en 2018 reportó que la variante 142T>G del gen *UGT1A4* afecta la concentración de LTG solo cuando se administra en conjunto con VPA (24), lo que sugiere una interacción de dicha variante con el VPA, su metabolismo y a su vez el de otros fármacos co-administrados con VPA. Ese mismo año se llevó a cabo un estudio en el que se evaluó el efecto de las variantes C > G, *UGT1A8* (rs1042597), *CYP2C19*2* (rs4244285) y *CYP2C19*3* (rs4986893). Las tres variantes se asociaron con la reducción de la función enzimática. Las variantes *CYP2C19*2* (rs4244285) y *CYP2C19*3* (rs4986893) codifican proteínas no funcionales, afectando el metabolismo del VPA. (25)

El VPA tiene que ser llevado al cerebro por los transportadores monocarboxilato (MCTs) y los transportadores de casete de unión a ATP (ABC), por lo que sus variantes genéticas son consideradas factores importantes en la respuesta individual al VPA, aunque la información disponible de los estudios que se han realizado recientemente aun es inconsistente. (6-7, 17, 26)

El objetivo de este meta-análisis es recabar información respecto a las variantes genéticas que afectan el metabolismo del VPA en pacientes epilépticos alrededor del mundo, para posteriormente compararla con los genotipos de la población mestizo-mexicana y brindar datos que puedan ser de utilidad para el desarrollo de estrategias que busquen mejorar la respuesta al tratamiento con VPA.

METODOLOGIA

Revisión bibliográfica

1. Artículos científicos sobre información general de la epilepsia, el VPA, mecanismo de acción del VPA y metabolismo
2. Artículos científicos sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo del VPA

3. Artículos científicos sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo del VPA presentes en la población mestiza mexicana

Fuente de información

- La revisión bibliográfica se realizará exclusivamente en la base de datos PubMed

Palabras clave

1. epilepsy AND meta-analysis, classification of the epilepsies, epigenetic genes AND epilepsy, genetic variants AND epilepsy, epilepsy AND response to drugs, epilepsy AND genotype-phenotype correlation, gene polymorphism AND valproic acid AND epilepsy y Valproic acid AND pharmacokinetics AND pharmacodynamics.
2. CYP AND valproic acid AND epilepsy, UGT AND valproic acid AND epilepsy y Genetic polymorphisms AND valproic acid plasma concentration.
3. CYP2C9 OR CYP2C19 OR CYP2A6 OR CYP2B6 AND mexican-mestizo population y UGT1A3 OR UGT1A4 OR UGT1A6 OR UGT1A8 OR UGT1A9 OR UGT1A10 OR UGT2B7 OR UGT2B15 AND mexican-mestizo population.

Criterios de inclusión

1. Encontrarse en la base de datos PubMed
2. Tener 10 años o menos de antigüedad
3. Ser un artículo publicado en una revista científica indexada
4. Contar con datos de dosis diaria de VPA administrada y concentración sérica promedio de VPA (para el caso de los que serán incluidos en el análisis estadístico)

Criterios de exclusión

1. No encontrarse en la base de datos PubMed
2. Tener más de 10 años de antigüedad
3. No estar publicado en una revista indexada

4. No contar con datos de dosis diaria de VPA administrada y concentración sérica promedio de VPA (para el caso de los que serán incluidos en el análisis estadístico)

Análisis estadístico

Una vez seleccionados todos los artículos que cumplan con los criterios de inclusión, se llevará a cabo el análisis estadístico ANOVA usando el programa Excel versión 2016, con los datos obtenidos.

