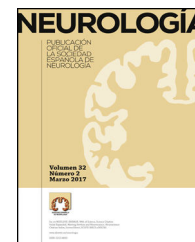




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos



I. Fricke-Galindo^a, H. Jung-Cook^b, A. LLerena^c y M. López-López^{d,*}

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

^b 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

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

^d 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

Accesible en línea el 11 de mayo 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. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>

0213-4853/© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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^{1,2}.

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%³ y del 6,5% en Reino Unido⁴, mientras que en Suiza constituyen el 3% de los decesos⁵; aumentando la prevalencia en pacientes mayores de 60 años⁵. Los pacientes que presentan RAM pueden requerir hospitalización o alargar su estancia hospitalaria, lo cual incrementa los costos de tratamiento⁷⁻⁹.

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»¹⁰. 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 otras¹¹. 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 ellas¹¹⁻¹³.

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^{14,15}.

A pesar de los numerosos intentos por desarrollar fármacos seguros e inoocuos, 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](#))¹⁶⁻³¹.

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 pacientes³²⁻³⁴. Además de impactar en la calidad de vida del paciente^{13,35}, el aspecto económico también se ve afectado³⁶.

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

Tabla 1 Clasificación de reacciones adversas a medicamentos

Tipo de RAM	Características	Ejemplos de RAM inducidas por FAE
A	Dependiente de dosis; respuesta farmacológica excesiva; predecible; reversible; frecuente; baja severidad	Mareos, cefalea, temblor, somnolencia, insomnio, vértigo, ataxia, diplopía, depresión, hiponatremia, parestesias, trastornos gastrointestinales
B	No relacionadas con la dosis ni con el mecanismo de acción farmacológico; relacionadas con la vulnerabilidad individual; no predecible; poco frecuentes; alta morbimortalidad; reversible	Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema maculopapular leve, etc.), hepatotoxicidad, anemia aplásica, agranulocitosis
C	Relacionadas con la dosis y el tiempo (acumulación de dosis); poco frecuentes; crónicas; la mayoría son reversibles.	Aumento o pérdida de peso, engrosamiento de encías, pérdida visual.
D	Relacionadas al tiempo, usualmente a la dosis y a la exposición prenatal; poco frecuentes; irreversible	Teratogénesis
E	Relacionadas a la suspensión del medicamento	Insomnio, ansiedad y trastornos después del retiro súbito de benzodiazepinas
F	Falla terapéutica no esperada; frecuente; relacionada con la dosis y la interacción de fármacos	Disminución de concentraciones plasmáticas de fármacos debido a inducción enzimática de terapia concomitante

FAE: fármacos antiepilépticos; RAM: reacción adversa a medicamentos.
Tomado de Edwards y Aronson¹¹, Scott y Thompson¹², y Perucca y Gilliam¹³.

RAM^{2,37}. El estudio de estos polimorfismos se centra en genes que codifican para EMF, transportadores de FAE y, de manera más reciente, en genes del sistema HLA^{2,38-40}.

Polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras asociados a reacciones adversas a antiepilépticos

Enzimas de fase I

Las RAM tipo A debidas a FAE comprenden las de tipo neurológico y psiquiátrico, deficiencia de vitaminas, trastornos endocrinos e hiponatremia, entre otros⁴¹. Debido a que estas RAM son dependientes de dosis, su presencia se ha asociado a polimorfismos en genes codificadores de EMF y transportadores de fármacos.

Las EMF se encargan principalmente del metabolismo de compuestos endógenos y exógenos. En el caso de los FAE, estas funciones las realizan principalmente las enzimas del citocromo P450 (CYP) en metabolismo de fase I, y las enzimas de glucuronidación UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) en el metabolismo de fase II⁴². Dos enzimas del citocromo P450, CYP2C9 y CYP2C19, son importantes en el metabolismo de fenitoína (PHT), un fármaco de ventana terapéutica estrecha y cinética no lineal. La enzima CYP2C9 es responsable del 90% del metabolismo de PHT, mientras que CYP2C19 se encarga del 10% restante. Se ha reportado que los polimorfismos en los genes que codifican para estos citocromos están asociados con diferentes RAM, especialmente de tipo neurológico. Se han descrito diversas variantes alélicas de CYP2C9, de las cuales las 3 más representativas y que se presentan con mayor frecuencia en caucásicos son: CYP2C9*1 considerada la variante silvestre (Arg144Ile359), CYP2C9*2

(Cys144Ile359) y CYP2C9*3 (Arg144Leu359). Estas 2 últimas variantes codifican para enzimas con menor actividad enzimática. Los portadores del alelo CYP2C9*2 presentan una actividad enzimática del 12% respecto a la variante silvestre, mientras que para CYP2C9*3 la enzima solo presenta una actividad del 5%. En españoles la frecuencia de CYP2C9*2 y *3 es del 16 y el 10%⁴³, respectivamente, mientras que en poblaciones chinas y áfrico-americanas, así como en población mestiza e indígena mexicana, la frecuencia es menor⁴⁴⁻⁴⁶. En estudios en poblaciones áfrico-americanas, se identificaron otros 2 alelos con actividad enzimática reducida: CYP2C9*5 (Ile359Thr) y *6 (c.delA818)^{47,48}. Esto es importante debido a que los individuos portadores de estos alelos presentan un fenotipo de metabolismo lento de PHT que puede ocasionar síntomas como mareos, nistagmo, ataxia, sedación excesiva, alteraciones de la consciencia y confusión mental que deterioran la calidad de vida del paciente e impiden la adherencia al tratamiento^{49,50}. Existen diversos reportes que describen esta asociación (tabla 3); sin embargo, aún es necesario el estudio en otras poblaciones, entre ellas las iberoamericanas, para identificar las variantes de actividad reducida específicas de cada población.

