

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE FARMACIA**



**Título:**

**“Análisis comparativo de la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con Epilepsia y sus diferencias con la aplicación de esquemas de tratamiento tradicionales para la generación de recomendaciones acerca de sus usos en el contexto costarricense.”**

**Sustentante:**

**KELLY MARLIN VIZCAINO**

**Tutor:**

**Brayan Murillo Castillo**

**2023**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia**

## I. Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo analizar de forma comparativa la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con Epilepsia y sus diferencias con la aplicación de esquemas de tratamiento tradicionales para la generación de recomendaciones acerca de sus usos en el contexto costarricense

**Objetivo:** Análisis comparativo de la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con Epilepsia y sus diferencias con la aplicación de esquemas de tratamiento tradicionales para la generación de recomendaciones acerca de sus usos en el contexto costarricense

**Metodología:** Se realizó una investigación de enfoque cualitativo basado en una revisión bibliográfica de artículos científicos referentes al tema de farmacogenética, técnicas genéticas aplicadas en la optimización de terapias, pacientes pediátricos con epilepsia, terapias tradicionales antiepiléptica costarricense y las diferencias con terapias individualizadas por la implementación de pruebas farmacogenéticas. La búsqueda de información se realizó por medio de diferentes fuentes confiables tales como: Pubmed, Redalyc, Google Académico, Elsevier y Scielo. Igualmente, se utilizaron diversos casos clínicos en donde se recolectó la información sobre los aportes de la farmacogenética en las terapias de pacientes pediátricos diagnosticados con síndromes epilépticos recurrentes, con el propósito de realizar una comparación entre los resultados de terapias con implementación genética contra el esquema de tratamiento tradicional en costa rica.

**Resultados:** Al determinar los objetivos de la farmacogenética en las terapias con respecto a la valoración y tratamiento de las mismas se pudo identificar los aportes que estas técnicas le proporcionaban a las terapias ya que se optimizaban los resultados esperados debido al debido diagnóstico y elección precisa del tratamiento según las mutaciones genéticas asociadas a la patología epilepsia. Se observa que las terapias en las cuales se implementaron estudios genéticos los resultados farmacoterapéuticos aumentan en gran cantidad disminuyendo en los pacientes pediátricos la cantidad de fallas terapéuticas, farmacorresistencia, contraindicaciones, dosis inadecuadas y metabolización alterada de los fármacos mejorando el pronóstico de vida de los pacientes. En comparación

con el esquema tradicional antiepiléptico costarricense en el cual según el estudio de los fármacos disponibles en el país son administración de forma generalizada sin importar el diagnóstico del paciente si no en cuanto a la disponibilidad del fármaco en el centro de salud y la habilidad del personal para facilitarlo. Por lo tanto, los pacientes pediátricos con epilepsia presentaban mayor cantidad de efectos adversos a lo largo de su vida y se presentaban problemas de salud en el futuro.

**Conclusiones:** Se logro analizar los aportes de las técnicas farmacogenéticas en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia y como las diferencias de las terapias con esquemas farmacológicos individualizados basados en estudios genéticos del paciente mejorarían los resultados de las terapias y el pronóstico calidad de vida del paciente, en comparación de aquellos pacientes con esquemas tradicionales que presentan síntomas negativos debido a las fallas de los fármacos relacionados a factores farmacocinéticos y dinámicos alterados por los genes.

#### IV. Tabla de Contenidos

I.	Resumen .....	II
II.	Agradecimientos .....	IV
III.	Dedicatoria.....	VI
IV.	Tabla de Contenidos .....	VII
V.	Lista de Tablas .....	XI
VI.	Lista de Figuras.....	XII
	CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	<i>Introducción</i> .....	2
1.2	<i>Planteamiento del problema</i> .....	3
1.3	<i>Objetivos</i> .....	5
1.3.1	Objetivo General .....	5
1.3.2	Objetivos Específicos: .....	5
1.4	<i>Justificación</i> .....	6
1.5	<i>Antecedentes</i> .....	9
1.5.1	Antecedentes Históricos .....	9
1.5.2	Antecedentes Internacionales .....	10
1.5.3	Antecedentes Nacionales.....	11
	CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	12
2.1	<i>Farmacogenética</i> .....	13
2.2	<i>Farmacología</i> .....	13
2.3	<i>Farmacocinética</i> .....	14
2.4	<i>Implementación de farmacogenética</i> .....	14
2.5	<i>Salud</i> .....	15

2.6	<i>Organización Mundial de la Salud (OMS)</i> .....	16
2.7	<i>Calidad de Vida</i> .....	16
2.8	<i>Gen</i> .....	16
2.9	<i>Epilepsia</i> .....	17
2.10	<i>Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)</i> .....	17
2.11	<i>Red neuronal de la epilepsia</i> .....	18
2.12	<i>Clasificación de las epilepsias</i> .....	18
2.13	<i>Tipos de Crisis y Epilepsia</i> .....	19
2.14	<i>Epidemiología y Prevalencia de la Epilepsia</i> .....	21
2.15	<i>Síndrome Epiléptico</i> .....	23
2.16	<i>Convulsiones epilépticas</i> .....	23
2.17	<i>Manifestaciones Clínicas de la Epilepsia</i> .....	24
2.18	<i>Síndromes Epilépticos Pediátricos</i> .....	25
2.18.1	<i>Epilepsia Familiar neonatal</i> .....	25
2.18.2	<i>Encefalopatía infantil precoz o síndrome de Ohtahara</i> .....	25
2.18.3	<i>Encefalopatía Mioclónica Temprana</i> .....	26
2.18.4	<i>Síndrome de West</i> .....	26
2.18.5	<i>Síndrome de Dravet</i> .....	27
2.18.6	<i>Encefalopatía epiléptica infantil temprana</i> .....	27
2.19	<i>Pacientes pediátricos con epilepsia</i> .....	28
2.20	<i>Tratamiento Terapéutico</i> .....	29
2.21	<i>Terapia de primera línea</i> .....	29
2.22	<i>Terapia de segunda línea</i> .....	30
2.23	<i>Información farmacológica del tratamiento antiepiléptico</i> .....	31
2.23.1	<i>Clasificación del Mecanismo de acción</i> .....	31
2.23.2	<i>Dianas Moleculares</i> .....	33

2.23.2.1	<i>Inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje</i>	33
2.23.2.2	<i>Inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje</i>	35
2.23.2.3	<i>Potenciación de canales de potasio dependientes de voltaje</i>	36
2.23.2.4	<i>Modulación alostérica de los receptores GABA A</i>	37
2.23.2.5	<i>Atenuación del canal de sodio del receptor Glutamatérgico</i>	39
2.23.3	Volumen de Distribución	40
2.23.4	Unión a proteínas plasmáticas	41
2.23.5	Dosis en pacientes pediátricos	42
2.23.6	Metabolismo y Farmacocinética	43
2.24	<i>Optimización de terapias</i>	49
2.25	<i>Uso de la Farmacogenética en la Optimización de terapias</i>	49
2.26	<i>Atención Farmacéutica</i>	50
2.26.1	<i>Seguimiento Farmacoterapéutico</i>	50
2.26.2	<i>Adherencia Terapéutica</i>	51
2.27	<i>Farmacovigilancia</i>	51
2.27.1	<i>Monitorización terapéutica de Fármacos</i>	52
2.27.2	<i>Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)</i>	55
2.28	<i>Deficiencia Genética y Polimorfismos afectados.</i>	56
2.29	<i>Farmacogenética de la epilepsia farmacorresistente.</i>	58
	CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	60
3.1.	<i>Enfoque de la investigación</i>	61
3.2	<i>Tipo de investigación</i>	62
3.3	<i>Fuentes de información</i>	63
3.4	<i>Muestra de investigación (población y muestra)</i>	64
3.5	<i>Criterios de búsqueda de la información</i>	64
3.6	<i>Criterios de inclusión</i>	67

3.7	<i>Criterios de exclusión</i> .....	68
3.8	<i>Clasificación de información según nivel de evidencia</i> .....	69
3.9	<i>Variables de investigación</i> .....	70
3.10	<i>Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos</i> .....	72
3.11	<i>Análisis de la información</i> .....	73
	<b>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b> .....	74
4.1	<i>Primer objetivo específico: Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes.</i> .....	75
4.2	<i>Segundo objetivo específico: Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense.</i> .....	81
4.3	<i>Tercer objetivo específico: Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia.</i> .....	92
4.4	<i>Cuarto objetivo específico: Demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense.</i> .....	98
	<b>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	109
5.1	<i>Conclusiones</i> .....	110
5.2	<i>Recomendaciones</i> .....	114
	<b>CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	116
VII.	..... <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
	<b>CAPÍTULO VII- ANEXOS</b> .....	132
	<i>Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia</i> .....	133
	<i>Anexo 2. Imagen de ejemplo de prueba genética realizada por Genomind</i> .....	158

## V. Lista de Tablas

Tabla 1.	Clasificación de Síndromes Epilépticos o Encefalopatías de Origen genético	-27
Tabla 2.	Clasificación del Esquema de Tratamiento Farmacológico para la Epilepsia	--31
Tabla 3.	Valores de volumen de distribución de fármacos de tratamiento para la epilepsia según el tratamiento farmacológico de las epilepsias	-----41
Tabla 4.	Dosis indicadas para tratamiento de epilepsia en pacientes con edades pediátricas	42
Tabla 5.	Procesos farmacocinéticos afectados por deficiencias genéticas en los polimorfismos encontrados.	-----57
Tabla 6.	Criterios de búsqueda de información utilizados, según objetivos.	-----65
Tabla 7.	Criterios de inclusión para la selección de artículos.	-----67
Tabla 8.	Criterios de exclusión para la selección de artículos.	-----68
Tabla 9.	Cantidad de artículos según nivel de evidencia.	-----69
Tabla 10.	Operacionalización de variables.	-----70
Tabla 11.	Capacidades de las Pruebas Farmacogenómicas	-----80
Tabla 12.	Lista de Oficial de Medicamentos Anticonvulsivantes disponibles en el 2023 para el Tratamiento Antiepiléptico en la CCSS	-----90

## VI. Lista de Figuras

Figura 1.	Posición de zonas epilépticas de importancia. -----	18
Figura 2.	Clasificación de los tipos de Epilepsias y tipos de Crisis -----	20
Figura 3.	Prevalencias de epilepsia en distintos países de América Latina -----	22
Figura 4.	Prevalencia estandarizada por edad de epilepsia por país a nivel mundial en el 2016 22	
Figura 5.	Ejemplos ilustrativos de las convulsiones en crisis epilépticas generalizadas --	24
Figura 6.	Mecanismo de acción de fármacos antiepilépticos. -----	33
Figura 7.	Diagrama esquemático de la estructura molecular de la subunidad $\alpha$ de canales de sodio dependientes de voltaje. -----	34
Figura 8.	Estados de transición de los canales de sodio dependientes de voltaje. -----	35
Figura 9.	Diagrama estructural de canales de calcio dependientes de voltaje. -----	36
Figura 10.	Figura de sitios unión de los ligandos del receptor GABA A. -----	38
Figura 11.	Estructura de los receptores AMPA. -----	40
Figura 12.	Transporte de un fármaco en nuestro cuerpo -----	44
Figura 13.	Etapas de la Monitorización Terapéutica de los Fármacos -----	53
Figura 14.	Ejemplo de Gráfico de Concentración Plasmática Vs Tiempo de un Fármaco 55	
Figura 15.	Factores que afectan la farmacorresistencia en la Epilepsia -----	59
Figura 16.	Manual Básico para la clasificación de tipos de crisis epilépticas. -----	83
Figura 17.	Manual de clasificación extendida de tipos de crisis epilépticas. -----	84
Figura 18.	Numero de ocurrencias genéticas en un estudio de diferentes patologías ---	88

# **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

En la presente investigación bibliográfica se llevará a cabo un análisis comparativo sobre la implementación de la farmacogenética para optimizar terapias en pacientes pediátricos con epilepsia y la diferencia con las aplicaciones en esquemas de tratamiento tradicional para generar recomendaciones acerca de sus usos en el ámbito costarricense.

Primeramente, se define el concepto de la farmacogenética y sus distintas aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes, seguidamente se definirán algunos conceptos sobre la patología epilepsia, definiciones valiosas para el entendimiento de la investigación, así mismo asociar los fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento tradicional costarricense. Se continuará identificando las diferentes técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramientas para optimizar la terapia de los pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia y, por último, se demostrará el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en niños con epilepsia frente a pacientes con esquema de tratamiento tradicional costarricense.

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta en gran cantidad a la población pediátrica debido a la farmacorresistencia que generan estos pacientes frente a los esquemas de tratamiento, con esta investigación se pretende demostrar como la implementación de las técnicas que existe hoy en día sobre la farmacogenética genera una optimización en las respuestas inadecuadas a terapias farmacológicas dando una ventaja sobre los esquemas tradicionales costarricenses garantizando mejores regímenes farmacoterapéuticos individualizados, disminución de efectos secundarios, adaptación al fármaco y tratamiento.

Así mismo mejorando el prospecto de vida de los pacientes, esto debido a que en la actualidad para solucionar estos problemas de los factores individuales de cada paciente, la información brindada sobre las aplicaciones y técnicas de esta nueva herramienta farmacogenética es escasa y poco utilizada en el país, por lo tanto al explicar y demostrar aquellos conceptos y aplicaciones necesarios para la utilización del estudio de variabilidad genética individualizada frente a esquemas costarricenses tradicionales aumentaría la probabilidad de una mejor respuesta farmacoterapéutica.

## 1.2 Planteamiento del problema

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica con diferentes manifestaciones clínicas que afecta a cierta cantidad de población en todos los países, esta patología también es conocida por sus altos rechazos a los regímenes de dosificación debido a la farmacorresistencia que genera frente a los esquemas de tratamiento, provocando altos costos económicos y sociales en los pacientes <sup>1</sup>.

Esto nos lleva a una gran problemática con respecto al diagnóstico y tratamiento farmacológico de los pacientes epilépticos ya que se conoce que la enfermedad tiene perfiles de rechazo e intolerancia a los medicamentos puesto que para esta patología sus síntomas, diagnóstico, efectos, afinidad y efectividad de los fármacos van a ser específicos para cada paciente según su genética individual.

Sin embargo, a pesar de que en nuestro país se cuenta con uno de los mejores y con mayor cobertura en sistemas de salud, no se ha considerado a la epilepsia como un problema prioritario en la salud pública por lo que no hay estadísticas de impacto en el país y por otra parte una gran mayoría de los pacientes diagnosticados reciben el mismo tratamiento <sup>2</sup>.

La deficiencia en la información sobre cómo afecta no tener un esquema personalizado en su genética para cada paciente mejorando así su tratamiento farmacológico desde el diagnóstico de la enfermedad, dando mejores resultados en su eficacia y disminución de efectos secundarios es escasa en el país por lo que cada persona tendría que esperar un largo periodo de tiempo hasta encontrar el régimen farmacológico al que más se adapte.