METAS ALCANZADAS

- Se realizó una revisión sistematizada de las variantes genéticas asociadas a la respuesta y el metabolismo de ácido valproico en pacientes con epilepsia que incluyó, en primera instancia, un total de 42 estudios. Tras la depuración se seleccionaron 29 estudios (19 correspondientes a información general sobre la epilepsia, el VPA, su mecanismo de acción y metabolismo. 3 sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo del VPA presentes en la población mestiza mexicana. 7 llevados a cabo en adultos o pediátricos sobre la influencia de factores genéticos en la respuesta al tratamiento con VPA.
- Se identificaron 11 variantes genéticas que intervienen en la respuesta y el metabolismo de ácido valproico en pacientes con epilepsia (3 variantes del gen *UGT1A6*, 6 variantes del gen *UGT2B7*, 1 variante del gen *CYP2C19* y 1 variante del gen *CYP2C12*).
- Se encontró evidencia que señala la presencia de la variante *2 del gen *UGT1A4* en la población MM, dicho gen codifica una de las principales enzimas de fase II involucradas en el metabolismo del VPA.

RESULTADOS

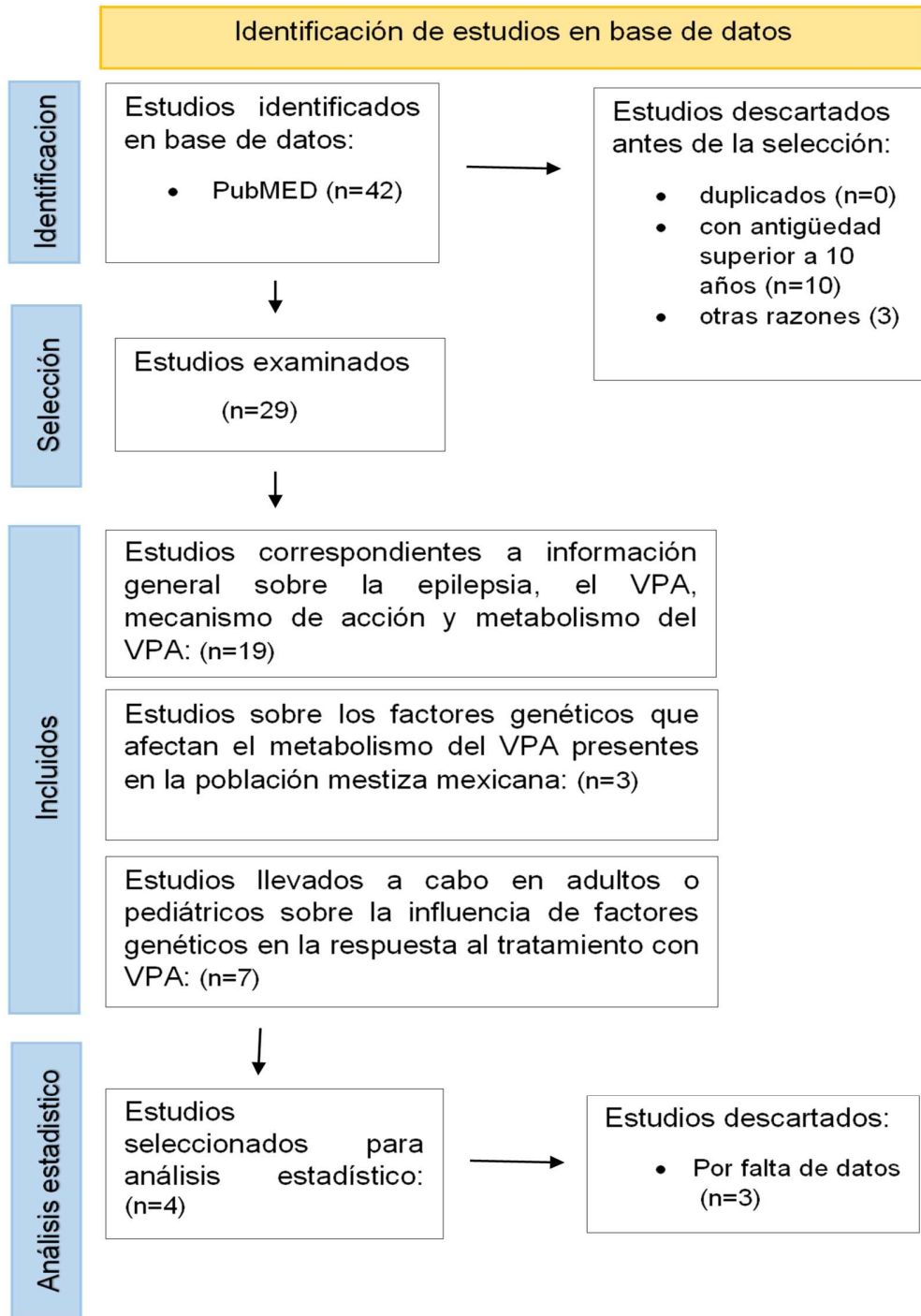


Figura 1. Diagrama PRISMA. Muestra los estudios incluidos en este estudio, especificando las razones de inclusión y exclusión de acuerdo con la búsqueda.

Características de los grupos

De los 4 seleccionados se tomó la información de pacientes tratados únicamente con VPA y se dividió en dos grupos: pacientes adultos (n=83) y pediátricos (n=445). Las características del grupo de pacientes adultos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Datos clínicos de los pacientes adultos con epilepsia.

Característica	Pacientes (n=83)
Edad promedio	50.0
Sexo Masculino	58
Sexo Femenino	25
Peso promedio (Kg)	62
Dosis (mg/kg/día)	13.24