Aun cuando la agencia reguladora de Estados Unidos (FDA por su sigla, Food and Drug Administration) no ha incluido los polimorfismos de CYP2C9 en la lista de biomarcadores farmacogenéticos para PHT, se ha considerado importante la disminución de la dosis para los portadores de uno o 2 alelos reducidos, así como vigilar la presencia de RAM y de los niveles plasmáticos del fármaco⁵⁴. El CYP2C19 también participa en el metabolismo de PHT, aunque en menor proporción. Los alelos de CYP2C19 *2A, *2B, *2, *3, *4, *5A, *5B, *6, *7 y *8 presentan una actividad enzimática deficiente, lo que podría aumentar la probabilidad de efectos tóxicos debidos a PHT, aunque estos han sido menos estudiados^{55,56}.

Tabla 2 Reacciones adversas frecuentes y muy frecuentes^a a fármacos antiepilépticos^{16–31}

Fármaco antiepiléptico	Tipo de reacciones adversas		
	Neurológicas	Cutáneas	Otras
Acetato de eslicarbazepina	Mareos, somnolencia, cefalea, insomnio, temblor, diplopía, inestabilidad, trastornos en la conducta y aprendizaje	MPE	Hiponatremia, anorexia, náuseas, vómito, diarrea
Ácido valproico	Pérdida de memoria, temblor	MPE ^b	Aumento de peso, hepatotoxicidad ^b , teratogénesis ^b
Carbamazepina	Pérdida de memoria, mareos, somnolencia, inestabilidad	SJS, TEN, DRESS, HSS	Hiponatremia, náuseas, vómito, teratogénesis ^b
Clobazam	Somnolencia, mareos, irritabilidad, ataxia, vértigo, cefalea	NR	Hipersalivación, aumento de peso
Clonazepam	Somnolencia, mareos, ataxia, pérdida de memoria, depresión	NR	Infecciones de vías respiratorias superiores, sinusitis
Etosuximida	Somnolencia, ataxia, cefalea, dificultad para concentrarse	NR	Náuseas, vómito, leucopenia, indigestión, diarrea, pérdida de peso, hipo, anorexia
Fenitoína	Somnolencia, pérdida de memoria, cambios de humor	SJS, TEN, DRESS, HSS	Hiperplasia gingival, hirsutismo, teratogénesis ^b
Fenobarbital	Somnolencia, mareos, pérdida de memoria, cambios de humor	MPE ^b , SJS ^b , TEN ^b	NR
Gabapentina	Somnolencia, mareos, ataxia	DRESS ^b	Dolor de articulaciones, dolor muscular, resequedad bucal, náuseas, diarrea, edema periférico
Lacosamida	Mareos, ataxia, diplopía, vértigo, ataxia, temblor, cefalea	MPE ^b	Náuseas, vómito
Lamotrigina	Pérdida de memoria, somnolencia, mareos, ataxia, diplopía, cefalea	SJS, TEN, MPE	Rinitis, náuseas, teratogénesis ^b
Levetiracetam	Somnolencia, depresión, diplopía, mareos, fatiga, cefalea, depresión, nerviosismo	SSJ ^b	Faringitis
Oxcarbazepina	Pérdida de memoria, somnolencia, cefalea, diplopía, fatiga	SJS, TEN, DRESS, HSS	Náuseas, vómitos, hiponatremia
Perampanel	Mareos, ataxia, somnolencia, irritabilidad	MPE ^b	Aumento de peso
Pregabalina	Mareos, somnolencia, vértigo, visión borrosa, dificultad para concentrarse, ataxia, fatiga	MPE	Resequedad bucal, edema, aumento de peso
Topiramato	Somnolencia, mareos, fatiga, dificultad para aprender, inestabilidad, parestesias, dificultad para concentrarse, problemas para hablar	MPE	Anorexia, pérdida de peso, nefrolitiasis
Zonisamida	Irritabilidad, confusión, ataxia, mareos, depresión, dificultad para concentrarse	SJS, TEN, MPE	Nefrolitiasis, anorexia, pérdida de peso

DRESS: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; HSS: síndrome de hipersensibilidad; MPE: exantema maculopapular; NR: reacciones no reportadas comúnmente para esos antiepilépticos; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; TEN: necrólisis epidérmica tóxica.

^a Reacciones frecuentes se consideraron aquellas que se presentan en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes, y muy frecuentes aquellas reportadas por $\geq 1/10$ pacientes.

^b Estas reacciones adversas se presentan con una frecuencia $\geq 1/100$, sin embargo, fueron incluidas por su gravedad e importancia en la farmacogenética.

Tomado de Brogden et al.¹⁶, Greenwood¹⁷, Herranz et al.¹⁸, Hill et al.¹⁹, Jarernsiripornkul et al.²⁰, Ketter et al.²¹, Massot et al.²², Pellock²³, Posner et al.²⁴, Tomson y Battino²⁵, Riverol et al.²⁶, Zaccara et al.²⁷, Zaccara et al.²⁸, Zaccara et al.²⁹, Zaccara et al.³⁰ y Zaccara et al.³¹.