Por lo tanto, algunas de las dificultades a las cuales se enfrenta la farmacología es la gran variación interindividual que existen en las respuestas de los fármacos y tratamientos. Ya sea en sus efectos secundarios, efectividad y su toxicidad, de manera en que cada paciente con la misma patología reacciona distinto a la misma medicación, esto se debe a los factores genéticos de cada uno que condiciona, transforma y explica las respuestas a el tratamiento.

El uso de la farmacogenética lleva a un cambio fundamental en el futuro de las terapias farmacológicas y la mejoría de los pacientes, sus aplicaciones y su uso aún son desconocidos por la mayoría, por lo que aún se presentan esquemas de tratamiento tradicionales para los mismos pacientes.

Proporcionada toda la problemática planteada en los aspectos anteriormente mencionados, surge la necesidad de realizar este trabajo final de graduación, en la cual este proyecto investigativo pretende analizar la comparación de la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con Epilepsia, frente a los esquemas tradicionales para la generación de recomendaciones acerca de sus usos. Es por esto que nace la siguiente pregunta de investigación ¿Qué tan importante es la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia y cuáles son las diferencias con la aplicación de esquemas de tratamiento tradicional en el contexto costarricense?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

Analizar de forma comparativa la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con Epilepsia y sus diferencias con la aplicación de esquemas de tratamiento tradicionales para la generación de recomendaciones acerca de sus usos en el contexto costarricense.

### **1.3.2 Objetivos Específicos:**

- a) Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes.
- b) Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense.
- c) Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia.
- d) Demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense.

#### 1.4 Justificación

Se considera que la epilepsia es la tercera enfermedad más común en la población, tanto que se dice que en el futuro un 3% de las personas llegara a padecer epilepsia y que alrededor de un 10 % ya ha llegado a sufrir algún signo o síntoma, además se debe de tener en cuenta que la epilepsia no es una entidad clínica, sino que es particular para cada paciente. Esto debido a que aún no se ha encontrado específicamente el lugar donde está los focos epileptogénicos que produce todas aquellas manifestaciones clínicas que presenta el paciente <sup>3</sup>.

Según la localización del foco epileptogénicos y sus síntomas asociados se puede diagnosticar, clasificar y tratar farmacológicamente a los pacientes, aunque en algunos casos dicho foco no se encuentra con certeza y rapidez, conforme a esta clasificación los sistemas de farmacoterapia se rigen en una misma línea donde se ha determinado que de un 70% - 80% de los pacientes se llegan a controlar con monoterapias, del 10% - 15% con terapias combinadas y otro 10% no se llega a controlar con terapia farmacológica <sup>3</sup>.

La epilepsia es una patología infravalorada a la cual no se le presta la suficiente importancia y atención a los pacientes que la padecen, no solo adultos si no también los niños que debido a su edad no logran comprender las manifestaciones por completo, la cantidad de personas que son y podrían llegar a padecer de esta enfermedad aumenta cada año, sin embargo, su tratamiento farmacológico y diagnostico no evolucionan. Por lo que dejando de lado el hecho de que se debería de ver como una patología individual para cada ser, ya que estos sistemas de régimen tradicional abarcan a un grupo de personas como un todo sin importar que estos clasifiquen en los porcentajes de diferentes maneras de tratamiento causando efectos secundarios no solo por la errónea farmacoterapia si no, afectaciones en las vidas de los pacientes y sus familiares.

Desde un punto de vista epidemiológico en aquellos pacientes que no comprenden en si la enfermedad, padeciéndola desde edades muy tempranas y con un mal manejo terapéutico, a partir de las últimas décadas se ha permitido conocer la incidencia que tiene la epilepsia en la morbilidad de bebés y niños en todo el planeta, se sabe que la incidencia anual de esta enfermedad tiene un rango entre 5 a 7 por cada 10.000 niños y que presentan una prevalencia de 20 a 60 de cada 10.000 dependiendo de la edad ya sea un neonato o

infante, normalmente estas tasas cambian a lo largo del tiempo según el foco y los síntomas epilépticos presentes <sup>4</sup>.

Así mismo se sabe que aquellos países en proceso de desarrollo como lo son países de latino américa piensan que la epilepsia tiene valores de prevalencia mayores a países ya desarrollados, estas tasas suelen oscilar entre de cada 10 a 15 por 1000 niños, las razones son aún desconocidas, pero se considera que algunos de los factores que son tomados en cuenta se puede encontrar: edad, genero, raza, genética, otras enfermedades, diagnóstico y tratamiento erróneos <sup>4</sup>.

La población infantil pertenece al grupo de pacientes con mal diagnóstico o tratamiento, esto aun considerando la alta incidencia de la enfermedad en esta población. Sin embargo, estos datos epidemiológicos no son actualizados en nuestro país ya que no se considera a esta patología como una prioridad también que los datos sobre la incidencia de la epilepsia no son precisos si no aproximados como consecuencia de la falta de diagnósticos en la población pediátrica.

En Costa Rica los casos estudiados sobre la afectación de la epilepsia no son regularmente actualizados por lo tanto la información sobre los análisis de esta patología están obsoletos. Aunque cabe destacar que los infantes diagnosticados con epilepsia hacen más de 5 décadas en el Hospital Nacional eran un total de 291 en total, El porcentaje de pacientes que no tenían tratamiento farmacológico eran un 51.8%, pacientes cuyo diagnóstico era inconcluso representaba un 8.9% y con consumo de tratamiento un 6.8%. Según la población se encontró una mayor incidencia entre los niños de preescolar y escolar. Un aspecto a tomar en cuenta que un 38.5% de esos niños tenían familiares o antepasados con diagnóstico de epilepsia o manifestaciones clínicas de la enfermedad lo que evidencia un factor hereditario <sup>5</sup>.

Se debe contemplar que la epilepsia como se ha mencionado anteriormente es una enfermedad neurológica en constante evolución y actualización por lo que las incidencias de afectación en los niños de nuestro país en la actualidad serían datos más elevados o los casos de entrada al hospital de niños habrán cambiando, ahora bien, la genética de los pacientes siempre se debe de tener en cuenta cuando son diagnósticos de enfermedades con algún daño genético.

A causa de esto se debe de tomar en cuenta el tratamiento terapéutico otorgado ya que se cuenta con un esquema tradicional para todos los diagnosticados. Al ser una patología genómica debemos de tomar en cuenta la individualización de las terapias para garantizar efectividad y seguridad en el tratamiento. Por esta razón la importancia de otorgar conocimientos sobre la importancia y las técnicas aplicadas en la farmacogenética para la optimización de terapias.

Según los niveles de afectación en la población infantil, la evolución de la enfermedad, aspectos genéticos que pueden cambiar el foco, tipo y manifestaciones que tengan la patología. Como consecuencia se debe promover la individualización de terapias para evitar un mal diagnóstico y tratamiento futuro en los pacientes, ya que se ha mantenido un régimen tradicional constante para cada paciente sin importar los efectos adversos que podría aparecer.

El conocimiento sobre las respuestas de las terapias farmacológicas de un determinado medicamento o grupo de medicamentos para cierta porción de individuos de una población afectada es de gran interés. Con el propósito de evaluar a estos pacientes de una manera individual para verificar el desempeño, régimen de dosificación, lugar de acción, efectividad y efectos adversos posibles del fármaco. Al tomar en cuenta factores tanto clínicos como biológicos del paciente y del fármaco habrá una mejora en el diagnóstico y régimen terapéutico evitando mal funcionamientos de ambos.

Al aplicar herramientas como lo es la farmacogenética se conocerá la variabilidad genotípica y fenotípica interindividual para cada paciente, así como también efectos adversos como son: toxicidad, falla terapéutica, problemas psicológicos, sociales y posológicos que presenta el paciente. De acuerdo con las variaciones de los compuestos y genes que presenta nuestro sistema, los pacientes con enfermedades genéticas tienden a tener porcentajes de incidencia más altos debido a sus variaciones genómicas estos se presentan en un 0.1% de variación mayor a los 3 000 millones de variaciones presentes en nuestro cuerpo <sup>6</sup>.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes Históricos

Chemello et al <sup>7</sup> en su estudio observacional descriptivo transversal, implementaron un protocolo farmacogenético sobre el polimorfismo del gen CYP3A5 y la respuesta al Tacrolimus en el trasplante renal. Se analizaron muestras de sangre a pacientes con edades mayores a los 18 años en lista de espera para trasplante renal para la monitorización de fármacos en la farmacocinética del tacrolimus debido a la posibilidad de toxicidad y rechazo al riñón, esta prueba mostro que un 77% de los pacientes en lista de espera van a necesitar una dosis inicial de tacrolimus. Por lo tanto, el protocolo farmacogenético en la práctica clínica espera optimizar la terapia con tacrolimus para contribuir al aumento de casos de éxito en los trasplantes renales.

Sundberg et al <sup>8</sup> en su revisión bibliográfica realizan una investigación sobre la farmacogenética y la metabolización de fármacos y así mismo todas aquellas enzimas relacionadas para obtener una mejor calidad de vida y una terapia farmacológica eficaz y duradera. Se realizo una recolección de datos de diferentes fuentes bibliográficas en la cual se extrae la información sobre los diferentes polimorfismos implicados en la influencia de efectos genéticos y a la conexión de los mismos con la acción de los medicamentos. A causa de esta investigación se demostró el impacto que tienen los polimorfismos con respecto a los transportadores y receptores de los fármacos ya que influencia en el resultado del tratamiento. A pesar que uno de los problemas más frecuentes con respecto a la aplicación de la farmacogenética es el costo y escasa información sobre el uso de la misma. El estudio de la farmacogenética generaría un cambio significativo en las terapias ya que se obtienen estimaciones fiables, seguras y características específicas para cada paciente.

Charria Ortiz G <sup>9</sup> en su revisión bibliográfica lleva a cabo una investigación sobre la genética de la patología neurológica epilepsia. En su estudio recolecta información científica sobre la existencia de las alteraciones genéticas propias que conforman los síndromes epilépticos tradicionales. En consecuencia, se obtuvieron resultados contundentes sobre la presencia de alteraciones genéticas donde anteriormente se conocía como una enfermedad desconocida.

### **1.5.2 Antecedentes Internacionales**

Papastergiou et al <sup>10</sup> en su estudio randomizado controlado, compararon el uso de la aplicación de la farmacogenética guiada contra tratamientos estándar de antidepresivos en un ambiente laboral de farmacia comunitaria. El proyecto consistió en la participación de 213 pacientes ambulatorios con edades entre los 18 y 77 años que acudían regularmente a farmacias de comunidad, dichos pacientes cumplieron con los requisitos encontrados en las bases de datos utilizada como herramienta de identificación donde se tenía rango de edades, diagnosticado con MDD y TAG, prescripción de uno o más antidepresivos y lo importante experimentaban reacciones adversas como toxicidad, insatisfacción del tratamiento.

Este estudio señala que los pacientes asignados a terapia guía con farmacogenética experimentaron mejoría en la gravedad de la depresión durante un periodo de 6 meses en comparación con aquellos con un esquema tradicional de un 36 % en su enfermedad en comparación con un 18 % de los pacientes con control normal. Se comprobó que un programa de apoyo farmacogenético en enfermedades mentales son una vía prometedora para aumentar la capacidad de reacción, adherencia a los tratamientos y evitando efectos secundarios. Así mismo se recalcó la importancia de la guía de los profesionales farmacéuticos en el cuidado del paciente y la respuesta personalizada en el tratamiento de su enfermedad.

Crews et al <sup>11</sup> en su revisión sistemática investigan la implementación de la farmacogenética en ámbitos clínicos en conjunto con el enfoque de los genes CYP2D6, OPRM1 y COMT elegidos por su participación en las terapias con opioides. El estudio consistió en una revisión de la literatura donde se buscaba encontrar el aporte de las pruebas de genotipo para genes en específico relacionadas en una patología y así optimizar el tratamiento y su uso clínico. Esta revisión señaló resultados donde el efecto de los polimorfismos sobre el fármaco daba una guía sobre el alivio del dolor, efectos adversos, metabolismo e interacciones farmacológicas. Los resultados demostraron que el apoyo de las pruebas farmacogenéticas proporciona un impulso y apoyo a las terapias dando mejores resultados clínicos conforme al tratamiento según la genética.

Mirzakhani et al <sup>12</sup> en su análisis sistemático indagan sobre la farmacogenética en las terapias electroconvulsivas y los distintos medicamentos complementarios sobre la

misma. En esta investigación realizan una búsqueda sobre temas como terapias electroconvulsivas, depresión y enfermedades mentales dentro de 34 publicaciones y 19 artículos encontrados, todo esto para evaluar y verificar la seguridad del uso de la farmacogenética en estas terapias. En la revisión se demuestra que el conocimiento sobre la seguridad la farmacogenética en terapias de ETC para tratar trastornos psicológicos tuvo un fuerte impacto ya que juega un rol importante en la respuesta efectiva del tratamiento.

### **1.5.3 Antecedentes Nacionales**

Badilla B <sup>13</sup> en su revisión bibliográfica nos habla sobre los recientes enfoques que tiene la epilepsia y el tratamiento de esta patología. Se hace una recolección de fuentes científicas de las cuales se hable sobre la epilepsia y su terapia farmacológica. En este estudio se hace una detallada explicación de esta enfermedad y también indican brevemente la acción de los medicamentos usados en el esquema convencional de tratamiento de la enfermedad. En igual forma al conocer sobre el fenómeno epiléptico y la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos nos permite tener un mejor manejo de los pacientes. Los resultados de la investigación enfatizan el papel de la fisiopatología de la enfermedad con respecto a los fármacos utilizados de manera tradicional en los esquemas de terapia y como esta patología puede hacer modificaciones terapéuticas importantes en el ámbito clínico.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

En el presente apartado se mostraran elementos teóricos conceptuales indispensables para obtener una mejor comprensión y mayor enriquecimiento de la investigación, algunos de los conceptos a desarrollar son: farmacogenética, implementación de la farmacogenética, terapia, optimización de terapias, con respecto a la patología a estudiar se observaran conceptos como epilepsia y pacientes pediátricos con epilepsia, estas ideas tendrán relevancia con el tema de investigación todo ello resultara importante para el desarrollo del estudio.

## **2.1 Farmacogenética**

Se entiende por farmacogenética como aquella ciencia que intenta comprender las variabilidades genéticas que influyen en los resultados de los tratamientos farmacológicos recalcando que los conceptos de farmacogenética y farmacogenómica suelen utilizarse con el mismo concepto, no obstante, la genética hace relevancia a los efectos de un único gen<sup>14</sup>.

Sin embargo, la genómica tiene un contexto más amplio y se refiere a la colectividad de la variabilidad en los genomas para cada fármaco según la respuesta del individuo. La acción de los fármacos se entiende debido al estudio de la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, es de suma importancia la aplicación de la farmacogenética en estas ramas de la farmacología ya que nos llevan al entendimiento de la individualización de la terapia para la adaptación genómica y biológica propia de cada paciente. La influencia de estas técnicas llevaría a dosificaciones diferentes, sensibilidad terapéutica, eliminación y administración del fármaco<sup>14</sup>.