Concentración VPA (µg/mL)	62.19

Las características del grupo de pacientes pediátricos se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Datos clínicos de los pacientes infantiles con epilepsia.

Característica	Pacientes (n=445)
Edad promedio	8.6
Sexo Masculino	277
Sexo Femenino	168
Peso promedio (Kg)	23
Dosis (mg/kg/día)	19.65
Concentración VPA (µg/mL)	91.57

Factores genéticos relacionados al metabolismo del VPA identificados en los pacientes

Se identificaron 9 variantes genéticas en el grupo de pacientes pediátricos; 3 variantes del gen *UGT1A6* y 6 variantes del gen *UGT2B7*, que influyen en la actividad enzimática y están relacionadas con la disminución en la tasa de metabolismo del VPA. Esta información se describe en la Tabla 4, junto con la dosis diaria promedio y la concentración sérica de VPA promedio.

Tabla 4. Frecuencias genotípicas de las variantes identificadas con variación en la actividad enzimática, dosis de VPA y concentraciones plasmáticas en población pediátrica.

GEN	VARIANTE	ALELO	PACIENTES	DOSIS (mg/kg/día)	CONCENTRACIÓN SÉRICA PROMEDIO (µg/mL)
UGT1A6	T19G	TT	31	17.00483092	105.6
		TG	61	19.71264368	102.9
		GG	7	23.68421053	126
	A541G	AA	43	19.19156415	109.2
		AG	49	18.27977316	96.7
		GG	7	22.59493671	142.8
	A552C	AA	37	18.2615894	110.3
		AC	48	19.73824131	96.52
		CC	14	19.171875	122.7
UGT2B7	C161T	CC	38	19.07441016	105.1
		CT	42	18.17689531	100.7
		TT	19	20.84229391	116.3
	A268G	AA	15	19.10071942	106.2
		AG	39	18.41121495	98.5
		GG	45	19.54225352	111
	G211T	GG	80	19.94318182	105.3
		GT	17	15.4197349	104.7
		TT	2	22.74549098	113.5
UGT2B7	rs7668258	CC	118	23.5	54.05
		CT	99	23.5	47
		TT	12	23.5	42.3
	rs2070959	AA	139	23.5	49.35
		AG	83	23.5	54.05
		GG	7	23.5	42.3
UGT2B7	(268Tyr)	CC	60	12.87	81.02952
		CT	47	12.87	74.89053
		TT	10	12.87	53.47485