Tabla 3 Reportes de variantes de *CYP2C9* y *CYP2C19* asociadas con desarrollo de reacciones adversas a fenitoína dependientes de dosis

Genotipo <i>CYP2C9</i>	Genotipo <i>CYP2C19</i>	Población	Fenotipo evaluado	RAM	Tipo de estudio	Referencia
*6/*6	*1/*1	Áfrico-americana	Neurotoxicidad Vida media (13 días), aclaramiento (17% del observado en otros pacientes con actividad enzimática normal)	Confusión mental, disartria, pérdida de memoria, astasia	Reporte de caso	Kidd et al. ⁴⁸
*1/*2 o *3	NE	Caucásica	Respuesta	Todo tipo de RAM	Farmacogenético dirigido	Depondt et al. ⁴⁹
*2/*2	*1/*4	Caucásica	Neurotoxicidad y Cp (69 µg/ml) ^a	Vértigo, ataxia, nistagmo, sedación	Reporte de caso	Dorado et al. ⁵⁰
*3/*3	ND	India	Toxicidad	Engrosamiento de encías	Reporte de caso	Babu et al. ⁵¹
*1/*3	*1/*3	Japonesa	Cp (32,6 µg/ml) ^a	Ataxia, diplopía	Reporte de caso	Ninomiya et al. ⁵²
*3/*3	ND	India	Toxicidad y Cp (33,2 µg/ml) ^a	Nistagmo, ataxia, sedación, hirsutismo, linfadenopatía, anemia, engrosamiento de encías	Reporte de caso	Ramasamy et al. ⁵³

Cp: concentración plasmática; ND: no determinado; NE: no especificado; RAM: reacción adversa a medicamento.

^a Intervalo terapéutico: 10-20 µg/ml.

El metabolismo de PHT mediado por *CYP2C9* y *CYP2C19* produce un intermediario activo tipo epóxido, el cual es inactivado por la enzima microsomal epóxido hidrolasa (*EPHX1*)⁵⁷. Un estudio indicó que los efectos teratogénicos de PHT son debidos a la formación de este epóxido⁵⁸. Al estudiar las variantes genéticas de *EPHX1* en madres de niños con anomalías craneo-faciales congénitas, tratadas con PHT, se encontró que los polimorfismos *EPHX1* 113H y 139R son más frecuentes en las madres de los niños afectados, y que el haplotipo *EPHX1* Y113/H139 en la madre confería un efecto protector para que los bebés gestados bajo tratamiento de PHT no desarrollaran este tipo de malformaciones congénitas⁵⁹.

Enzimas de fase II

La superfamilia de enzimas de fase II glutatión *S*-transferasa (*GST*) también participa en el metabolismo de los FAE. Su intervención es importante en la biotransformación de carbamazepina (CBZ) a los metabolitos responsables de RAM, como son el epóxido 10,11-carbamazepina y los óxidos de areno e iminoquinonas⁶⁰. Un estudio en japoneses encontró una asociación entre alelos nulos de *GSTM1* con la elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en pacientes tratados con CBZ. Este hallazgo se relaciona con la hepatotoxicidad inducida por CBZ, una RAM idiosincrática e impredecible que puede causar un daño irreversible⁶¹. De igual manera, un estudio retrospectivo en pacientes japoneses tratados con ácido valproico (VPA) encontró mayores niveles de γ -glutamyltransferasa en los portadores de alelos nulos de *GSTM1*⁶². Ambas asociaciones deben ser confirmadas en esta y otras poblaciones para

ratificar la implicación clínica del alelo nulo de *GSTM1* en el daño hepático causado por CBZ y/o VPA.

Las enzimas UGT participan de manera importante en la eliminación de compuestos lipofílicos potencialmente tóxicos para el organismo a través de la formación de glucuronidos a partir del ácido glucurónico uridín difosfato⁶³. En el caso de los FAE, las UGT tienen una función importante en el metabolismo de CBZ, lamotrigina (LTG), oxcarbazepina y topiramato, entre otros⁶⁴. Se ha reportado que algunos polimorfismos en los genes que codifican para las UGT influyen en la variabilidad interindividual de parámetros farmacocinéticos de FAE. Por ejemplo, diferencias en niveles plasmáticos de LTG se han asociado con la variante de *UGT1A4* L48V⁶⁵ y de VPA con el alelo *UGT1A3**566. De manera más reciente, un estudio sugirió la asociación del polimorfismo *UGT1A6* 552A > C con la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de VPA, así como con RAM inducidas por este FAE, como ataxia, daño hepático, alteraciones metabólicas, temblores, alucinaciones, pancreatitis y aumento excesivo de peso⁶⁷.

Transportadores de fármacos

ABCC2 es un transportador de eflujo, miembro de la superfamilia de proteínas transmembranales ABC (por *ATP-binding cassette*), que mediante la energía liberada por hidrólisis de ATP mueve solutos y fármacos fuera de la célula⁶⁸. Los FAE como PHT, CBZ y VPA son sustratos de este transportador. Se ha observado que cuando ABCC2 se encuentra sobreexpresado a nivel de la barrera hematoencefálica, se puede presentar epilepsia refractaria del lóbulo temporal en algunos pacientes. En contraste, algunos polimorfismos en el