## **2.2 Farmacología**

Se conoce como ciencia de la farmacología al concepto sobre la capacidad de aislar o separar compuestos puros de otros por métodos científicos determinados, la farmacología estudia los usos, tipos de administración, efectos deseados y no deseados, también estudia los mecanismos de acción en el cual el fármaco va a actuar en nuestro sistema nervioso ya sean de productos sintético o natural<sup>15</sup>.

Por ende, el objetivo de la farmacología es entender los mecanismos de funcionamiento de los fármacos, aquellos medios por los cuales estos interactúan y realizan su función en el sistema biológico, así mismo con la farmacología se busca abarcar

el uso racional del fármaco para que con la dosis adecuada sea un producto eficaz para el diagnóstico y tratamiento de las patologías.

### **2.3 Farmacocinética**

Se conoce como farmacocinética aquella que estudia el propósito final de un fármaco en el organismo, esta estudia el proceso LADME que significa el proceso de recorrido de un fármaco en el sistema ya que trata sobre el conocimiento e investigación de la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos. Asimismo, la farmacocinética estudia normalmente los fenómenos fisicoquímicos, bioquímicos y metabólicos involucrados en el destino del fármaco <sup>16</sup>.

Esto habla sobre el conocimiento que se requiere un farmacéutico para dar el tratamiento adecuado a los pacientes según lo que el fármaco necesite para otorgar el mejor efecto posible como: vida o tiempo de vida, duración de acción, interacciones, efectos hepáticos o renales <sup>16</sup>.

Finalmente se dice que la farmacocinética es un instrumento destinado a la orientación hacia un tratamiento racional, efectivo y eficaz que ayude a los pacientes a proporcionar un tratamiento adecuado que ayude a elegir el medicamento adecuado y con adaptación individualizada.

### **2.4 Implementación de farmacogenética**

Los avances propuestos en las últimas décadas sobre la genética y genómica han abierto muchas puertas hacia el conocimiento de técnicas aplicables para la mejora del diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías dando hacia un futuro con medicina personalizada al adecuar la farmacogenética a las terapias farmacológicas dan un impulso a la individualización de terapias con dosis apropiadas, respuestas esperadas y fármacos adecuados en este proceso se ven involucrados distintas proteínas, enzimas, receptores, transportadores y genes <sup>17</sup>.

Estos genomas presentan variantes que codifican la actividad de los fármacos ya sea en eficacia o seguridad, al momento de utilizar esquemas de tratamiento las variaciones genéticas no son tomadas en cuenta por lo que al implementar estas técnicas se permite

crear marcadores genéticos que ayuden a predecir la respuesta farmacológica según la presencia e interrelación con otros genes<sup>17</sup>.

## 2.5 Salud

El concepto que hoy en día se conoce como salud desde que la Organización Mundial de la Salud la definió como el estado de perfecto de bienestar físico, mental, social y ausencia de patologías o afecciones. Así mismo este estado de bienestar debe de cumplir con la capacidad de funcionamiento de la capacidad motoras e intelectuales. La OMS establecido que todas aquellas personas que contengan un nivel de salud óptimo para que puedan laborar productivamente y participar firmemente en la vida social de la comunidad en la que se rodea, se considera una persona con condiciones máximas de salud<sup>18</sup>.

También se puede agregar que la salud rodea aspectos subjetivos (comodidad física, mental y social), objetivos (capacidad de operamiento y crecimiento) y sociales (adaptación, productividad). Por lo tanto, la salud es un derecho humano se merece y debe de estar en la vida cotidiana de las personas con el objetivo de mantener vidas positivas y aptitudes físicas recurrentes<sup>18</sup>.

La salud contiene prerequisites predeterminados que condicionan su estado en el caso de prevención de enfermedades y restauración de la salud, en estos podemos encontrar factores como:

1. Medio Ambiente: son aquellos factores que afectan el entorno de la persona y que influye en el decaimiento o mejora de los síntomas de la salud<sup>18</sup>.
2. Estilo y hábitos de vida: son los comportamientos y hábitos de vida que el paciente realiza normalmente los cuales condicionan para la aparición de enfermedades. La forma vida se guía con las normas y toma de decisiones personales y influencias de personas en nuestro entorno cercano<sup>18</sup>.
3. Sistema Sanitario: Es el conjunto de centros, recursos humanos, médicos, económicos, tecnológicos que aumentan la buena praxis y cobertura de tratamiento para la mejora de salud<sup>18</sup>.
4. Biología Humana: Carga genética y factores hereditarios que aportan gran relevancia en la aparición de enfermedades. No obstante, en los últimos años se

han abierto posibilidades sobre la prevención temprana de enfermedades genéticamente conocidas <sup>18</sup>.

## **2.6 Organización Mundial de la Salud (OMS)**

La OMS es el órgano director y coordinador de la acción sanitaria del sistema de las Naciones Unidas Internacionales. Es la organización responsable de ofrecer liderazgo en cuestión de salud global, establecer la agenda de investigación en salud, mantener estándares, crear opciones políticas basadas en evidencia, brindar apoyo técnico a los países y monitorear las tendencias de salud global. Además, la OMS trabaja mediante la búsqueda del cumplimiento a nivel mundial de los siguientes objetivos: fomentar la seguridad sanitaria, promover el desarrollo, fortalecer los sistemas de salud, utilizar las investigaciones, información y datos accesibles, aumentar las alianzas para colaboraciones futuras con diferentes entidades y organizaciones, mejorar el desempeño de los recursos en los países para una mejor eficacia y eficiencia <sup>19</sup>.

## **2.7 Calidad de Vida**

La relación de la calidad de vida con la salud es definida como el valor asignado a la vida según la modificación que se genera con la discapacidad, invalidez y oportunidades sociales de la enfermedad. Estudios realizados muestran la importancia de la utilización de un recurso para la evaluación de la seguridad, efectividad e impacto de las intervenciones médicas y farmacológicas sobre el sujeto enfermo. Para así respaldar la decisión en la asignación de recursos habilitados al paciente. Al intentar buscar una calidad de vida en la salud de personas con enfermedades crónicas se toman en cuenta tres grandes aspectos la dimensión clínica-biológica, caracterizada por la enfermedad su severidad y control, dimensión atención sanitaria en la cual se involucra la disponibilidad de fármacos sean nuevos o tradicionales, efectos adversos, toxicidad, adherencia, manejo de tratamiento y atención especializada y por último la dimensión psicosocial que es la relación del paciente con su entorno y la capacidad de adaptar su patología al ambiente social <sup>20</sup>.

## **2.8 Gen**

Un gen es conocido como una parte o fragmento de ADN que contiene información específica y especial sobre la genética extraída de la descendencia esto para transmitirlo a

las proteínas, los seres humanos contenemos una copia de cada gen que es aportada por los padres <sup>21</sup>.

Así mismo los genes son conocidos como las unidades básicas de la herencia ya que estos al codificar ciertas proteínas o segmentos característicos de una proteína vamos a realizar distintas funciones <sup>21</sup>.

## **2.9 Epilepsia**

Se conoce a la epilepsia como una enfermedad neurológica/ cerebral la cual no es transmisible, pero en algunos casos hereditaria esta patología afecta aproximadamente a más de 50 millones de personas alrededor del mundo sin importar sexo, etnia y edad así mismo esta patología se caracteriza por la alteración anormal de las actividades cerebrales lo que provoca algunos signos y síntomas comunes como lo son las convulsiones recurrentes, distinguido por episodios breves de movimientos involuntarios en todo el cuerpo o en algunas partes del mismo también al tener en cuenta que los pacientes presentan la mayoría de los casos perdida de conciencia y control de función intestinal, vesical y urinaria <sup>22</sup>.

La epilepsia tiene distintos enfoques clínicos en cuales se puede distanciar las causas por las cuales la enfermedad aparece en algún dado momento de la vida de la persona afectada, esta patología se divide en 4 enfoques clínicos principales como lo son: convulsiones sintomáticas, que se originan debido a un fallo en el SNC (sistema nervioso central) debido a una causa ya sea intracerebral o extracerebral, seguidamente la epilepsia sintomática que es causada debido a un daño cerebral y de fácil distinción, luego epilepsia idiopática que provienen de una transmisión hereditaria y por último la epilepsia criptogénica este enfoque normalmente es debido a un procedencia oculta en nuestro ADN que una vez comienza a mostrar sus síntomas será una epilepsia ahora sintomática<sup>22</sup>.

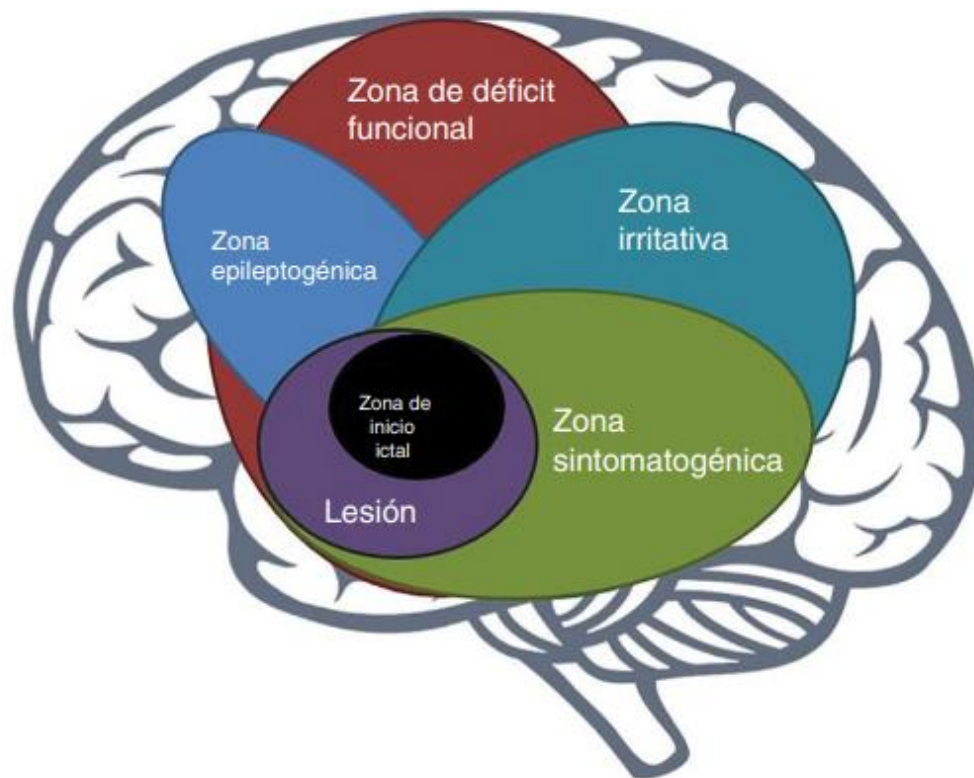
## **2.10 Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)**

La ILAE se esfuerza por proporcionar definiciones y esquemas de taxonomía para conceptos clave para ayudar a la comunidad global de epilepsia a desarrollar un lenguaje común para comunicarse de manera efectiva sobre las múltiples facetas de la epilepsia. También se espera que los términos claros basados en la evidencia disponible ayuden en el desarrollo de tratamientos para cada condición <sup>23</sup>.

## 2.11 Red neuronal de la epilepsia

Se conoce a la epilepsia como un desarreglo de redes neuronales funcional y anatómicamente interconectadas, que se expresan bilateralmente como un conjunto de estructuras corticales y subcorticales, en el que la actividad irregular altera cualquier parte en la actividad de la otra. El enfoque dado a la epilepsia es crucial para las terapias de estimulación cerebral y neuroestimulación reactiva cerebral. En la cual el tratamiento aplicado (dirigido a cualquier área de la red anormal) teóricamente debería ser efectivo se vería afectado por esos trastornos neuronales<sup>24</sup>.

**Figura 1. Posición de zonas epilépticas de importancia.**



Fuente: imagen tomada de Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales<sup>24</sup>.

## 2.12 Clasificación de las epilepsias

Para la clasificación de las epilepsias se debe tomar en cuenta el constante cambio genético de la patología y los constantes descubrimientos científicos que los médicos realizan para comprender mejor el enfoque del diagnóstico así mismo para optimizar e

individualizar la terapia lo más posible para los pacientes. Sin embargo, la herramienta fundamental para otorgarle la mayor calidad de vida al paciente diagnosticado es siempre la revisión médica previa al tratamiento para así determinar cuál tipo de epilepsia esta presentado.

Por esta razón, la clasificación de la epilepsia estará subdividida en dos categorías principales que permitirán la diferenciación entre sus distintos signos y síntomas esta es: tipos de crisis y lugar de aparición. Aunque se haya diagnosticado correctamente el tipo de patología el enfoque que esta vaya a tener en cuanto al avance de la enfermedad y tratamiento serán beneficiados o afectados según los recursos disponibles que tenga el paciente.

### **2.13 Tipos de Crisis y Epilepsia**

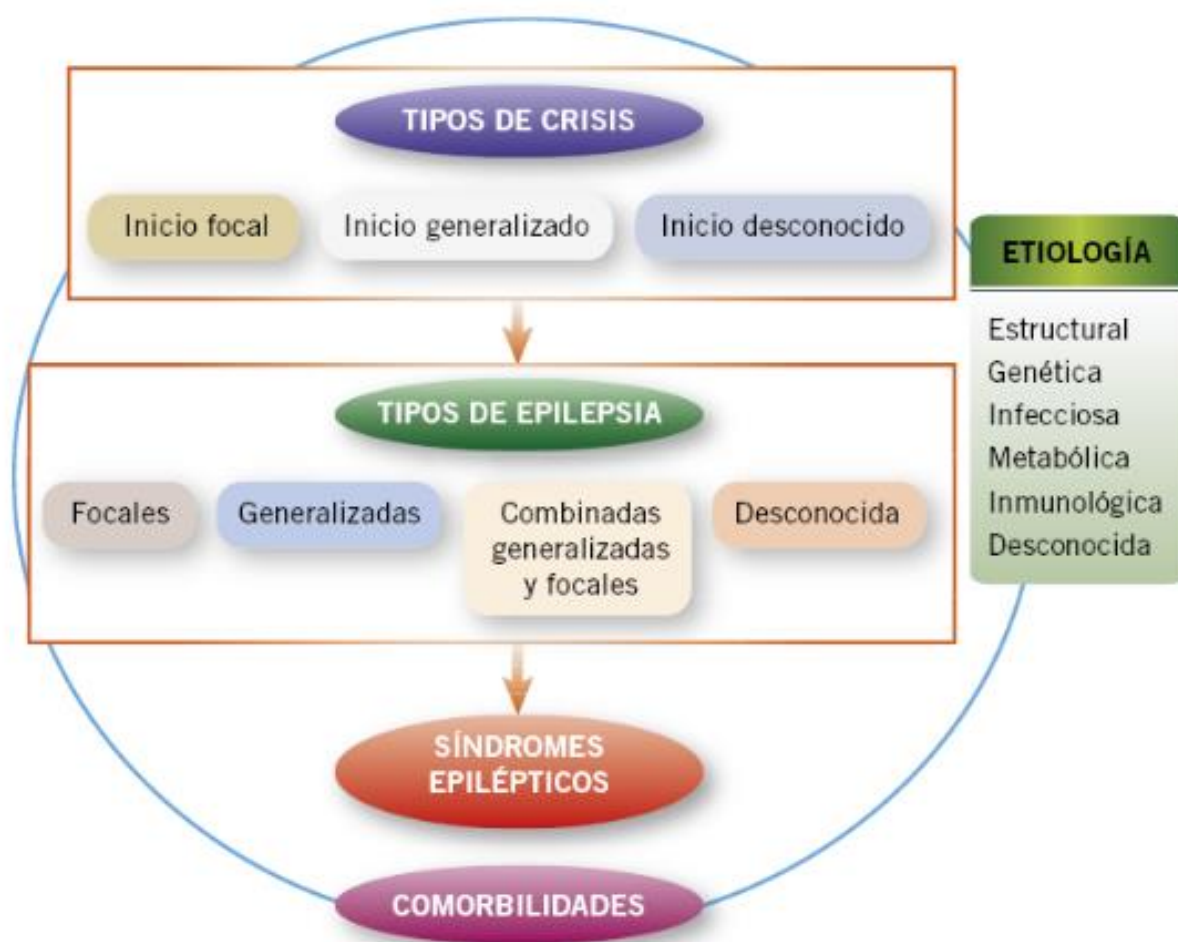
Según las investigaciones realizadas por científicos podemos subclasificar los tipos de crisis en tres de inicio focal, inicio generalizado e inicio desconocido. Esta taxonomía es de suma importancia debido a que con ella los médicos pueden llegar a un nivel aproximado para la valoración del paciente. En el caso de la imposibilidad al acceso a EEG (electroencefalograma), registro de imágenes o en el caso más común cuando el paciente solamente ha tenido una crisis epiléptica <sup>25</sup>.