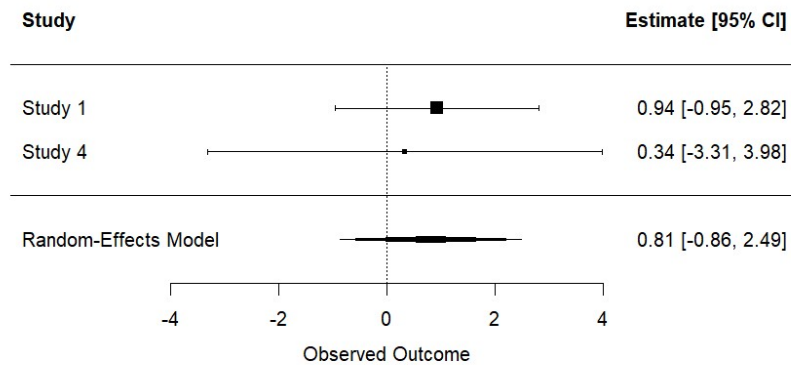
En el grupo de pacientes adultos se identificaron 2 variantes, 1 del gen *CYP2C19* y 1 del gen *CYP2C12*, que están relacionadas con la disminución en la tasa de metabolismo del VPA debido a su influencia en la actividad enzimática. Esta información se describe en la Tabla 5, junto con la dosis diaria promedio y la concentración sérica de VPA promedio.

Tabla 5. Frecuencias genotípicas de las variantes identificadas con variación en la actividad enzimática, dosis de VPA y concentraciones plasmáticas en población adulta.

GEN	VARIANTE	ALELO	PACIENTES	DOSIS (mg/kg/día)	CONCENTRACIÓN SÉRICA PROMEDIO (µg/mL)
CYP2C19	G681A/ G636A	GG/GG	37	16.28	48.73
		GG/GA	31	12.8	57.15
		GG/AA	2	12.8	57.15
		GA/AA	11	11.54	75.55
		GA/GA	1	11.54	75.55
		AA/AA	1	11.54	75.55
CYP2C12	T269C	TT/TT	75	14.14	56.21
		TT/CC	7	14.25	56.92
		CC/CC	1	14.25	56.92

Análisis de heterogeneidad y efectos aleatorios

Para el análisis de heterogeneidad y efectos aleatorios sólo se pudieron incluir 2 estudios se muestran los resultados en la Figura 2.

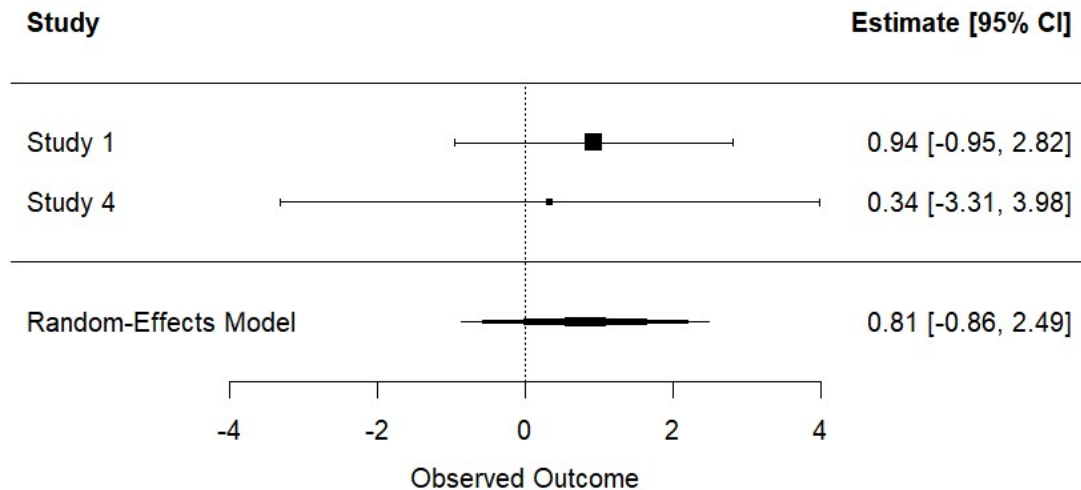


```
Random-Effects Model (k = 2; tau^2 estimator: REML)
tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0 (SE = 3.1007)
tau (square root of estimated tau^2 value): 0
I^2 (total heterogeneity / total variability): 0.00%
H^2 (total variability / sampling variability): 1.00

Test for Heterogeneity:
Q(df = 1) = 0.0821, p-val = 0.7745

Model Results:
estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
0.8124      0.8545      0.9507      0.3417      -0.8624      2.4871
```

Figura 2. Gráfico de bosque. Representa la heterogeneidad de los dos estudios incluidos y los valores. I^2 : proporción de la variabilidad total entre los estudios. p =heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios.