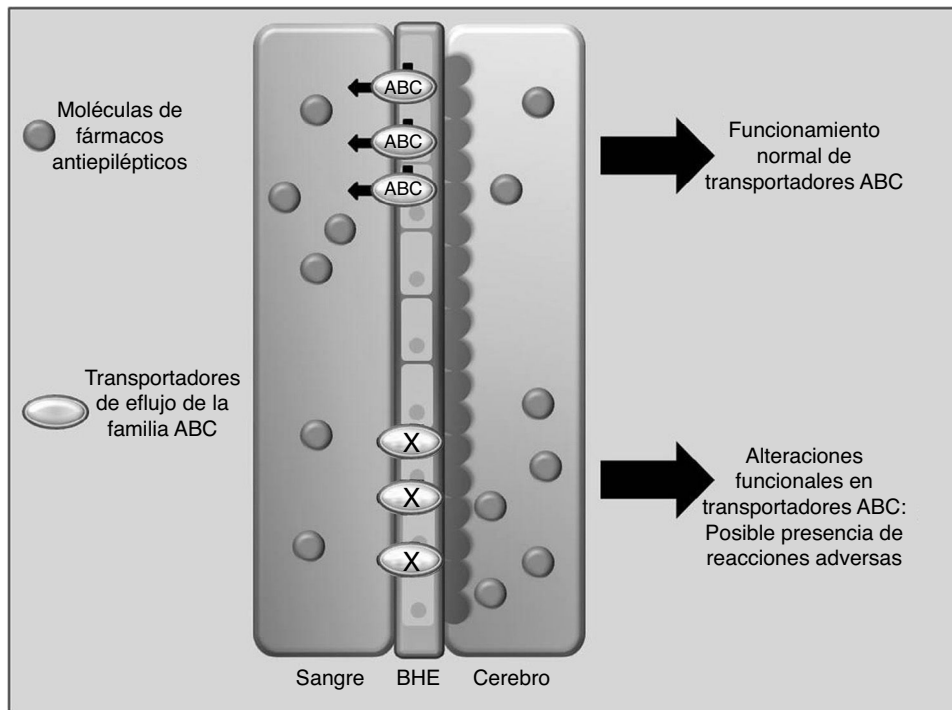


Figura 1 Participación de los transportadores ABCB1 y ABCB2 a nivel de barrera hematoencefálica (BHE) en la presencia de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos

gen *ABCC2* pueden resultar en una disminución en la función de eflujo del transportador, lo que lleva a un mayor paso del fármaco hacia el cerebro, desencadenando RAM principalmente de tipo neurológico (fig. 1)^{69,71}. En pacientes de origen coreano en tratamiento con VPA, se encontró que el polimorfismo g.-1774delG de *ABCC2* estaba asociado a la presencia de RAM, de tal manera que los pacientes portadores del alelo G tenían mayor posibilidad de presentar mareos, dolores de cabeza, somnolencia, diplopía, disartria y temblor, que aquellos que portaban la delección ($p=0,0057$). Asimismo, encontraron que la frecuencia del alelo T en la posición g.-24C>T (rs717620) era mayor en el grupo de pacientes con RAM neurológicas en comparación con el grupo de pacientes que no la presentaron ($p=0,0274$)⁷¹. Sin embargo, otros estudios en poblaciones del mismo origen y de origen japonés no encontraron asociación entre polimorfismos de *ABCC2* y la presencia de RAM por VPA^{72,73}.

Otro estudio en pacientes de Corea en tratamiento con CBZ demostró asociación entre el polimorfismo de *ABCC2* c.1249G>A y la presencia de RAM de tipo neurológicas. Los pacientes portadores de los genotipos GA o AA en esta posición reportaron mayor frecuencia de RAM de tipo neurológicas ($p=0,005$)⁷⁴. Un reporte previo describió que el polimorfismo de *ABCC2* g.-1774delG y el haplotipo conformado por los polimorfismos en las posiciones g.-1549G>A, g.-24C>T, c.334-49C>T y c.3972C>T son un factor de predisposición para desarrollar complicaciones hepáticas a diversos fármacos⁷⁵; sin embargo, en FAE no han sido estudiados.

La glucoproteína P (P-gp) codificada por el gen *ABCB1* es otro transportador de la superfamilia ABC ampliamente estudiado en la resistencia a FAE y en la variabilidad

farmacocinética de aquellos FAE que son sustratos de P-gp, como PHT, fenobarbital y LTG⁷⁶. Aun cuando se han asociado 3 polimorfismos de *ABCB1* (3435C>T, 2677G>T/A y 1236C>T) con la variabilidad en los niveles plasmáticos de PHT^{77,78}, la relación de estos polimorfismos con los efectos neurotóxicos aún no es clara^{50,79}.

Reacciones adversas cutáneas a antiepilépticos y su asociación a los alelos del sistema Antígeno leucocitario humano (HLA)

Las reacciones tipo B son de naturaleza idiosincrática, y aun cuando se presentan en una menor proporción, son de mayor patogénesis, presentan una mayor morbimortalidad, y requieren de la suspensión inmediata del medicamento o incluso un tratamiento adicional para controlar la RAM⁴¹. Dentro de ellas, se encuentran las RAM de tipo cutáneas (RAMc), las cuales se han reportado para FAE y otros grupos de fármacos, siendo su incidencia de 10 casos por cada 1.000 nuevos usuarios⁸⁰.

Existen diversos subtipos de RAMc de diferente grado de severidad. El exantema maculopapular (MPE por su sigla, *maculopapular exanthema*) es la forma más leve, normalmente solo hay afectación dermatológica sin síntomas sistémicos y se resuelve con la suspensión del medicamento causante de la reacción⁸¹. El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS por su sigla, *drug induced hypersensitivity syndrome*) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por su sigla, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) inician