Ahora bien, los tipos de epilepsia contienen una clasificación similar debido al lugar o presencia de actividad anormal cerebral lo que se presenta como un signo de la patología. Se tendrán en presencia focal, generalizada, desconocida y de origen generalizado y focal o conocido como origen mixto. Como resultados se comprende como epilepsia generalizada a pacientes con actividades cerebrales de punta-onda en el EEG, cambios tónicos, tónico-clónicos, mioclónicos y atónicos <sup>25</sup>.

En epilepsias focales el paciente incluirá trastornos unifocales y multifocales, son crisis o cambios cerebrales que pueden afectar uno o ambos hemisferios, así mismo el paciente con crisis y epilepsia focal pueden presentar perdida de conciencia y motora. Seguidamente para el nuevo grupo de epilepsia que es la clasificación conjunta de generalizada y focal este diagnóstico solo es posible con los resultados clínicos que presente el EEG ya que este es crucial para determinar la actividad cerebral anormal que está presentando el paciente <sup>25</sup>.

Finalmente en el caso de las epilepsias de origen desconocido por estas se entiende que el responsable que realiza la valoración no tiene los medios necesarios o que no dispone de la información suficiente que proviene del paciente para poder determinar el tipo de epilepsia que este paciente está presentando, también pueden presentarse otras probabilidades del cual es desconocido el origen tales como: se desconocen los tipos de crisis, no hay acceso a EEG, varios tipo de ataques o crisis, poco información hereditaria o personal del paciente y la edad <sup>25</sup>.

**Figura 2. Clasificación de los tipos de Epilepsias y tipos de Crisis**



Fuente: imagen tomada de ILAE <sup>25</sup>.

## 2.14 **Epidemiología y Prevalencia de la Epilepsia**

A nivel mundial se estima una cifra de 45.9 millones de individuos con epilepsia activa, sin embargo, estos números fueron recolectados solamente de los 195 países que publicaron las cantidades de pacientes diagnosticados con epilepsia. Por lo tanto, se considera un aproximado de 45.9 a 70 millones o más si se estuvieran resultados concretos. Un estudio realizado en el mundo observo que las regiones con mayor cantidad de habitantes epilépticos se encontraban en África, Asia central y Centroamérica <sup>26</sup>.

La tasa de mortalidad sobre las personas que fallecen debido a la epilepsia se registraron valores de 126,055 muertes al año y con una mortalidad estandarizada según la edad de 174 por 100,000 habitantes perdidos en el mundo. Así mismo se observaron picos de prevalencia de la epilepsia en edades de pediátricas y geriátricas sin diferencias entre los sexos, pero con cifras distintas dependiendo del país. Por otro lado, la prevalencia general de la epilepsia fue de 7,60 por cada 1000 habitantes y en países latinoamericanos estos valores aumentan a un 8,75 por cada 1000 <sup>26</sup>.

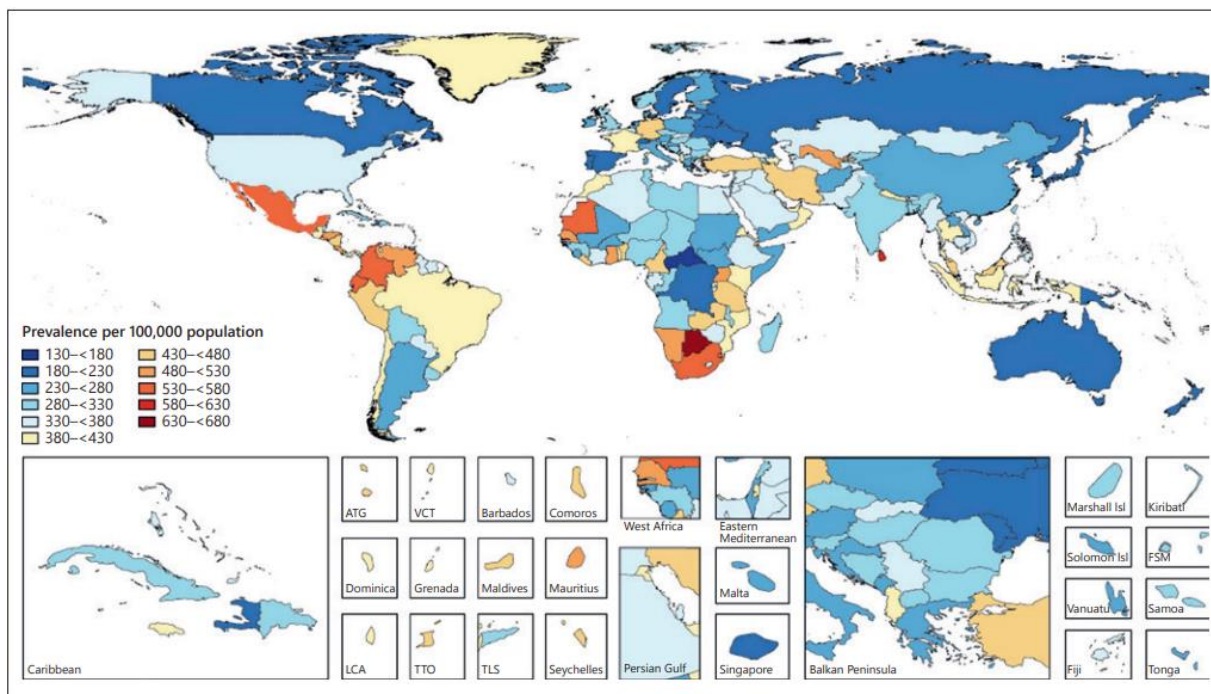
En poblaciones seleccionadas las estimaciones de prevalencia e incidencia varían y tienden a ser más altas en individuos de ciertas etnias, personas con problemas de salud, sujetos socialmente desfavorecidos, problemas asociados al estudio o valoración de la enfermedad y la población, factores de riesgo ambientales y la calidad ofrecida en los servicios de salud sanitaria. Todos estos factores implicaran el aumento o disminución de las cifras anuales sobre la prevalencia y afectación de los casos en pacientes con epilepsia <sup>26</sup>. La distribución global estimada general estandarizada por edad de la epidemiología de la epilepsia se muestra en las figuras 3 y 4.

**Figura 3. Prevalencias de epilepsia en distintos países de América Latina**



Fuente: imagen tomada de Situación de la epilepsia en América Latina <sup>26</sup>.

**Figura 4. Prevalencia estandarizada por edad de epilepsia por país a nivel mundial en el 2016**



Fuente: imagen tomada de Carga regional y nacional de enfermedades neurológicas trastornos <sup>27</sup>.

### **2.15 Síndrome Epiléptico**

Los síndromes epilépticos tienen una prevalencia cuatro veces mayor en la infancia que en adultos, un 1% de la población infantil se va ver afectada. De igual manera la complejidad clínica en cuanto al momento de la valoración si esta lleva a un mal tratamiento, los infantes tienden a presentar mayor cantidad de efectos secundarios en comparación a un adulto.

En términos generales un síndrome epiléptico es un trastorno que muestra síntomas característicos en cuanto a los diagnósticos de síntomas y signos que presentan los pacientes incluyendo: historia, edad de inicio de la enfermedad, tipos de crisis, etiología, anomalías, respuesta al tratamiento, pronóstico de vida <sup>28</sup>.

### **2.16 Convulsiones epilépticas**

Estas crisis epilépticas o común mente reconocidos como convulsiones epilépticas son una aparición accidental de ciertos signos y síntomas debido a una actividad eléctrica neuronal excesiva en el cerebro. Debemos de tomar en cuenta que para diagnosticar la epilepsia debe de haber una predisposición y ocurrencia de al menos una crisis o convulsión <sup>29</sup>.

Como se mencionó anteriormente existen diferente tipo de epilepsia o CE por lo tanto las apariciones de convulsiones dependen del tipo de CE que presente el paciente. Las crisis generalizadas son las crisis con más frecuencia de producción de descarga eléctrica en ambos hemisferios cerebral lo que causa que esta crisis pueda ser no convulsivas que presentan una ausencia de convulsión ya sea típico o atípico. Las convulsiones típicas son aquellas que se deben a un paro brusco de actividad motora con alteraciones en la conciencia por al menos 10 segundos, las atípicas presentan los mismos signos, pero con una duración más prolongada <sup>30</sup>.

En el caso de CE convulsivas estas se dividen en diferentes tipos mioclónicas que son sacudidas breves, severas e irregulares sobre todo en el área del tronco y extremidades, clónicas son movimientos musculares simétricos y bilaterales en las cuatro extremidades

(flexión en codos y extensión en tobillos) si la crisis empeora así también lo hará la convulsión. En el caso de convulsiones tónicas estas son contracciones bruscas en la columna vertebral adoptando una posición flexora o extensora con predominio hacia un solo lado, tonico-clinicos presentan una rigidez y seguida con sacudidas los pacientes en estas convulsiones tienden a morderse la lengua, esfínteres alterados y cianosis, por ultimo las atónicas que consisten en la presenta una pérdida del control muscular por lo que los pacientes producen caídas e impactos faciales <sup>30</sup>.

**Figura 5. Ejemplos ilustrativos de las convulsiones en crisis epilépticas generalizadas**



Fuente: imagen tomada de Afrontando la Epilepsia <sup>30</sup>.

### 2.17 Manifestaciones Clínicas de la Epilepsia

Un evento epiléptico es catalogado como un acontecimiento clínico, ya que la presentación del ataque o crisis depende particularmente de la localización de la actividad eléctrica en un lugar específico del cerebro, algunos de los patrones por los cuales puede suceder los signos y síntomas del ataque depende de la propagación, madurez del cerebro o edad, procesos patológicos, ciclo del sueño, estrés, medicación, entre otros. Las crisis

epilépticas afectan funciones sensoriales, motoras y autonómicas como la conciencia, estado emocional, memoria y comportamiento <sup>29</sup>.

Aun cuando la mayoría de ataques tienen un mismo comportamiento no todos afectan a estos factores al mismo tiempo, pero se sabe que al menos uno de ellos se verá involucrado. Las manifestaciones sensoriales más comunes que involucran sentidos: auditivos, visuales, olfativos, gustativos, vestibulares y en sensaciones internas más complejas como las perceptivas, todas estas manifestaciones son conocidas como las manifestaciones psíquicas de la crisis <sup>29</sup>.

Así mismo durante los ataques se pueden manifestar otros problemas como atención, memoria, emoción, ejecución, movimientos involuntarios y habla. Estas distorsiones pueden ser negativas o positivas para el paciente, sin embargo, ninguna crisis es igual para todos los pacientes.

## **2.18 Síndromes Epilépticos Pediátricos**

En este apartado se categorizarán según los síndromes epilépticos que afectan a la población infantil hoy en día, esto para la facilidad en la clasificación y diagnóstico de la patología según el gen o alelo afectado que tenga el neonato, lactante o infante según su sexo, edad y fenotipo específico para cada síndrome.

### **2.18.1 Epilepsia Familiar neonatal**

Este síndrome es comúnmente conocido como la crisis del quinto día debido a que los síntomas que presenta el paciente normalmente aparecen hasta el quinto día o aquellos síntomas que son perceptibles como una CE (crisis o síndrome epiléptica). Este es un cuadro heterogéneo causado por las mutaciones de los genes KCNQ2 Y KCNQ3 que son de origen hereditario dominante por lo que si los antecedentes familiares son altos puede que el bebé presente los síntomas entre el 4° y 6° día de vida, un síntoma muy común y diferencial a dicho síndrome es el estadio de sueño-vigilia <sup>28</sup>.

### **2.18.2 Encefalopatía infantil precoz o síndrome de Ohtahara**

Una de las causas más frecuentes que causan el síndrome de Ohtahara es la afectación en los genes específicos como: KCNQ2, ARX, STXBPI, CDKL5, SCN2A y SCN3A. A pesar de que dicho síndrome es una de los menos comunes en la

actualidad no significa que no afecta a una gran cantidad de niños. Este CE se presentará en las primeras semanas de vida del neonato manifestando síntomas tónicos. Estos presentaran un deterioro neurológico global repentino y gradual, es una CE en el cual su tratamiento es complicado debido a su cuadro farmacorresistente frente a los fármacos antiepilépticos <sup>28</sup>.

Estos CE normalmente presentan un aumento en los porcentajes de afectación en neonatos debido a las alteraciones metabólicas, hipoxias e infecciones en el SNC. Es conveniente que los cuadros o síndromes tengan signos distintivos para crear una correcta evaluación. A pesar de los signos característicos también se pueden presentar otros síntomas sutiles en el comportamiento del neonato que llevarían a mostrar presencia de la enfermedad como: movimientos involuntarios, chupeteo, pataleo excesivo, lengüeteo, apnea, desviaciones oculares o movimientos rápidos oculares.

### **2.18.3 Encefalopatía Mioclónica Temprana**

En este caso, la encefalopatía mioclónica tiene asociación con las hiperglicinemia, malformaciones y mutaciones específicas, la aparición de las CE son predominantes en formas de mioclonías segmentarias, migratorias, musculares y espasmos tónicos. Los momentos de aparición de la CE son durante o solamente en las horas de sueño del niño y estos no permanecen por más de 1 a 3 segundos <sup>28</sup>.