Random-Effects Model (k = 2; tau² estimator: REML)

tau² (estimated amount of total heterogeneity): 0 (SE = 3.1007)

tau (square root of estimated tau² value): 0

I² (total heterogeneity / total variability): 0.00%

H² (total variability / sampling variability): 1.00

Test for Heterogeneity:

Q(df = 1) = 0.0821, p-val = 0.7745

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
0.8124	0.8545	0.9507	0.3417	-0.8624	2.4871

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

>

Correlación entre las variantes genéticas detectadas en los pacientes y la concentración sérica de VPA

El análisis de varianza de un solo factor (ANOVA) dio como resultado un valor de $F= 0.284$ y valor de $p= 0.755$, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas de VPA de los pacientes pediátricos según su genotipo; silvestre, heterocigoto o con la variante, de los cuales se obtuvieron las siguientes concentraciones promedio respectivamente: 91.79 ± 24.35 , 86.21 ± 22.07 y 96.71 ± 39.24 $\mu\text{g/mL}$. De igual forma, el análisis de regresión lineal arroja un valor de R cuadrada= 0.02 , indicando que la variación genética explica solo el 2 por ciento de los casos incluidos en el modelo de regresión.

Por otro lado, para el grupo de pacientes adultos el análisis de regresión lineal muestra un valor de R cuadrada= 0.8014 , lo que indica que existe una relación entre la concentración sérica de VPA y la variante de la que es portador el paciente; silvestre, heterocigoto o con la variante, de los cuales se obtuvieron las siguientes concentraciones promedio respectivamente: 48.73 ± 24.08 , 57.15 ± 25.07 y 75.55 ± 25.58 $\mu\text{g/mL}$.

DISCUSIÓN

Los pacientes adultos que presentaron el genotipo G681A/G636A con la variante del gen *CYP2C19* presentan concentraciones séricas de VPA significativamente mayores en comparación con los pacientes con genotipo silvestre. Song *et al.* (2020), quienes señalan que la afectación de la enzima *CYP2C19*, que es una de las predominantes en el metabolismo del VPA mediado por CYP, conduce a la reducción de su actividad enzimática, definiendo a los portadores de la variante G681A/G636A como metabolizadores lentos. Esta reducción en la actividad metabólica permite que mayor cantidad de VPA pase a torrente sanguíneo sin ninguna modificación enzimática, lo que impacta el efecto terapéutico de este fármaco anticrisis. Para el caso de los metabolizadores intermedios, que son los

pacientes heterocigotos de la variante G681A/G636A, también se observa un aumento de las concentraciones séricas con respecto a los pacientes con genotipo silvestre. (27)

Respecto a la variante T269C del gen *CYP2C9* no se obtuvieron diferencias significativas de la concentración sérica de VPA entre los pacientes homocigotos con la variante, los heterocigotos y aquellos con genotipo silvestre. Es importante señalar que el tamaño de muestra de pacientes con la variante fue muy reducido, por lo que se insta a seguir realizando investigaciones que brinden información acerca de la influencia de esta variante en el metabolismo del VPA. (27)

Si bien los datos analizados en conjunto en este meta análisis no muestran diferencias estadísticamente significativas, de forma individual, cada investigación aporta datos muy importantes. En primera instancia, los pacientes homocigotos con las variantes rs7668258 (C>T) y rs2070959 (A>G) en el gen *UGT2B7* presentaron los niveles séricos de VPA más bajos, lo que sugiere una mayor actividad enzimática. (23)

Previamente Zhang *et al.* reportaron datos similares (2017), su investigación determinó que los portadores homocigotos con la variante 268Tyr del gen *UGT2B7* presentan menores concentraciones séricas de VPA que los portadores de la variante silvestre y los heterocigotos, indicando que esta mutación también resulta en un aumento de la actividad enzimática. (28)