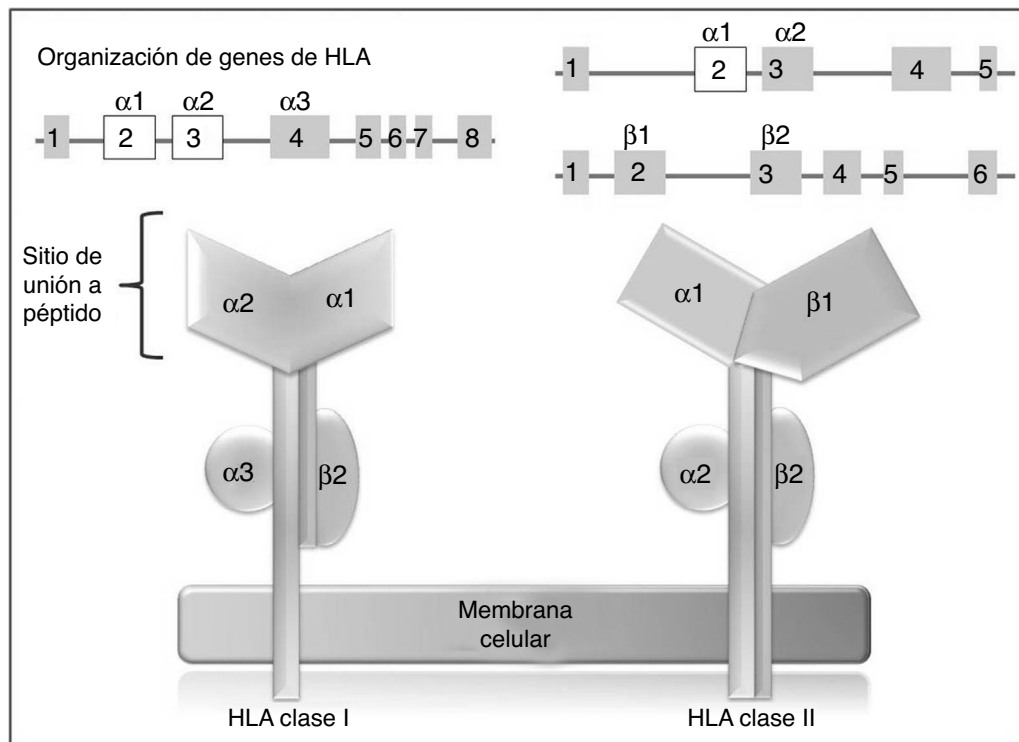


Figura 2 Genes y moléculas de HLA clase I y clase II arriba: organización de los genes del sistema HLA, en recuadros se muestran los exones y en líneas los intrones; por encima de los recuadros, se muestran los dominios de las moléculas de HLA (abajo) para los cuales codifican esos exones; en blanco se destacan los exones que contienen la mayor parte de los polimorfismos contenidos en estos genes.

entre 3 semanas y 3 meses después de iniciado el tratamiento, se caracterizan por erupción cutánea, usualmente prurítica, linfadenopatía, fiebre entre 38 y 40 °C y reactivación del virus de herpes tipo 6, llegando a mantenerse por semanas después de retirado el medicamento^{82,83}.

Las formas más severas de RAMc son el síndrome de Stevens Johnson (SJS por su sigla, *Stevens-Johnson syndrome*) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN por su sigla, *toxic epidermal necrolysis*), cuya mortalidad es de hasta el 5% en SJS y 30% en TEN, con una incidencia calculada de 2 casos por un millón de habitantes^{84,85}. Ambas 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^{86,87}. Una de las más importantes secuelas es a nivel ocular, donde hasta el 75% de los pacientes con TEN pueden presentar complicaciones oftálmicas tan severas como ceguera^{88,89}.

Aunque el mecanismo de las RAMc no está del todo definido, se han propuesto 2 teorías: la de hapteno/prohapteno y la de interacciones farmacológicas entre los fármacos y los receptores inmunológicos (p-i). En el primer caso, se plantea que, dado que la molécula de un fármaco es muy pequeña como para inducir una respuesta inmunológica, esta actúa como hapteno o prohapteno y, mediante un enlace covalente, se une a proteínas endógenas, formando un complejo hapteno-acarreador y se convierte en inmunogénico⁹⁰. Este complejo es procesado por las células presentadoras de antígeno en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC por su sigla, *major histocompatibility complex*)

localizadas en los nódulos linfáticos y otros tejidos, con lo que se estimula la producción de células T y las consecuentes manifestaciones clínicas⁹¹. En contraste, la teoría p-i (interacciones farmacológicas de los fármacos con receptores inmunológicos) propone que algunos fármacos pueden unirse directa y reversiblemente (unión no covalente) a receptores inmunológicos, como el MHC o el receptor de células T para estimular células T específicas para el fármaco inductor⁹².

En los humanos, la región genética del MHC se conoce como sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA por su sigla, *human leucocyte antigen*) y está constituido por un grupo de genes altamente polimórficos ubicados en 6p21⁹³. A su vez, el sistema HLA está dividido de manera arbitraria en 3 regiones designadas como clase I, II (sistema clásico) y III. En los genes del sistema clásico, los exones más polimórficos son aquellos que codifican para el sitio de unión a péptido de las moléculas de HLA clase I y II⁹⁴ (fig. 2), de ahí que en los últimos años, los estudios farmacogenéticos se han centrado en la identificación de alelos de HLA clase I, y en menor proporción de clase II, con el desarrollo de RAMc (tabla 4).

En 2004, Chung et al. demostraron una fuerte asociación entre el alelo *HLA-B*15:02* y el SJS inducido por CBZ en pacientes chinos de la provincia Han⁹⁵. El 100% (n = 44) de los pacientes con SJS fueron positivos para este alelo, mientras que solo el 3% (n = 101) de los pacientes tolerantes y el 8,6% de individuos sanos portaban el alelo *HLA-B*15:02* (n = 93) (OR: 2,504, IC del 95%, 1,26-49,522, p < 0,001).