### **2.18.4 Síndrome de West**

El síndrome de West es un síndrome encefalopático presente entre un 2% a 10% en niños menores de dos años, este síndrome es reconocido debido a la presencia de espasmos, disritmia lenta y el paro o regresión del desarrollo físico y mental del paciente. Se sabe que, al no tener un tratamiento adecuado para la patología, las crisis afectaran en gran medida el desarrollo psicomotor de los pacientes ya que sus CE generarían lesión y secuelas en el SNC. Aunque aún no se ha descubierto por completo las mutaciones de genes que afectan al síndrome de West ya que estos son genéticos y podrían cambiar, las mutaciones principales reconocidas hasta ahora son: ARX, CDKL5, STXBP1, SLC25A22 y SPTAN1<sup>31</sup>.

### 2.18.5 Síndrome de Dravet

Síndrome de Dravet o también conocido como Epilepsia mioclónica Severa de la infancia, es una patología del desarrollo, de origen genético con inicio en el primer año de vida del lactante, sin embargo, es a los dos años de edad que los síntomas empezaran a presentarse como son retraso en el desarrollo cognitivo, problemas en aprendizaje, coordinación y conducta, dicho síndrome afecta las subunidades conectadas con canales de sodio dependientes de voltaje, esto provoca que las crisis sean leves o graves <sup>32</sup>.

### 2.18.6 Encefalopatía epiléptica infantil temprana

Este síndrome es uno de los más comunes y severos, ya que sus CE son tónicas con espasmos obteniendo un retraso cognitivo, en muchas ocasiones este síndrome tiende a mal diagnosticarse con el síndrome de encefalopatía mioclónica temprana, esto debido a la presencia de signos similares, por el contrario, el nivel de afectación al paciente es mayor severo en el primer síndrome ya que esta patología es incurable y dificultosa de tratar una vez hecho su correcto diagnóstico <sup>33</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de Síndromes Epilépticos o Encefalopatías de Origen genético**

<b>Genes</b>	<b>Síndrome</b>	<b>Fenotipo</b>	<b>Sexo más afectado</b>
SCN1A, SCN9A, SCN2A, GABRA1, STXBP1, HCN1, CHD2	Síndrome de Dravet	Convulsiones febriles, afebriles frecuentes y regresión cognitiva	Ambos
STXBP, +CDKL5	Encefalopatía epiléptica temprana	Convulsiones febriles, síntomas autistas	Principalmente niñas

KCNQ2, ARX, STXBP1, CDKL5, SCN2A SCN3A	Síndrome de Otahara	Espasmos infantiles, convulsiones con secuencia hipermetría-tónica- espasmos	Ambos
ARX, CDKL5, STXBP1, SLC25A22 SPTAN1	Síndrome de West	Espasmos y regresión del desarrollo mental y físico	Principalmente niños
KCNQ2, KCNQ3	Neonatal Genética	Pataleo, chupeteo, movimiento involuntario del musculo	Ambos
++SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Hipoglucorraquia, microcefalia, convulsiones, crisis de ausencia tempranas y ausencias mioclónicas	Ambos

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>33</sup>.

### 2.19 Pacientes pediátricos con epilepsia

Los infantes son una de las poblaciones con mayor incidencia en padecer epilepsia donde de cada 38 de 100,000 niños por año son diagnosticados. Se debe de tener en claro que esta patología es una condición neurológica con gran variedad de estados epilépticos o diferentes etiologías esto significa que, según edad, sexo, zona de residencia, afectación genética y economía la incidencia podría ser mayor según el país <sup>34</sup>.

Muchos de los estudios realizados coinciden en que el signo más común en los EE en niños son los episodios convulsivos tónico-clínicos generalizados, gracias a la

tecnología médica hoy en día dentro de los abordajes terapéuticos el EEG aporta información provechosa para establecer el origen y foco donde ocurren las crisis lo cual es de gran importancia para el diagnóstico y futuro tratamiento farmacológico <sup>34</sup>.

## **2.20 Tratamiento Terapéutico**

Un tratamiento terapéutico es todos aquellos métodos empleados para curar o mejorar la salud del paciente enfermo. Para asegurar que se disminuye el riesgo o efectos de una enfermedad debemos de garantizar que dichos pacientes cumplan con los términos de un tratamiento terapéutico para que obtenga mejores resultados, los pacientes deben de cumplir con un grado de comportamiento, consumir constantemente todos los medicamentos recetados, seguir un régimen alimentario y físico recomendado para la optimización de la salud y ejecutar todos aquellos cambios y recomendaciones dadas por el personal de salud <sup>35</sup>.

Esto para garantizar un buen cumplimiento de la toma, método de administración y adherencia a los tratamientos con esto se refleja una buena comunicación entre médico-paciente ya que se observa una buena conducta activa por parte del paciente para la mejoría de su patología.

## **2.21 Terapia de primera línea**

La terapia de primera línea es conocida como el primer tratamiento que va a regir desde la valoración de una enfermedad, los tratamientos de primera línea forman parte de un criterio estándar para aplicarse en el inicio del tratamiento ya que este se considera el mejor para pacientes que están comenzando el tratamiento <sup>36</sup>.

El objetivo principal del tratamiento para la epilepsia siempre será disminuir las crisis o convulsiones epilépticas, por lo tanto, en pacientes que han sido previamente diagnosticados e inician un tratamiento se recomienda un esquema de monoterapia. Esto para reducir casos de toxicidad, efectos adversos, interacciones farmacológicas y mejorar adherencia terapéutica <sup>36</sup>.

Es importante recordar que, para la terapia de primera línea de la epilepsia tanto para niños como para adultos recientemente diagnosticada, se irán evaluando sucesivamente los casos de crisis del paciente, ya que en caso de ser necesario se

aumentarán las dosis del medicamento progresivamente hasta que desaparezcan los ataques o efectos adversos. Sin embargo, al no mostrarse mejoría en el paciente se trasladaría a un poli terapia o el siguiente escalón del esquema continuando con otro fármaco para evaluar la reacción <sup>36</sup>.

## 2.22 **Terapia de segunda línea**

Al hablar de una estrategia de tratamiento para la elección de fármacos en una patología específica se sigue un esquema o guía de tratamiento predeterminado para ayudar al personal de salud a otorgar la mejor opción posible. Por lo tanto, se tiene la terapia farmacológica de primera línea que como se menciona anteriormente debido a sus efectos comprobados será la primera opción para tratar al paciente. Seguidamente si dicho fármaco presenta efectos secundarios indeseados y no mejoría en los síntomas de la enfermedad, se pasará al siguiente escalón de estrategia farmacología conocida como terapia de segunda línea.

La estrategia de tratamiento debe ser actualizadas constantemente ya que están dependen de la adecuada información farmacológica y farmacocinética encontrada de los fármacos elegidos conforme pasa el tiempo. Ya que para otorgar el mejor esquema depende de múltiples componentes como los son: perfil de cuadro convulsivo o tipo de CE, perfil del fármaco en donde se tiene en cuenta la vida media de eliminación, toxicidad, dosis adecuadas, interacciones farmacológicas y ADME, perfil del paciente en donde se debe conocer las comorbilidades, estilo de vida del paciente, estado económico, consumo de fármacos comitantes <sup>37</sup>.

En caso de recurrir a terapias de segunda línea debido al mal funcionamiento del fármaco de primera opción. Se debe de tomar en cuenta la reevaluación el perfil del paciente, esto para verificar si se identificó correctamente el tipo de epilepsia y su estado de CE. Se debe señalar que la terapia debe de iniciarse como monoterapia con aquel fármaco elegido en el esquema tradicional, en caso de no presentar mejoría se realiza un aumento progresivo en las dosis del tratamiento siempre y cuando estas sean toleradas por el paciente hasta lograr un control del cuadro epiléptico. Es de suma importancia incluir monitorización farmacológica para garantizar el correcto uso y administración del medicamento y que no estén ocurriendo cambios en fármaco debido a la genética del

paciente. No obstante, si no se logra controlar la CE con monoterapia se agregará un segundo fármaco de elección con dosis progresivas hasta intentar lograr el efecto farmacológico deseado <sup>37</sup>.

Es necesario el conocimiento conjunto del médico y farmacéutico para conseguir un avance en la mejoría de la patología. Esto debido a el perfil del paciente y el perfil del fármaco cuales están en constante cambio debido al crecimiento del paciente. Sin embargo, aquellos pacientes que presenten un aumento en las CE a pesar del uso de mono y dúo terapias se debe de considerar un tratamiento para epilepsia resiste a tratamiento la cual trata de evaluaciones quirúrgicas <sup>37</sup>.

**Tabla 2. Clasificación del Esquema de Tratamiento Farmacológico para la Epilepsia**

Tipos de Crisis	Fármaco de elección		
	Primera Línea	Segunda Línea	Tercera Línea
Focal	LTG, TPM, LEV,	CBZ, PGB, ZNS, LCM	PHT, OXC
Generalizada	VPA, LEV, TPM, LTG, ESM		
Status Epilépticos	CZP, DZP, LZP, PB		
CBZ: carbamazepina, CZP: clonazepam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, VPA: ácido valproico, LEV: levetiracetam, ZNS: zonisamida, GBP: gabapentina, PB: fenobarbital, TPM: topiramato, PHT: fenitoína, PGB: pregabalina, LCM: lacosamina, ESM: etosuximida, DZP: diazepam, LZP: Lorazepam			

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>36</sup> y <sup>37</sup>

## 2.23 Información farmacológica del tratamiento antiepiléptico

### 2.23.1 Clasificación del Mecanismo de acción

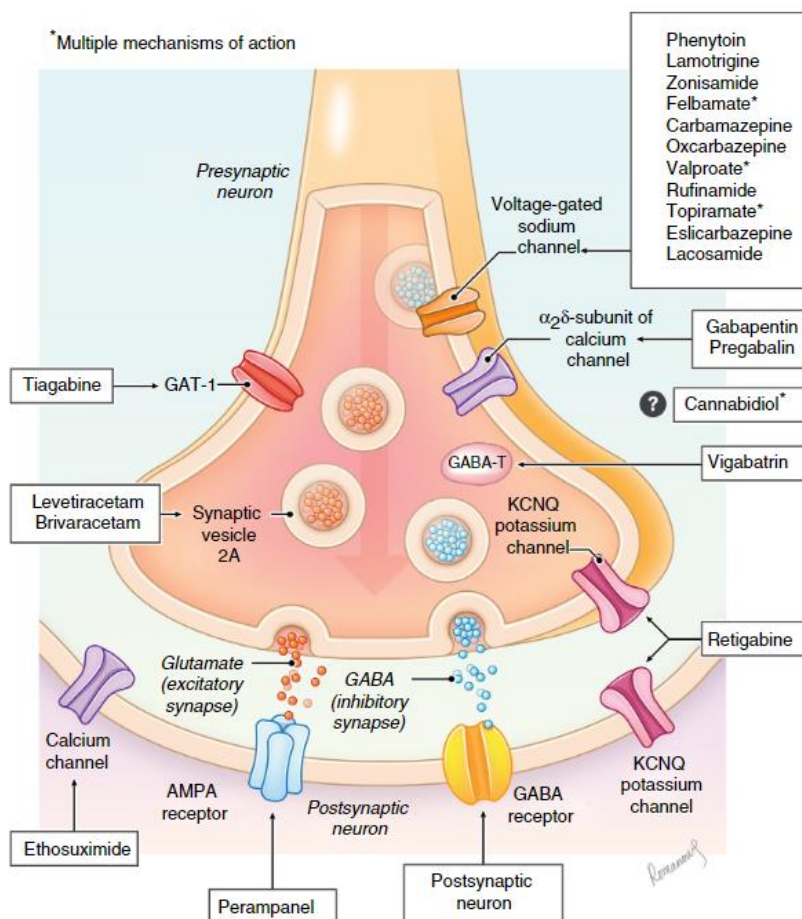
En la clasificación de los fármacos antiepilépticos (FAEs) se obtiene según la neurología de sus moléculas o su funcionamiento en la sinapsis. Estos fármacos fueron creados para controlar o disminuir las CE, aunque en la actualidad también son utilizados

en tratamientos secundarios como en casos de dolor neuropático, desordenes de ánimo, migrañas, síndrome de estrés postraumático y temblores en extremidades. Esto debido a que los FAEs por su acción en SNC potencian el tratamiento específico de la enfermedad. Esto desprende por el motivo de que los FAEs van dirigidos a generar la acción terapéutica en diferentes moléculas dianas por lo que van guiados a diferentes neurotransmisores <sup>38</sup>.

La finalidad de estos tratamientos es modificar la acción original del neurotransmisor o enzima para así crear propiedades en donde las descargas neuronales aumenten su excitabilidad, inhiban el proceso o regulen su capacidad de respuesta. Esto será necesario según las necesidades o características que presenten los CE o tipo de epilepsia. De acuerdo a lo anterior se pueden categorizar los FAEs conforme a la modulación de canales iónicos voltaje-dependientes en donde encontramos un incremento en la inhibición sináptica y una inhibición de la excitación sináptica de canales iónicos dependientes de voltaje incluyendo canales de sodio, calcio y potasio. Sin embargo, otros fármacos estimulan las acciones de las CE actuando en receptores inhibitorios de GABA A o en la atenuación de Glutamato por lo cual también entrarían en la clasificación <sup>38</sup>.

La modulación de canales iónicos dependientes de voltaje es crucial en los mecanismos de las dianas moleculares debido al efecto en el cual liberan los neurotransmisores necesarios para crear la función terapéutica deseada. Los FAEs tienen como objetivo inhibir las descargas epilépticas para ayudar en la sincronización y propagación de las CE ya sea en sitios locales, generalizados o remotos <sup>38</sup>.

**Figura 6. Mecanismo de acción de fármacos antiepilépticos.**



Fuente: imagen tomada de Nuevas drogas antiepilépticas en pediatría <sup>39</sup>.