Por otro lado, Nandith *et al* (2021) reportaron que no encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de VPA entre los pacientes con genotipo homocigoto con las variantes C161T, A268G y G211T del gen *UGT2B7*, heterocigotos y silvestres. El mismo caso se presentó en el análisis de las variantes T19G Y A552C del gen *UGT1A6*. Sin embargo, los pacientes homocigotos con la variante A541G del gen *UGT1A6* presentaron concentraciones significativamente superiores a los pacientes heterocigotos y con genotipo silvestre, lo que representa una disminución de la actividad enzimática que afecta la respuesta al tratamiento con VPA. (29)

Recientemente, Ortega *et al.* (2020) llevaron a cabo un estudio titulado “Influencia de variantes genéticas y co-tratamiento con fármacos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de lamotrigina en pacientes mestizos-mexicanos con epilepsia”, en el que se identificaron variantes en diversos genes (*UGT2B7*, *UGT1A1*, *UGT1A4*, *ABCB1*, *ABCG2* y *SLC22A1*) y su influencia en los niveles plasmáticos de lamotrigina en pacientes con epilepsia. (30) Además, Fricke *et al.* (2016) identificaron estas y otras variantes en los genes *CYP3A5*, *EPHX1*, *NR1I2*, *HNF4A*, *ABCC2*, *RALBP1*, *SCN1A*, *SCN2A* y *GABRA1*, presentes en voluntarios mestizo-mexicanos (MM) sanos. (31)

Aunque no es posible extrapolar los datos obtenidos de los pacientes asiáticos hacia la población MM, es importante resaltar que la información presentada indica que las variantes de los genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de fármacos anticrisis, como el VPA, intervienen en el efecto terapéutico de las mismas. Existe evidencia que señala mayor frecuencia alélica de la variante *2 del gen *UGT1A4* en la población MM comparada con la población asiática, dicho gen codifica una de las principales enzimas de fase II involucradas en el metabolismo del VPA. (32)

CONCLUSIÓN

A pesar de que el análisis estadístico no fue concluyente, es posible señalar, gracias a los datos aportados por cada estudio, que las variantes G681A/G636A del gen *CYP2C19*, rs7668258 (C>T), rs2070959 (A>G) y 268Tyr del gen *UGT2B7* y A541G del gen *UGT1A6* influyen en el metabolismo del VPA y, por ende, en los niveles plasmáticos de este fármaco anticrisis.

Aunque ninguna de las variantes citadas ha sido identificada en la población MM, si se han identificado variantes en un gen común (*UGT2B7*) y otros genes relacionados (*UGT1A1*, *UGT1A4*, *ABCB1*, *ABCG2*, *SLC22A1*, *CYP3A5*, *EPHX1*, *NR1I2*, *HNF4A*, *ABCC2*, *RALBP1*, *SCN1A*, *SCN2A* y *GABRA1*). Por lo anterior, es indispensable seguir sumando esfuerzos por esclarecer el papel que juegan las

variantes presentes en la población MM, con la finalidad de obtener mejor orientación sobre el tratamiento con fármacos anticrisis, que se traduzca en mejor calidad de vida para los pacientes con epilepsia en México.

RECOMENDACIONES

Es necesario seguir recolectando y examinando datos sobre la influencia que tienen las variantes genéticas en la respuesta al tratamiento con fármacos anticrisis. Así como el desarrollo de investigaciones en nuestro país que ayuden a esclarecer el papel del perfil genético de los pacientes con epilepsia y como éste afecta su respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
2. 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 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
3. Van Loo KMJ, Carvill GL, Becker AJ, Conboy K, Goldman AM, Kobow K, *et al.* Epigenetic genes and epilepsy - emerging mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Neurol*. 2022 Sep;18(9):530-543. doi: 10.1038/s41582-022-00693-y. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35859062.
4. Brunklaus A, Lal D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jul;62(7):784-792. doi: 10.1111/dmcn.14519. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227486.