Tabla 4 Alelos de *HLA* asociados a reacciones adversas cutáneas por antiepilépticos^a

FAE causante de RAMc	Alelo de <i>HLA</i>	Subtipo de RAMc	Población	p	OR	IC del 95%	Referencia
CBZ	<i>B*15:02</i>	SJS/TEN	Chinos Han	3,13 E-27	25,04	126-495,22	Chung et al. ⁹⁵
			Tailandeses	NR	54,43	16,28-181,96	Tangamornsukan et al. ⁹⁹
			Malayos	NR	221,00	3,85-12.694,65	
	<i>B*15:11</i> <i>A*31:01</i>	SJS/TEN MPE/HSS SJS/TEN	Japoneses	0,0263	9,76	2,01-47,5	Kaniwa et al. ¹⁰³
			Chinos Han	0,0021	12,17	3,6-41,2	Hung et al. ⁹⁶
			Europeos (Norte)	8 E-5	25,93	4.93-116.18	McCormack et al. ⁸¹
PHT	<i>A*02:01</i> <i>B*15:02</i>	SJS/TEN/DIHS MPE	Japoneses	3,64 E-15	10,8	5,9-19,6	Ozeki et al. ¹⁰⁵
			Chinos Han	0,033	NR	NR	Li et al. ¹⁰⁶
	<i>B*15:02</i> <i>C*08:01</i> <i>B*13:01</i> <i>DRB1*1602</i>	SJS/TEN/HSS SJS/TEN SJS/TEN	Chinos Han	0,001	17,6	ND	Man et al. ⁹⁷
			Chinos Han	0,0041	5,1	1,8-15,1	Hung et al. ¹⁰⁷
				0,0281	3,0	1,1-7,8	
				0,0154	3,7	1,4-10,0	
LTG	<i>B*15:02</i> <i>A*30:01</i> <i>B*13:02</i>	SJS/TEN/HSS MPE MPE	Chinos Han	0,001	17,6	NR	Man et al. ⁹⁷
			Chinos Han	0,013	NR	NR	Li et al. ¹⁰⁶
				0,013	NR	NR	
OXC	<i>B*15:02</i>	SJS/TEN	Chinos Han	8,4 E-4	80,7	3,8-1.714,4	Hung et al. ¹⁰⁷

CBZ: carbamazepina; DIHS: síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos; FAE: fármaco antiepiléptico; HLA: antígeno leucocitario humano; HSS: síndrome de hipersensibilidad; IC: intervalo de confianza; LTG: lamotrigina; MPE: exantema maculopapular; NR: no reportado; OR: *odds ratio*; OXC: oxcarbazepina; PHT: fenitoína; RAMc: reacción adversa cutánea a medicamentos; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; TEN: necrólisis epidérmica tóxica.

^a Se incluyen algunos de los estudios de alelos de *HLA* reportados en la literatura.

Esta asociación fue confirmada por otros estudios en individuos de la provincia Han, así como en el centro y sureste de China⁹⁶⁻⁹⁸, malayos y tailandeses⁹⁹. La relevancia de este hallazgo ocasionó que la FDA incluyera esta información en el marbete de CBZ, recomendando la realización de pruebas genéticas dirigidas a alelos de *HLA* antes de iniciar el tratamiento en pacientes con ascendencia asiática¹⁰⁰. En contraste, otros estudios demostraron que este alelo no era universal y que dependía de la población estudiada. Así, en población caucásica y japonesa no encontraron una asociación entre el alelo *HLA-B*15:02* y pacientes con SJS^{101,102}; sin embargo, se reportó una mayor frecuencia alélica de *HLA-B*15:11* en pacientes japoneses con SJS que en la población en general¹⁰³.

También se reportó la asociación entre el alelo *HLA-A*31:01* y MPE o síndrome de hipersensibilidad (HSS) inducidos por CBZ, en chinos de la provincia Han, encontrándose en el 25,8% de los pacientes con RAMc pero solo en el 2,8% de pacientes tolerantes a CBZ⁹⁶. Este mismo alelo se encontró asociado a RAMc por CBZ en pacientes del norte de Europa⁸¹, pero no a RAMc inducida por PHT o LTG¹⁰⁴.

De manera similar, se han reportado 3 haplotipos de *HLA* asociados a RAMc por FAE: el haplotipo ancestral 8.1 *HLA-A*01:01/-Cw*07:01/B*08:01/-DRB1*03:01/-DQA1*05:01/-DQB1*02:01* asociado a HSS por CBZ en caucásicos¹⁰⁸; *HLA-A*24:01/-B*59:01/-C*01:02* y *HLA-A*02:01/-B*15:18/-C*07:04* con valores altos de riesgo relativo para RAMc severas por CBZ en japoneses: 16,09 y 28,94, respectivamente¹⁰⁹.

También se ha informado la asociación de variantes genéticas cerca del locus de *HLA-E* (rs1264511), en el gen de

motilina (rs2894342) y en el gen *CYP2B6* (rs1042389) con la aparición de RAMc por CBZ en población china de la provincia Han; sin embargo, los resultados no fueron contundentes⁹⁶.

Conclusión

La información revisada muestra que la variabilidad interétnica influye en gran medida en la asociación de polimorfismos genéticos con la presencia de RAM a FAE. A la fecha, el estudio del alelo *HLA-B*15:02* y su relación con RAMc inducidas por CBZ en pacientes asiáticos o con ascendencia asiática ha sido de marcada importancia en la farmacogenética de RAM inducidas por antiepilépticos. Por esta razón, agencias regulatorias como la FDA han integrado este alelo como un biomarcador farmacogenético para esas poblaciones. Sin embargo, aún existe controversia en la replicación de los resultados en otras poblaciones, incluyendo la asiática.

Otro hallazgo importante en la farmacogenética de FAE son los alelos *CYP2C9*2* y **3*, los cuales están relacionados con el desarrollo de RAM tipo neurológico por disminución de la actividad enzimática de *CYP2C9*. Asimismo, las variantes de *ABCC2* están tomando importancia en la presencia de RAM al participar en el paso del FAE a través de la barrera hematoencefálica; no obstante, no se ha encontrado una asociación contundente. Por otro lado, sería de interés evaluar la participación de genes que codifiquen para receptores de FAE, como *SCN1A*, *SCN2A* y *GABRA1* en la presencia de RAM.