## 2.23.2 Dianas Moleculares

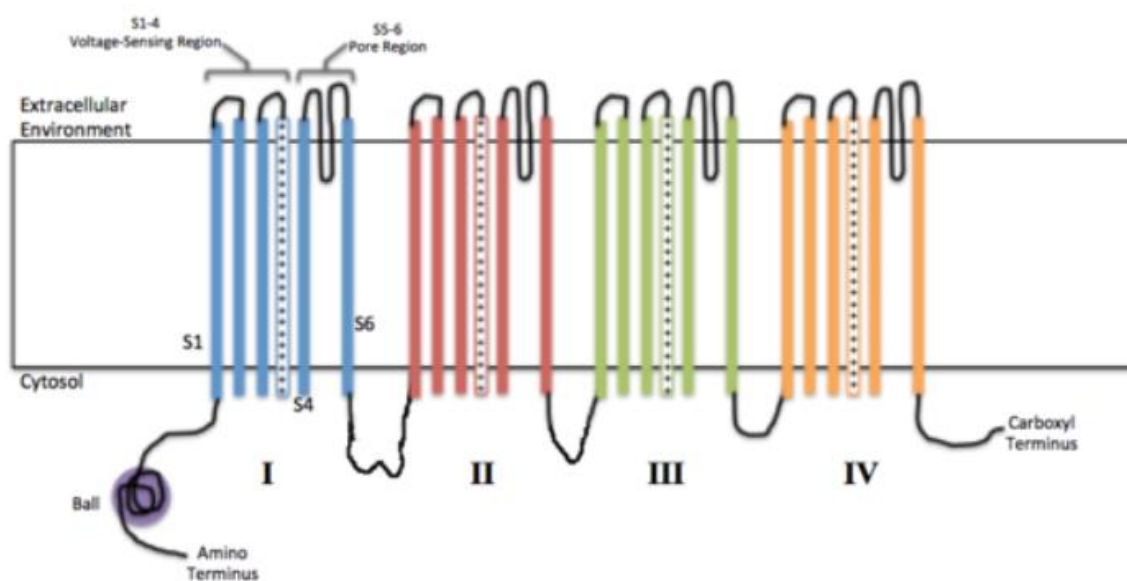
### 2.23.2.1 Inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje

Los canales de sodio son responsables de la despolarización de la membrana nerviosa en el proceso de un potencial de acción activado. Así mismo estos canales son utilizados para llevar a cabo acciones a través de toda la superficie neuronal. Dichos canales están formados por una única proteína dividida en cuatro partes iguales cada una consta de seis segmentos yendo de S1-S6 <sup>40</sup>.

Se observa que estos segmentos pertenecen a la subunidad de proteínas  $\alpha$  en la cual porciones específicas tiene tareas designadas como S4 actúa como sensor de voltaje ya que en esta porción la cantidad de aminoácidos cargados es elevada, S5 y S6 contienen los

residuos que recubren los poros del canal. Además, la subunidad  $\alpha$  de proteínas tiene nueve genes característicos expresados a nivel cerebral los cuales son el punto de acción para algunos FAEs en los cuales se muestran SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN5A y SCN8A <sup>41</sup>.

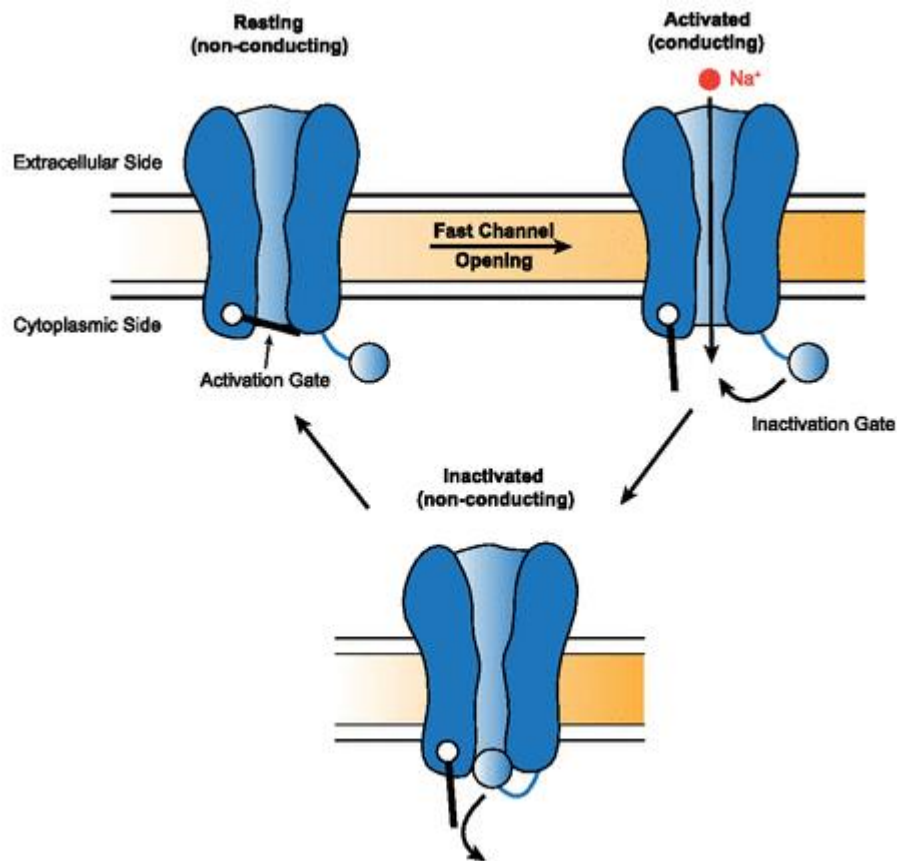
**Figura 7. Diagrama esquemático de la estructura molecular de la subunidad  $\alpha$  de canales de sodio dependientes de voltaje.**



Fuente: imagen tomada de Biología Celular Molecular <sup>42</sup>.

Cabe destacar que los canales de sodio dependientes de voltaje están presentes en tres estados básicos. Cuando los potenciales de acción neuronal del paciente están hiperpolarizados, si el canal se encuentra en un estado de reposo excesivo y cuando se despolariza el canal. Esto conlleva a un estado abierto permeable del canal implicando un cúmulo de neuronas o material pasando constantemente. Como se menciona anteriormente si el canal permanece cerrado o abierto lleva a un tránsito excesivo neuronal por lo tanto el canal de sodio tiene un estado de inactivación el cual permite que el canal este en constante movimiento cerrando o abriendo el paso según los potenciales de acción necesarios <sup>41</sup>.

**Figura 8. Estados de transición de los canales de sodio dependientes de voltaje.**



Fuente: imagen tomada de Papel de los canales de sodio activados por voltaje en el mecanismo de la inconsciencia <sup>43</sup>.

### 2.23.2.2 *Inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje*

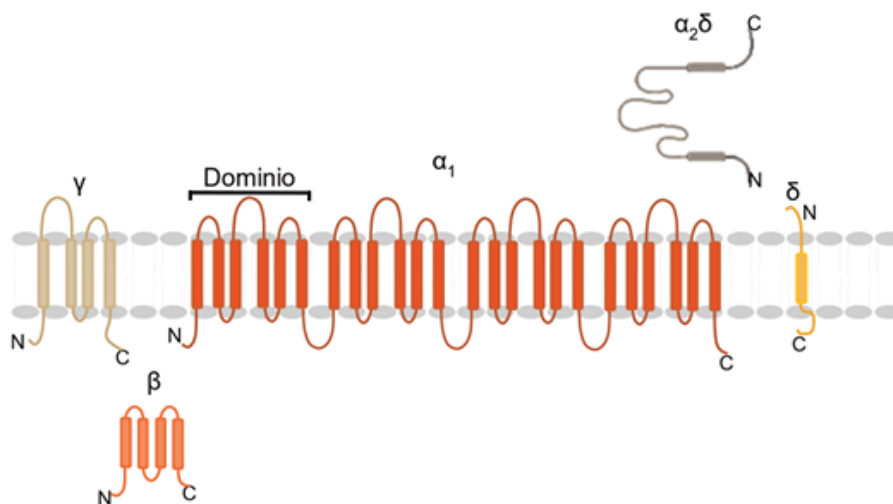
La entrada más importante de los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) son aquellas células que se encuentran en un estado de excitabilidad, estas células puede ser neuronas, células musculares o glándulas neuroendocrinas. Cuando estas células excitadas llegan al canal de  $\text{Ca}^{2+}$  este se abre permitiendo el flujo selectivo de moléculas que tengan en su centro iones  $\text{Ca}^{2+}$ . A forma de dar inicio a una variedad de procesos entre los cuales se observa la secreción de neurotransmisores, expresión genética, modulación de células excitadas y crecimiento de neuritas. De este modo los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  son primordiales debido a que a son el enlace entre las señales eléctricas y la respuesta intracelular que se produce <sup>44</sup>.

Dentro de los canales de calcio se encuentran seis tipos funcionales reconocidos como T, L, N, P, Q y R estas subunidades del canal se clasifican según el rango de voltaje

necesario para la activación del canal. En la actualidad únicamente el canal T requiere de un voltaje bajo ya que no requiere grandes cantidades de despolarización. Existen evidencias en las cuales los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  desempeñan un papel importante en la epilepsia. Debido a que concentraciones pequeñas de calcio libre desencadena hiperexcitabilidad en el tejido cerebral. En base a ese descubrimiento se localizó las regiones del hipocampo en donde la magnitud de la disminución de calcio causaba mayor afectación para la enfermedad estas capas de corteza son la CA1 y CA3 <sup>44</sup>.

Por lo tanto, se estima que las concentraciones altas de calcio atribuyen a respuestas postsinápticas en somas y dendritas en periodos de excitación excesivas que llevan a una activación de la epilepsia o de CE ya que la acumulación de calcio llevara a cambios en la expresión genética a largo plazo <sup>44</sup>.

**Figura 9. Diagrama estructural de canales de calcio dependientes de voltaje.**



Fuente: imagen tomada de Canales de calcio como blanco de interés farmacológico <sup>45</sup>.

### 2.23.2.3 *Potenciación de canales de potasio dependientes de voltaje*

Es necesario mencionar que los canales de potasio tienen una estructura similar a los canales de sodio y calcio ya que los tres pertenecen a la subunidad  $\alpha$  dependiente de voltaje. Sin embargo, el canal de potasio son determinantes críticos sobre el tiempo de

excitabilidad de la neurona por lo cual son responsables de la repolarización de la membrana una vez se haya producido el potencial de acción. Lo cual los lleva a regular el equilibrio entre la entrada y salida de cada neurona individual <sup>46</sup>.

Los canales de potasio presentan una subclasificación de 12 familias que van de KV1 a KV12. Estos son canales individuales organizados alrededor del poro central de la neurona con iones de potasio y normalmente entran en configuraciones de dos más dos. En base a esta información se conoce la función principal de algunas familias importantes como KV4 la cual realiza la activación e inactivación rápida del canal cuando ocurre una despolarización en la neurona. Así mismo KV1 a KV3 se encargan de la repolarización de la membrana tras un disparo de potencial de acción. De igual forma KV7 tiene un rol importante en el canal ya que es la familia responsable de la corriente M esta determina el umbral y el ritmo en el cual se dispara el potencial de la neurona generando una respuesta <sup>46</sup>.

Algunas mutaciones genéticas se ven ligadas a la alteración de la familia KV7 en donde los genes KCNQ se verán afectados. Por lo cual los canales de potasio se ven asociados a síndromes en el SNC como la epilepsia y otros desórdenes mentales caracterizados por un aumento en la excitabilidad de neuronas. En lo que respecta a la disfunción de los canales de potasio cada mutación genética tendrá un gen alterado según su asociación neuronal y la etapa en la cual se encuentre el paciente. Por lo tanto, al considerar únicamente la patología de la epilepsia se tendrá que en neonatos el gen KCNQ2/3 estará involucrado CE, KCNA1 conocido como el gen agitador del canal de potasio está relacionado con un alto porcentaje de aparición de convulsiones tónico-clónicas y el fenotipo de pierna temblorosa. En caso de epilepsia focal presente en lóbulo temporal en donde el estado epiléptico disminuye los niveles de proteína esta CE se ve relacionada al daño en el gen KCND2 producido por un cambio en la familia KV4 <sup>47</sup>.

#### **2.23.2.4 Modulación alostérica de los receptores GABA A**

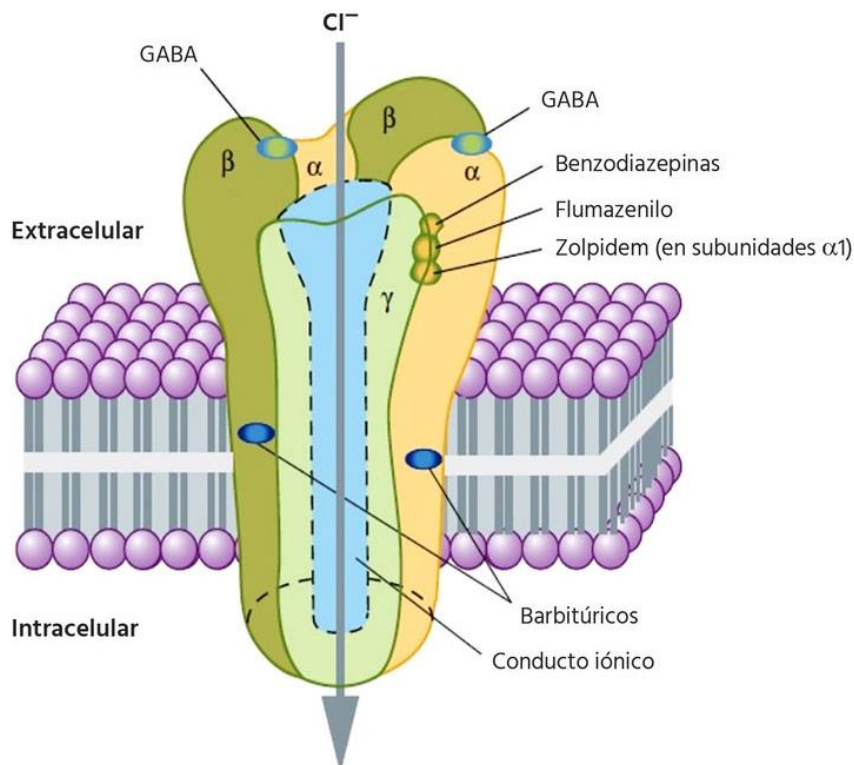
Los receptores GABA tienen una gran importancia en la función cerebral debido a su farmacología, estructura y acción farmacológica. También debido a su unión con neurotransmisores al inducir la apertura de canales iones cloruro, estos forman parte de los receptores canales iónicos activados por ligando (LGIC) de acción rápida. Esto provoca que según el fármaco o molécula que este cerca del receptor este se abrirá o cerrará según el

caso. Aunque familias de fármacos como los barbitúricos en grandes concentraciones abrirán el canal <sup>48</sup>.

Por otro lado, los GABA A están constituidos de 19 genes categorizados según su grado de secuencia  $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\rho$ 1-3,  $\delta$ ,  $\pi$ ,  $\epsilon$ , y  $\theta$  cada uno de estos genes normalmente son constituidos por dos copias de cada unidad y 1 copia de la unidad  $\gamma$ . No obstante, la cantidad de genes que estén presentes en la familia GABA dependerá de la edad, sexo y ubicación cerebral que tenga el paciente. Debe señalarse que los receptes participan en la inhibición post y presináptica <sup>48</sup>.

Estos receptores se organizan según sus tres sitios de funcionamiento de acuerdo con los principales fármacos en lo cual se conforma por el sitio GABA agonista/antagonista en el dominio extracelular (ECD), sitio de picrotoxina bloqueadora del canal conocido también como modular alostérico negativo (NAM), dominio transmembrana (TMD) y sitios de benzodiazepinas o modulador alostérico positivo (PAM) <sup>48</sup>.

**Figura 10. Figura de sitios unión de los ligandos del receptor GABA A.**



Fuente: imagen tomada de Farmacología básica y clínica <sup>49</sup>.