5. Chen J, Su Q, Qin J, Zhou Y, Ruan H, Chen Z, et al. Correlation of MCT1 and ABCC2 gene polymorphisms with valproic acid resistance in patients with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019 Jun;34(3):165-171. doi: 10.1016/j.dmpk.2018.01.006. Epub 2018 Mar 16. PMID: 30952578.
6. Chen J, Su QB, Tao YQ, Qin JM, Zhou Y, Zhou S, et al. ABCC2 rs2273697 is associated with valproic acid concentrations in patients with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Pharmazie*. 2018 May 1;73(5):279-282. doi: 10.1691/ph.2018.7344. PMID: 29724294.
7. Chouchi M, Kaabachi W, Klaa H, Tizaoui K, Turki IB, Hila L. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017 Feb 15;17(1):32. doi: 10.1186/s12883-017-0801-x. PMID: 28202008; PMCID: PMC5311838.
8. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Apr;23(4):236-41. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2. PMID: 23407051; PMCID: PMC3696515.
9. Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, Walker MC. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*. 2021 Oct 26;97(17):817-831. doi: 10.1212/WNL.0000000000012744. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34493617; PMCID: PMC10336826.
10. Liu M, Mao J, Xu H, Wang J, Zhao P, Xu Q, Du Z. Effects of SCN1A and SCN2A polymorphisms on responsiveness to valproic acid monotherapy in epileptic children. *Epilepsy Res*. 2020 Dec; 168:106485. doi: 10.1016/j.eplesyres.2020.106485. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33096315.
11. Maillard PY, Baer S, Schaefer É, Desnous B, Villeneuve N, Lépine A, et al. Molecular and clinical descriptions of patients with GABAA receptor gene variants (GABRA1, GABRB2, GABRB3, GABRG2): A cohort study, review of literature, and genotype-phenotype correlation. *Epilepsia*. 2022

- Oct;63(10):2519-2533. doi: 10.1111/epi.17336. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35718920; PMCID: PMC9804453.
12. Miceli F, Guerrini R, Nappi M, Soldovieri MV, Cellini E, Gurnett CA, *et al.* Distinct epilepsy phenotypes and response to drugs in KCNA1 gain- and loss-of function variants. *Epilepsia*. 2022 Jan;63(1): e7-e14. doi: 10.1111/epi.17118. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34778950; PMCID: PMC9299230.
 13. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev*. 2018 Jan;70(1):142-173. doi: 10.1124/pr.117.014456. PMID: 29263209; PMCID: PMC5738717.
 14. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. Geneva. 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Recuperado en Dic 5 del 2023 de: <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>
 15. Secretaria de Salud del Gobierno de México. En México 2 millones de personas padecen epilepsia. 31 de enero del 2015. Recuperado en Dic 5 del 2023 de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/en-mexico-2-millones-de-personas-padecen-epilepsia>
 16. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec;40(6):617-623. doi: 10.1055/s-0040-1718719. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33155183.
 17. Whitney R, Nair A, McCready E, Keller AE, Adil IS, Aziz AS, *et al.* The spectrum of epilepsy in children with 15q13.3 microdeletion syndrome. *Seizure*. 2021 Nov; 92:221-229. doi: 10.1016/j.seizure.2021.09.016. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34601452.
 18. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020 Jul;72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539. PMID: 32540959; PMCID: PMC7300324.
 19. Yoon HY, Ahn MH, Yee J, Lee N, Han JM, Gwak HS. Influence of CYP2C9 and CYP2A6 on plasma concentrations of valproic acid: a meta-analysis.