La identificación de biomarcadores farmacogenéticos que permitan predecir efectos no deseados de FAE podría contribuir a aumentar la seguridad en la prescripción de los mismos.

Financiación

Este artículo de revisión se escribió como parte del proyecto financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT #167261) y la beca otorgada (CONACYT #369708) a Ingrid Fricke-Galindo para la obtención del grado de doctora. Este trabajo fue coordinado en la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (SIFF-RIBEF www.ribef.com).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- López-López M, Guerrero-Camacho JL, Familiar-López IM, Jung-Cook H, Corona-Vázquez T, Alonso-Vilatela ME. Farmacogenómica: búsqueda de la terapia personalizada. *Rev Neurol*. 2004;39:1063–71.
- Roden DM, Gerge ALJT. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:37–42.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200–5.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
- Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: A population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:573–9.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002–12.
- Chan ALF, Lee HY, Ho C-H, Cham T-M, Lin SJ. Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study. *Curr Therap Res*. 2008;69:118–29.
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: Detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306–14.
- Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical an economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1373–9.
- World Health Organization. International drug monitoring: The role of national centers Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1972;498:1–25.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255–9.
- Scott S, Thompson J. Adverse drug reactions. *Anaesth Intensive Care*. 2011;12:319–23.
- Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11:792–802.
- Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2480.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883–90.
- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Clobazam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety. *Drugs*. 1980;20:161–78.
- Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 2):S42–52.
- Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia*. 1988;29:794–804.
- Hill DS, Włodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:943–59.
- Jarernsiripornkul N, Senacom P, Uchaipichat V, Chaipichit N, Krska J. Patient reporting of suspected adverse drug reactions to antiepileptic drugs: Factors affecting attribution accuracy. *Epilepsy Behav*. 2012;4:102–6.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999;53(5 Suppl 2):S53–67.
- Massot A, Vivanco R, Principe A, Roquer J, Rocamora R. Post-authorisation study of eslicarbazepine as treatment for drug-resistant epilepsy: Preliminary results. *Neurología*. 2014;29:94–101.
- Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):S64–70.
- Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure*. 2005;14:117–22.
- Tomson T, Battino D. Efectos teratogénicos de fármacos anti-epilépticos. *Neurol Arg*. 2013;5:49–53.
- Riverol M, Gómez-Ibáñez A, Carmona-Iragui M. Avances en el tratamiento de la epilepsia. *Medicine*. 2009;10:3091–9.
- Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008;17:405–21.
- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2011;52:826–36.
- Zaccara G, Giovannella F, Cincotta M, Verrotti A, Grillo E. The adverse event profile of perampanel: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol*. 2013;20:1204–11.
- Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure*. 2013;22:528–36.
- Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verrotti A. The adverse event profile of lacosamide: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2013;54:66–74.
- Perucca P, Carter J, Vahe V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects. Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009;72:1223–9.
- Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, Mattson RH. New antiepileptic drugs: Comparison of key clinical trials. *Epilepsia*. 1999;40:590–600.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–9.
- Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications. Implications for health outcomes. *Neurology*. 2004;63(Suppl 4):S9–12.

36. De Kinderen RJ, Evers SM, Rinkens R, Postulart D, Vader CI, Majoie MH, et al. Side-effects of antiepileptic drugs: The economic burden. *Seizure*. 2014;23:184–90.
37. Madian AG, Baker Jones R. Variable drug response: Genetic evaluation. En: Cooper DN, editor. *Encyclopedia of Life Sciences (eLS). Genetics & Disease*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd;2013. [consultado 3 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.els.net> doi: 10.1002/9780470015902.a0006001.pub2.
38. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348:538–49.
39. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998;8:283–9.
40. Weisenhilbom R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348:529–37.
41. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48:1223–44.
42. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2004;63(Suppl 4):S3–8.
43. Llerena A, Dorado P, O’Kirwan F, Jepson R, Licinio J, Wong ML. Lower frequency of CYP2C9*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *Pharmacogenomics J*. 2004;4:403–6.
44. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996;6:341–9.
45. Dorado P, Sosa-Macías MG, Peñas-Lledó EM, Alanis-Bañuelos RE, Wong ML, Licinio J, et al. CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo, Mexican-Tephuano, and Spaniards. *Pharmacogenomics J*. 2011;11:108–12.
46. Sosa-Macías M, Lazalde-Ramos BP, Galaviz-Hernández C, Rangel-Villalobos H, Salazar-Flores J, Martínez-Sevilla VM, et al. Influence of admixture components on CYP2C9*2 allele frequency in eight indigenous populations from Northwest Mexico. *Pharmacogenomics J*. 2013;13:567–72.
47. Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB, Kim RB, Wood AJ, Stein CM, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol*. 2001;60:382–7.
48. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics*. 2001;11:803–8.
49. Depoñt C, Godard P, Espel RS, da Cruz AL, Lienard P, Pandolfo M. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol*. 2011;18:1159–64.
50. 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.
51. Babu K, Ramesh V, Samidorai A. Charles C Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism in phenytoin induced gingival enlargement: A case report. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5:237–9.
52. Ninomiya H, Mamiya K, Matsuo S-i, Ieiri I, Higuchi S, Tashiro N. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther Drug Monit*. 2000;22:230–2.
53. Ramasamy K, Narayan SK, Chanoleen S, Chandrasekaran A. Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9*3*3 homozygous mutant from India. *Neurol India*. 2007;55:408–9.
54. Pharmgkb Dutch Pharmacogenetics working group guideline for phenytoin and CYP2C9 (2011) [consultado 7 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104984>
55. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:349–55.
56. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, Yukawa W, Imai J, Ninomiya H, et al. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: Studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia*. 1998;39:1317–23.
57. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:466–70.
58. Dennerly PA. Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defect Res C Embryo Today*. 2007;81:155–62.
59. Azzato EM, Chen RA, Wacholder S, Chanock SJ, Klebanoff MA, Caporaso NE. Maternal *EPHX1* polymorphisms and risk of phenytoin-induced congenital malformations. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:58–63.
60. Kalapos MP. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 2002;21:123–41.
61. Ueda K, Ishitsu T, Seo T, Ueda N, Murata T, Hori M, et al. Glutathione S-transferase M1 null genotype as a risk factor for carbamazepine-induced mild hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*. 2007;8:435–42.
62. Fukushima Y, Takayuli S, Hashimoto N, Higa Y, Ishitsu T, Nakagawa K. Glutathione-S-transferase (*GST*) M1 null genotype and combined *GSTM1* and *GSTT1* null genotypes are risk factors for increased serum (-glutamyltransferase in valproic acid-treated patients. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1-2):98–102.
63. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J*. 2003;3:136–58.
64. Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3:2709–32.
65. Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, Aker RG, Ozkara C, Onat FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):1–8.
66. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1395–401.
67. Manisamy M, Tripathi M, Behari M, Raghavan S, Jain DC, Ramanujam B, et al. The effect of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A6 genetic polymorphism on valproic acid pharmacokinetics in Indian patients with epilepsy: A pharmacogenetic approach. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:319–26.
68. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: Perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:682–99.
69. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1501–6.
70. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:124–31.
71. Yi JH, Cho Y-J, Kim W-J, Lee MG, Lee JH. Genetic variations of *ABCC2* gene associated with adverse drug reactions to valproic acid in Korean epileptic patients. *Genomics Inform*. 2013;11:254–62.