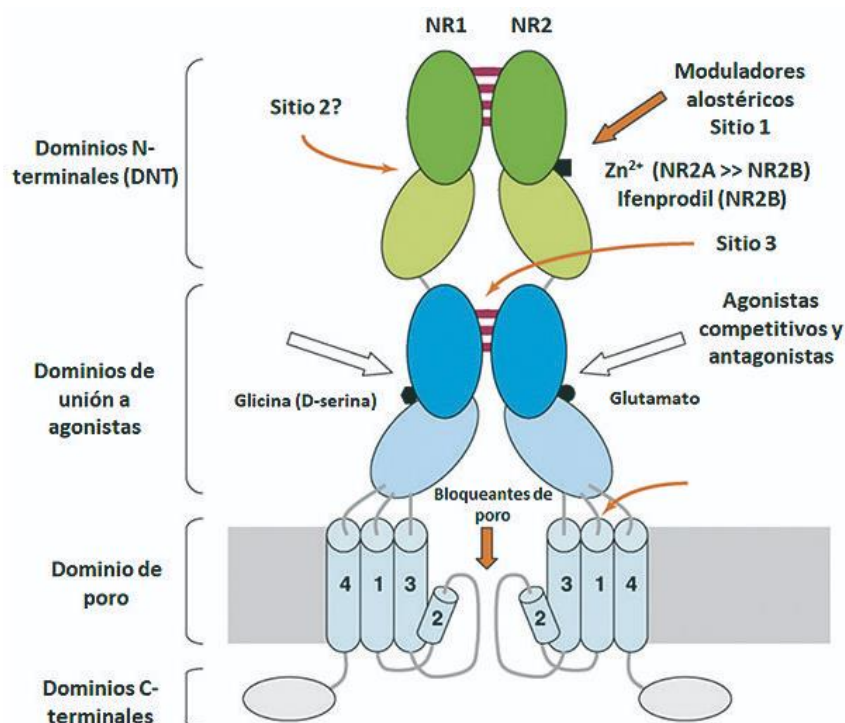
#### **2.23.2.5 *Atenuación del canal de sodio del receptor Glutamatérgico***

Se conoce a estos receptores como AMPA ya que están asociados a canales no dependientes de voltaje. Existen diferentes subunidades de receptores AMPA provenientes de combinaciones de unidades peptídicas que le darán forma al poro del canal permitiéndole una selectividad determinada por aminoácidos. Cuando se presentan cambios en las estructuras glutamatérgicas se pierde la selectividad causando un aumento en la excitabilidad neuronal. Estos receptores se ven regulados genéticamente por los genes GRIA2 y el GRIA3 se puede relacionar las patologías como el síndrome de Lowe y la encefalitis de Rasmussen debido a mutaciones en dichas porciones genéticas <sup>50</sup>.

Es de suma importancia reconocer los canales glutamatérgicos debido a la cercana acción de los fármacos antiepilépticos y los mecanismos de acción del receptor en el SNC. A causa de que los AMPA realizan funciones de disminución de neurotransmisión excitatoria y aumento de actividad GABA. Así mismo existen cinco subunidades relevantes debido a la afinidad que presentan por el SNC y la capacidad del receptor para regular el paso de calcio influenciando en la excitabilidad de la neurona estas son GluR5, GluR6, GluR, KA1 y KA2 <sup>50</sup>.

Los receptores del canal glutamatérgico son importantes en la patología gracias a su conexión con las epileptogénesis y la propagación de descargas eléctricas en el cerebro. Por lo tanto, una de las estrategias actuales en los tratamientos de FAEs es antagonizar competitivamente el sitio del canal glutamatérgico, aunque se observan gran cantidad de efectos adversos se muestra un control en las CE <sup>50</sup>.

**Figura 11. Estructura de los receptores AMPA.**



Fuente: imagen tomada de Receptores NMDA fundamentos e implicaciones <sup>51</sup>.

### 2.23.3 Volumen de Distribución

Al consumir un fármaco sin importar la vía de administración del mismo, una vez se alcanza el torrente sanguíneo se distribuirá por todo nuestro cuerpo alzando un equilibrio. Una mayor cantidad de volumen distribuido en el organismo creara un riesgo de acumulación de la sustancia en lugares. Así mismo sabemos que si el Vd (volumen de distribución) está entre los valores de 0.05 l/kg (5% del volumen corporal) el fármaco estará presente en compartimiento vasculares, si es 0.15 l/kg está en compartimiento extravascular y si el fármaco contiene valores de 0.5 l/kg está distribuido en toda el agua corporal <sup>52</sup>.

Esto significa que, dependiendo de los valores de distribución en el cuerpo del paciente, el fármaco se podrá ver afectado o beneficiado según dichos valores de volumen de distribución. Dando así resultados en los cuales se pierda sustancia del principio activo debido a la adición hacia otros tejidos innecesarios y así disminuyendo la cantidad de

efecto terapéutico deseado. Por lo contrario, a un Vd deseado en donde se garantizaría una buena distribución en de los tejidos por lo tanto es de gran importancia conocer dichos para los fármacos antiepilépticos.

**Tabla 3. Valores de volumen de distribución de fármacos de tratamiento para la epilepsia según el tratamiento farmacológico de las epilepsias**

<b>Fármaco</b>	<b>Valor de Vd (volumen de distribución)</b>
CBZ	0.8 -2
CZP	3.0
LTG	1.0
OXC	4.9
VPA	0.16
LEV	0.5-0.7
ZNS	1.1-1.7
GBP	0.65-1.4
PB	0.55
TPM	0.65
PHT	0.75

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>52</sup>.

#### **2.23.4 Unión a proteínas plasmáticas**

Los fármacos usados para tratar la epilepsia se unen a cierta cantidad de proteínas plasmáticas, solo la fracción libre del fármaco que está en cuerpo sea capaz de realizar la función farmacológica porque podrá atravesar la barrera hematoencefálica para así crear la acción antiepiléptica deseada en el paciente. En base a esto se entiende que si una gran porción de las moléculas del fármaco se une a proteínas plasmáticas crea una de los mecanismos de interacciones farmacológicas más comunes <sup>52</sup>.

El PHT y el VPA son dos de los fármacos con más porcentaje de unión a proteínas con valores del 90% esto da grandes posibilidades de signos de intoxicación medicamentosa en los pacientes ya que gran parte del fármaco no está siendo procesada.

Por lo contrario, en fármacos antiepilépticos con porcentajes bajos de unión a proteínas llevara una ventaja significativa sobre los demás.

### 2.23.5 Dosis en pacientes pediátricos

**Tabla 4. Dosis indicadas para tratamiento de epilepsia en pacientes con edades pediátricas**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis Inicial (mg/kg/día)</b>	<b>Dosis de Mantenimiento</b>	<b>Dosis Diaria</b>
CBZ	5-10 mg/kg/día	15-30 mg/kg/día	Tres veces
CZP	0.25 mg/kg/día	1 mg/kg/día	Dos o tres veces
LTG	0.5 mg/kg/día	2-10 mg/kg/día	Dos veces
OXC	5-10 mg/kg/día	20-30 mg/kg/día	Una o dos veces
VPA	10-15 mg/kg/día	15-60 mg/kg/día	Dos o tres veces
LEV	10 mg/kg/día	40-60 mg/día	Dos veces
GBP	10-15 mg/kg/día	30-100 mg/kg/día	Dos o tres veces
PB	5 mg/kg/día	Igual	Una o dos veces
TPM	0.5 -1.0 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Una o dos veces
PHT	4.5 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Dos o tres veces
ZNS	1 mg/kg/día	20-55 kg: 6-8 mg/kg/d >55 kg: 300-500 mg/día	Una vez al día
PGB	3,5 mg/kg/día	Se puede incrementar hasta 14 mg/kg/día	Tres veces día
LCM	2 mg/kg/día	Aumentar 2 mg/kg/semana	Según sea necesario
ESM	<6años 15 mg/kg/día > 6 años: dosis de inicio 500 mg/día	<6años: hasta 15-40 mg/kg/día > 6 años: 20-40 mg/kg/día	Dos veces al día

DZP	Lactante y niño: 0,1-0,3 mg/kg/ dosis	5 mg/min en 10-15 kg	Max 10 mg/dosis, se puede repetir en 5-10 min
LZP	Neonatos 0,05-0,1 mg/kg/dosis IV Niños 0,1 mg/kg/dosis	1- 2mg/min	se puede repetir en 5- 5- 10 min

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>53</sup>.

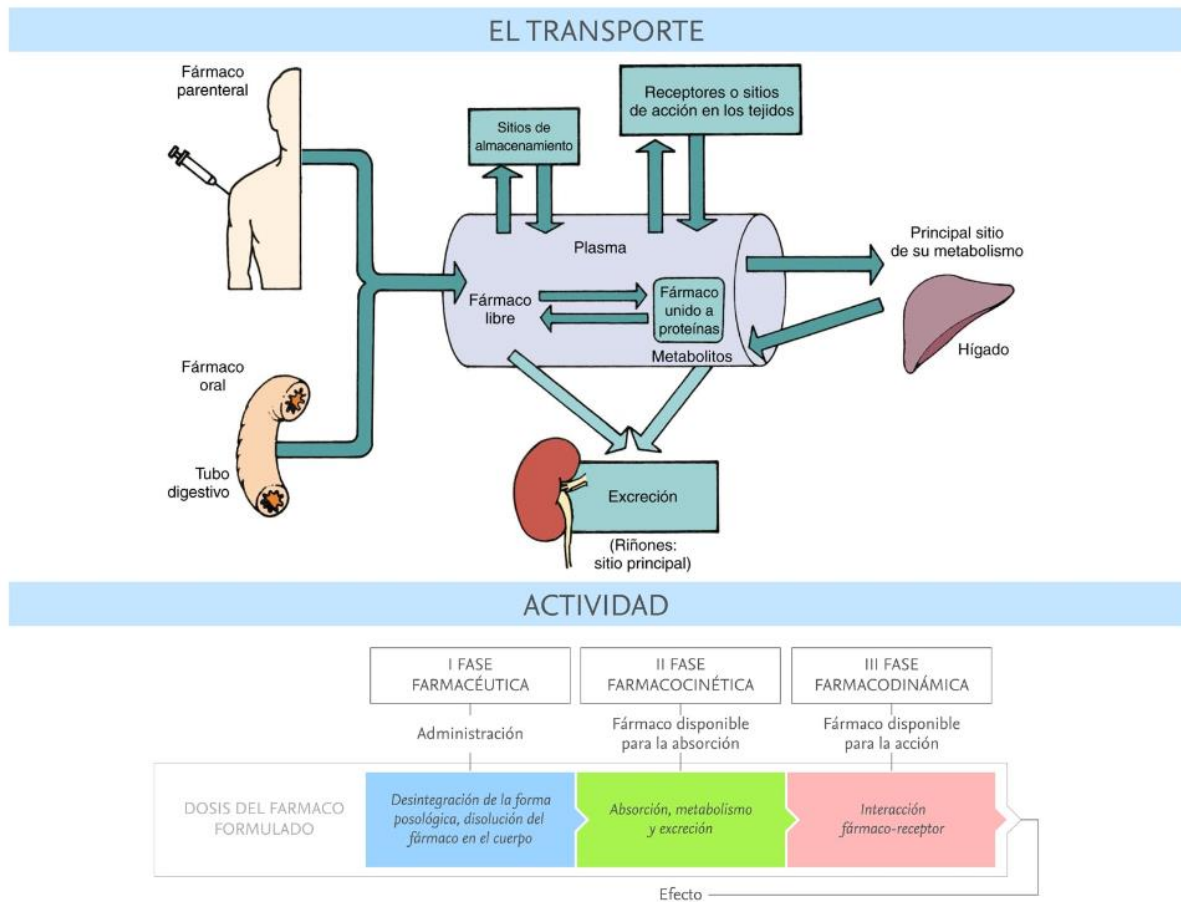
## 2.23.6 Metabolismo y Farmacocinética

### 2.23.6.1 Metabolismo

Toda sustancia química que afecta los procesos fisiológicos de un ser humano es definida como fármaco. Una de las ramas que estudia la ciencia del funcionamiento de los fármacos es la farmacología. El conocimiento de la farmacología nos permite comprender como afectan los medicamentos a los seres humanos dentro de nuestros organismos para así poder realizar su efecto farmacológico deseado. En la metabolización de los fármacos se verán involucrados diversos transportes farmacocinéticos para desempeñar una actividad farmacodinámica estos transportes son conocidos como LADME <sup>54</sup>.

En la figura número 12 se demuestra el transporta de un fármaco por medio del torrente sanguíneo hacia su sitio de acción.

**Figura 12. Transporte de un fármaco en nuestro cuerpo**



Fuente: imagen tomada de El viaje de un fármaco en nuestro cuerpo <sup>54</sup>.

## 2.23.6.2 Metabolismo y farmacocinética del cada fármaco estudiado

### 2.23.6.2.1 Carbamazepina

La carbamazepina es principalmente metabolizada vía hepática por medio de la conversión de un metabolito activo conocido como 10, 11- epóxido donde previamente este por medio de la glucoronidación se inactiva afectando el sistema de la familia CP450. De esto desprende que haya cambios en otras subfamilias de los citocromos afectando ya sea de manera leve, moderada o severa el metabolismo del fármaco o de otros compuestos que se estén consumiendo en conjunto con este medicamento. Algunos de los sustratos que se ven alterados son CYP2C8 (leve), CYP3A4 (severa) estos inducirían también la acción

farmacológica de BCRP/ ABCG2, CYP1A2 (leve), CYP2B6 (moderado), CYP2C9 (leve), OATP1B1 y por último la glucoproteína P/ABCB1, UGT1A1 <sup>55</sup>.

En el caso de la farmacocinética el proceso ADME de la carbamazepina se obtiene que la absorción es lenta pero principalmente en sistema gastrointestinal, una distribución del fármaco en neonatos de  $1.52 \pm 0.5$  L/kg y niños de  $1.94 \pm 0.8$  L/kg. Es necesario resaltar que dicho fármaco se une de un 75% a 90% a glicoproteínas no específicas como la albumina y el ácido alfa 1 afectando la cantidad de fármaco distribuido. Así mismo se observa que los varones tienden a procesar la dosis de carbamazepina más rápidamente que las mujeres por lo tanto se requieran de mayor dosis. Además, el tiempo en el que el medicamento hace efecto aun es desconocido y su biodisponibilidad es de un 75% a 89%, eliminándose casi completamente por orina <sup>56</sup>.

### **2.23.6.3      *Ácido Valproico***

Las asignaciones sobre los sustratos relacionados en el metabolismo del valproato o ácido valproico son < 5% de afectación vía renal, aunque está varía según la posible interacción que haya farmacológicamente. Aquellos sustratos alterados por en la familia de citocromos son el CYP2A6 (menor), CYP2B6 (menor), CYP2C19 (menor), CYP2C9 (menor) y por último el CYP2E1 (menor). Al mismo tiempo habrá un movimiento del 30% - 50% vía glucoronidación y un 40% vía oxidación mitocondrial esto según el metabolismo realizado a nivel hepático <sup>57</sup>.