- Eur J Clin Pharmacol. 2020 Aug;76(8):1053-1058. doi: 10.1007/s00228-020-02872-6. Epub 2020 May 8. PMID: 32385545.
20. Tanner JA, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 Activity and Personalized Medicine. J Pers Med. 2017 Dec 1;7(4):18. doi: 10.3390/jpm7040018. PMID: 29194389; PMCID: PMC5748630.
21. Guo HL, Jing X, Sun JY, Hu YH, Xu ZJ, Ni MM, *et al.* Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. Curr Pharm Des. 2019;25(3):343-351. doi: 10.2174/1381612825666190329145428. PMID: 30931853.
22. Wang P, Lin XQ, Cai WK, Xu GL, Zhou MD, Yang M, He GH. Effect of UGT2B7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Apr;74(4):433-442. doi: 10.1007/s00228-017-2395-z. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243113.
23. Du Z, Xu H, Zhao P, Wang J, Xu Q, Liu M. Influence of UGT2B7 and UGT1A6 polymorphisms on plasma concentration to dose ratio of valproic acid in Chinese epileptic children. Xenobiotica. 2021 Jul;51(7):859-864. doi: 10.1080/00498254.2021.1931554. Epub 2021 May 26. PMID: 34000957.
24. Li Z, Wang Y. Relationship between UGT1A4 142T>G polymorphism and serum concentration of lamotrigine in Chinese epileptic patients: a meta-analysis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018 Nov 6;98(41):3365-3370. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.41.015. PMID: 30440130.
25. Mei S, Feng W, Zhu L, Li X, Yu Y, Yang W, *et al.* Effect of CYP2C19, UGT1A8, and UGT2B7 on valproic acid clearance in children with epilepsy: a population pharmacokinetic model. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Aug;74(8):1029-1036. doi: 10.1007/s00228-018-2440-6. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29666902.
26. Li X, Zhang J, Wu X, Yan H, Zhang Y, He RH, *et al.* Polymorphisms of ABAT, SCN2A and ALDH5A1 may affect valproic acid responses in the treatment of epilepsy in Chinese. Pharmacogenomics. 2016 Dec;17(18):2007-2014. doi: 10.2217/pgs-2016-0093. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27918244.
27. Song C, Li X, Mao P, Song W, Liu L, Zhang Y. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. Eur J Hosp Pharm. 2022 Jul;29(4):198-201. doi:

- 10.1136/ejhpharm-2020-002367. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32868386; PMCID: PMC9251156.
28. Zhang H, Zhang W, Li Y, Yan J, Zhang J, Wang B. Correlations between UGT2B7*2 gene polymorphisms and plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid in epilepsy patients. *Brain Dev.* 2018 Feb;40(2):100-106. doi: 10.1016/j.braindev.2017.09.004. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958730.
29. Nandith PB, Adiga U, Shenoy V, Adiga M N S. UGT1A6 and UGT2B7 Gene Polymorphism and its Effect in Pediatric Epileptic Patients on Sodium Valproate Monotherapy. *Indian J Pediatr.* 2021 Aug;88(8):764-770. doi: 10.1007/s12098-020-03565-9. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400134.
30. Ortega-Vázquez A, Fricke-Galindo I, Dorado P, Jung-Cook H, Martínez-Juárez IE, Monroy-Jaramillo N, Rojas-Tomé IS, Peñas-Lledó E, Llerena A, López-López M. Influence of genetic variants and antiepileptic drug co-treatment on lamotrigine plasma concentration in Mexican Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J.* 2020 Dec;20(6):845-856. doi: 10.1038/s41397-020-0173-2. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32483200.
31. Fricke-Galindo I, Ortega-Vázquez A, Monroy-Jaramillo N, Dorado P, Jung-Cook H, Peñas-Lledó E, Llerena A, López-López M. Allele and genotype frequencies of genes relevant to anti-epileptic drug therapy in Mexican-Mestizo healthy volunteers. *Pharmacogenomics.* 2016 Nov;17(17):1913-1930. doi: 10.2217/pgs-2016-0078. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27790929.
32. López M, Dorado P, Ortega A, Peñas-Lledó E, Monroy N, Silva-Zolezzi I, Cobaleda J, Gallego-Aguilera A, Alonso ME, Llerena A. Interethnic differences in UGT1A4 genetic polymorphisms between Mexican Mestizo and Spanish populations. *Mol Biol Rep.* 2013 Apr;40(4):3187-92. doi: 10.1007/s11033-012-2393-2. Epub 2013 Jan 1. PMID: 23277392.