72. Kim DW, Lee SK, Chu K, Jang IJ, Yu KS, Cho JY, et al. Lack of association between ABCB1, ABCG2 and ABCC2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009;84:86–90.
73. Seo T, Ishitsu T, Oniki K, Abe T, Shuto T, Nakagawa K. ABCC2 haplotype is not associated with drug-resistant epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60:631–5.
74. Kim WJ, 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.
75. Choi JH, Ahn BM, Yi J, Lee JH, Lee JH, Nam SW, et al. *MRP2* haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:403–15.
76. Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W. Several major anti-epileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. *Neuropharmacology.* 2008;55:1364–75.
77. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller 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 USA.* 2000;97:3473–8.
78. Hung CC, Chen CC, Lin CJ, Liou HH. Functional evaluation of polymorphisms in the human ABCB1 gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18:390–402.
79. Szoek CE, 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.
80. Stern R. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med.* 2012;366:2492–501.
81. McCormack BA, Alfveric A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364:1134, 43.
82. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume J-C, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. A cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol.* 2009;145:67–72.
83. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1–8.
84. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38:246–54.
85. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Ulrich S, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): Structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:769–73.
86. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92–6.
87. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol.* 1997;24:726–9.
88. Goyal S, Gupta P, Ryan CM, Kazlas M, Noviski N, Sheridan RL. Toxic epidermal necrolysis in children: Medical surgical, and ophthalmologic considerations. *J Burn Care Res.* 2009;30:437–49.
89. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatol.* 2003;207:33–6.
90. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:268–72.
91. Naisbitt DJ, Gordon SF, Primohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: The initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Safety.* 2000;23:483–507.
92. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: The p-i concept. *Allergol Int.* 2006;55:17–25.
93. Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, Acuña-Alonso V, Montoya-Gama K. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol.* 2008;45:1171–8.
94. Granados-Arriola J, Álvarez-Carreño C, Lara-Mejía A, Reyes-Servín MA, Valdés-Corona LF. Inmunogenética del complejo principal de histocompatibilidad. En: del Castillo-Ruiz V, Uranga-Hernández RD, Zafra-de la Rosa G, editores. *Genética clínica.* México: El Manual Moderno; 2012. p. 445–60.
95. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428:486.
96. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee W-R, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genom.* 2006;16:297–306.
97. Man C, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng A, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48:1015–8.
98. Wang XQ, Shi XB, Au R, Chen FS, Wang F, Lang SY. Influence of chemical structure on skin reactions induced by antiepileptic drugs —The role of the aromatic ring. *Epilepsy Res.* 2011;94:213–7.
99. Tangamornsukan W, Chaiyakunapruk N, Ratchadaporn S, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1025–32.
100. Carbamazepine (marketed as carbatrol, equetro, tegreto and generics) FDA, US Food and Drug Administration. 2007 [consultado 7 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150841.htm>
101. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: Ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:265–8.
102. Ueta M, Tokunaga K, Sotozon C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, et al. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis.* 2008;14:550–5.
103. Kaniwa N, Saito Y, Ahijara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia.* 2010;51:2461–5.
104. McCormack M, Urban TJ, Shianna KV, Walley N, Pandolfo M, Depondt C, et al. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacogenomics.* 2012;13:399–405.
105. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1034–41.

106. Li LJ, Hu FY, Wu XT, And DM, Yan B, Zhoy D. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese. *Epilepsy Res.* 2013;106(1-2):296–300.
107. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen SH, Hsieh MS, 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.
108. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology.* 2001;56:890–6.
109. Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, et al. HLA Class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia.* 2010;51:297–300.