En relación con el funcionamiento del fármaco se observa como la farmacocinética del mismo tiene un aspecto importante. En donde se observa una distribución del 10% a nivel del LCR (líquido cefalorraquídeo) y en bajas concentraciones a nivel plasmático. Con respecto a la cantidad de valproato libre en el organismo en neonatos hay una disminución en la unión a proteínas debido a la insuficiencia renal o hepática que sufren en esas edades. Considerando que los niveles libres de ácido valproico son altos la biodisponibilidad será prolongada ente 90% vía IV (intravenosa) y 89% con respecto a liberación retardada, tomando en cuenta que en pacientes pediátricos de 10 a 17 años la administración será de una vez al día <sup>58</sup>.

Ahora bien, si la administración es diaria la vida media de eliminación será mayor en neonatos. Por lo tanto, se encuentran valores de tiempos de 30 a 60 horas en recién

nacidos, primera semana de vida 40 a 45 horas, neonatos con < 10 días tendrán una eliminación de 10 a 67 horas. En caso de niños >2 meses dentro de 7 a 13 horas, niños de 2 a 14 años se eliminará el fármaco en un intervalo de 3,5 a 20 horas <sup>58</sup>.

#### **2.23.6.4 Gabapentina**

De acuerdo con los datos actuales sobre la farmacocinética de la gabapentina estos no han sido actualizados actualmente por lo que su uso en edades vulnerables como lo es la etapa pediátrica genera preocupación. Esto debido a que no se contiene la información necesaria la información para un uso seguro, eficaz y racional de la GBP. Por esta razón las escasas referencias sobre la GBP son: el fármaco se absorbe de manera gastrointestinal debido al sistema L de transporte de aminoácidos, con el sustrato de OCT2 su biodisponibilidad será dependiente de la dosis administrada, unión de < 3% a proteínas y con una vida media de eliminación independiente de la dosis con VO (vía oral) de 5 a 9 horas <sup>59</sup>.

En el caso de la eficacia de la GBP estudios señalan que una dosis oral por día no muestra mejorías significativas en la salud del paciente. En cambio, se observa la aparición de efectos adversos como lo son mareos, vomito y aumento de la creatinina <sup>60</sup>.

#### **2.23.6.5 Clonazepam**

La farmacocinética del clonazepam es estudiada según la edad del paciente, en este caso los infantes tendrán una indicación específica según la duración del fármaco en la cual será de 9 a 12 horas mediante una absorción rápida y completa. Así mismo con una distribución en niños de 1.5 a 3 L/kg, esta distribución se verá afectada debido a la alta unión a proteínas que posee el fármaco con un 85% de unión por lo que hará que el fármaco se transfiera a lugares inespecíficos del cuerpo. Por otra parte, la biodisponibilidad del clonazepam será de un 90% eliminándose por vía renal en un promedio de 22 a 81 horas en neonatos y niños de 22 a 33 horas <sup>61</sup>.

En cuanto al metabolismo del CZP este es exclusivamente hepático con la participación del ácido glucurónico y sulfato. Esta conjugación provoca una nitroreducción en el 7-aminoclonazepam en donde sus metabolitos se ven alterados por la enzima CYP3A4. Al tomar en cuenta la metabolización del CZP debido a su isoenzima este presenta variaciones con altas diferencias en cuanto a la relación concentración-plasma para cada paciente. Esto se observa según la eficacia en rangos de concentración en plasma

donde niños con ausencia de ataques o CE no recurrentes se presenta una eficacia en plasma de 13 – 72 µg/L, en el caso de neonatos con convulsiones o CE recurrentes habrá concentraciones de eficacia en plasma de 28-117 µg/L <sup>62</sup>.

#### **2.23.6.6            *Levetiracetam***

El Levetiracetam muestra en los cuales la absorción por vía oral es rápida y prácticamente completa, no obstante, la combinación de la medicación en conjunto con alimentación se observa una disminución del 20% en concentraciones máximas. Esto provoca un retraso en la liberación de 1.5 horas, así mismo el consumo de comidas altas en grasas y calorías sobre todo en el desayuno causa una demora de liberación del levetiracetam de 2 horas. En el caso de la distribución será al valor total de agua en el organismo y con un 10% a unión de proteínas <sup>63</sup>.

La biodisponibilidad del medicamento este tendrá un 100% en tabletas, solución o inyectable IV (intravenoso). Con respecto a la vida media de eliminación se debe de tomar en cuenta que aquellos neonatos, niños o infantes con problemas renales tendrán un valor más alto debido a la acumulación del fármaco en el organismo por una mayor cantidad de tiempo. Se deberá de hacer un ajuste de dosis del fármaco según la cantidad de días de tratamiento para evitar un daño renal debido a que su excreción es de un 66%. Como consecuencia a la eliminación renal del fármaco su metabolismo se verá afectado en donde dependerá únicamente del sustrato OAT1/3 perteneciente a la familia de CYP450 <sup>63</sup>.

En efecto el levetiracetam muestra características deseables ya que este presenta una buena eficacia y seguridad en los tratamientos antiepilépticos en los cuales no se observan efectos secundarios como apoptosis neuronal y trastornos del desarrollo sináptico. De acuerdo con distintos casos clínicos el levetiracetam muestra ser neuroprotector en el uso con neonatos en comparación con otros fármacos que podrían llegar a ser eficaces en otras edades, pero son tóxicos en niños e infantes <sup>64</sup>.

#### **2.23.6.7            *Perampanel***

En el caso de pacientes  $\geq 4$  años los datos de la farmacocinética del fármaco son similares para cada infante o niño. En este caso tenemos una absorción rápida y completa que no se ve influenciada por el consumo de alimentos si hay una separación de 1 a 3 horas de las comidas. No obstante, uno de los problemas de este medicamento es la alta unión a la

albumina y la glicoproteína en un 95 – 96%, esto provoca una alta vida de eliminación de 105 horas <sup>65</sup>.

Ahora bien, el metabolismo del Perampanel tiene una vía primaria de oxidación en la cual se ve mediado principalmente por la glucoronidación y por las enzimas CYP3A4 en mayor uso y CYP1A2, CYP2B6 en menor uso <sup>65</sup>.

#### **2.23.6.8 Fenobarbital**

El fenobarbital tendrá un tiempo de efecto según la vía de administración otorgada. En caso de VO será  $\geq 60$  minutos y en SNC IV  $\geq 15$  minutos. En el cuanto a la absorción la diferencia entre el uso del fenobarbital en adultos en comparación con niños importante ya que en adultos se tendrá una absorción rápida y completa y en infantes incompleta y atrasada. Por lo consiguiente la biodisponibilidad en neonatos y niños será de un 48,9 % con una vida media de eliminación que va desde las 3 horas hasta las 43 horas según la edad del infante. El metabolismo del fenobarbital se realiza vía oxidación hepática por medio de los sustratos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1 (menor) esta vía induce las enzimas CYP1A2, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9 (menores) CYP3A4, UGT1A1 (alto) <sup>56</sup>.

Según estudios de los efectos del fenobarbital en relación con otros antiepilépticos de primera generación. Se encuentran grandes cambios ya que los pacientes presentaban menor mejoría con el uso del fenobarbital presentando un aumento en los síntomas respecto al comportamiento y funcionamiento cognitivo. Así mismo se debe de tomar en cuenta la extensa cantidad de interacciones con otros fármacos en la cual la eficacia del fenobarbital se verá afectado o este disminuirá los efectos de los otros tratamientos. Las guías de tratamiento indican una gran importancia con respecto al tratamiento en niños ya que se observa que estos presentan mayor cantidad de problemas con la medicación inadecuada produciendo mayor cantidad de ataques <sup>66</sup>.

#### **2.23.6.9 Fenitoína**

De la misma forma la fenitoína igual que el fenobarbital al ser tratamientos de primera la línea las interacciones con otros fármacos y enzimas dentro de nuestro organismo hacen que la fenitoína disminuya o aumente sus efectos siendo así asociada a hepatotoxicidades. Por lo tanto, afectan el metabolismo del fármaco ya que este es dependiente de la dosis que se administre. Así mismo se verán influenciados los sustratos

CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 (alta afectación) e induciendo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 y las P-glicoproteínas /ABCB1, UGT1A1, UGT1A4. En este caso al ser dependiente de la dosis y la interacción que este pueda tener con otras enzimas la biodisponibilidad será variable, aunque normalmente se conoce con un 70% de biodisponibilidad VO, aunque en pediatría esta se reduce a un 25% <sup>67</sup>.

#### **2.24 Optimización de terapias**

La optimización de terapias se ha ido implementando durante muchos años aplicándose de distintas maneras para aumentar la respuesta del tratamiento creando un rápido y fuerte efecto. Con esto mejorar los tratamientos de pacientes al suministrar dosis adecuadas de fármacos en determinada población llegando al resultado farmacológico deseado sin sobrepasar riesgos tóxicos. Aunque al administrar dichas dosis no ha sido realmente sustentado por medio de estudios clínicos sobre su funcionabilidad se sabe que los estudios sobre la influencia de los factores individuales de cada paciente durante la administración de terapias tienen un gran impacto en la optimización de las mismas <sup>68</sup>.

#### **2.25 Uso de la Farmacogenética en la Optimización de terapias**

La farmacogenética se encarga del estudio de las variabilidades genéticas interindividuales sobre la respuesta de los fármacos. También se sabe que la variabilidad es la ley de la vida y no hay dos cuerpos completamente iguales por lo tanto no hay individuo que reaccione de igual manera y se espere el mismo comportamiento en la respuesta del fármaco. Estas variabilidades son clave en el funcionamiento de nuestros organismos ya que implica una respuesta distinta para cada afección ante la administración del esquema de tratamiento <sup>69</sup>.

Se observa que los cambios que reciben los fármacos debido a la variación genética presente se pueden dar por la alteración en la función determinada de proteínas y citocromos, metabolismo acelerado o lento. Pacientes que tengan mutaciones genéticas tendrán más incidencia en presentar acciones no deseadas y toxicidades ya que al tener estas variaciones provocan niveles altos de ineffectividad al fármaco lo cual lleva a desarrollar complicaciones en la vida del paciente y el tratamiento. Por lo tanto, la farmacogenética centra su estudio en la aplicación de optimización de terapias para

condicionar los diferentes polimorfismos en genes que codifiquen dianas terapéuticas en el proceso de metabolización del fármaco <sup>69</sup>.

## **2.26 Atención Farmacéutica**

Se puede definir la atención farmacéutica como la participación activa del farmacéutico en el progreso de la calidad del paciente por medio de la dispensación, indicación farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico y prevención de la enfermedad. Al realizar servicios profesionales asistenciales como farmacéuticos se contribuye a desarrollar un aumento en el nivel de salud de los ciudadanos asimismo mejorando el sistema de servicio sanitario del país. La atención farmacéutica va ligada al servicio de seguimiento terapéutico en la cual la colaboración activa, voluntaria y continua del profesional creara un progreso en el uso de los medicamentos y productos de salud para conseguir resultados positivos en el tratamiento y evitar efectos adversos indeseados <sup>70</sup>.

### **2.26.1 Seguimiento Farmacoterapéutico**

Se conoce como la práctica individualizada en la que el farmacéutico es responsable de las necesidades que pueda tener el paciente siempre y cuando estén relacionadas a los medicamentos. Al implementar esta herramienta se busca encontrar todos aquellos problemas relacionados al tratamiento que puedan estar perjudicando al paciente. Esto para crear un efecto terapéutico personalizado en el cuál la dosis, eliminación, absorción y metabolismo del fármaco estén acondicionados a las características específicas que tenga el paciente <sup>71</sup>.

El seguimiento farmacoterapéutico busca encontrar un método de provisión responsable con el propósito de alcanzar los mejores resultados posibles. Además, busca educar a la persona sobre el tratamiento que está recibiendo como método de utilización, uso, importancia y desecho adecuado. Con esto no solo se busca crear una forma continua, sistematizada y documentada sobre el tratamiento, signos, síntomas y mejoría que el paciente presente conforme pasa el tiempo, sino también crear un apoyo entre diferentes profesionales de salud con el fin de otorgarle al paciente resultados positivos y concretos que mejoren su estilo de vida <sup>71</sup>.

### 2.26.2 Adherencia Terapéutica

Parte del seguimiento terapéutico es garantizar que el paciente cumpla con las reglas y horarios indicados por el farmacéutico para la utilización del fármaco esto formara parte del cumplimiento del tratamiento garantizando su efectividad y creando conciencia en la adherencia terapéutica.

Ahora bien, la adherencia terapéutica se entiende por la cualidad de apearse a las cosas, entender su funcionamiento y crear un hábito en realizarlo de la misma manera durante el tiempo que sea necesario. También se dice que es un grado de apego o fidelidad en el cual el paciente debe de ajustarse a las indicaciones dadas por el personal sanitario (medico, farmacéutico, enfermero, etc.) todo esto incluiría cambios en horarios de tratamiento, dosis, método de utilización, seguridad, dieta, ejercicio y recomendaciones no farmacológicas. En algunas ocasiones los objetivos del tratamiento no son alcanzados debido al incumplimiento farmacoterapéutico ya que el paciente no cumple con la prescripción otorgada. Por lo que, al realizar cambios innecesarios en el tratamiento como dosis elevadas o disminuidas, adición o separación de fármacos, consumo de alimentos prohibidos o horarios no indicado de consumo de alimentos afectan la efectividad y seguridad del medicamento <sup>72</sup>.

Asimismo, cuando se habla de adherencia existen métodos utilizados por el personal farmacéutico para dirigirla en la cual estas guías están orientadas a los dos tipos de métodos utilizados cuales se clasifican en directos e indirectos. Los directos son aquellas terapias observables y medibles, en donde se puede mostrar la cantidad de medicamento disponible en sangre. Por otra parte, los indirectos son cuestionarios auto llenado por el mismo paciente, en donde se realizan preguntas que hablen sobre el informe de recuento de pastillas, recarga de medicamento, respuesta clínica, monitoreo electrónico o manual, medición de marcadores fisiológicos <sup>73</sup>.

### 2.27 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia ha ganado importancia en los últimos cincuenta años como el resultado de trágicos incidentes relacionados con ciertos medicamentos que provocaron reacciones adversas graves. La OMS debido a estos problemas creo un reporte en conjunto con la farmacovigilancia para el monitoreo internacional de medicamentos. Ya que se

demonstró que uno 1 de cada 20 ingresos en los servicios de emergencia en hospitales se debía a una reacción no esperada a al fármaco consumido, se estima que estos problemas relacionados a medicamentos causaban gastos de hasta 100 millones de dólares anuales. Dado que aumentaban la morbilidad y mortalidad de los pacientes incurriendo en los costos de hospitalización y tratamiento. Este problema aún persiste en la actualidad ya que errores relacionados a recetas mal indicadas, farmacia no revisa y verifica tratamiento adecuados por lo cual un 23% de los pacientes presentan efectos negativos y 28% resultando en daños graves <sup>74</sup>.

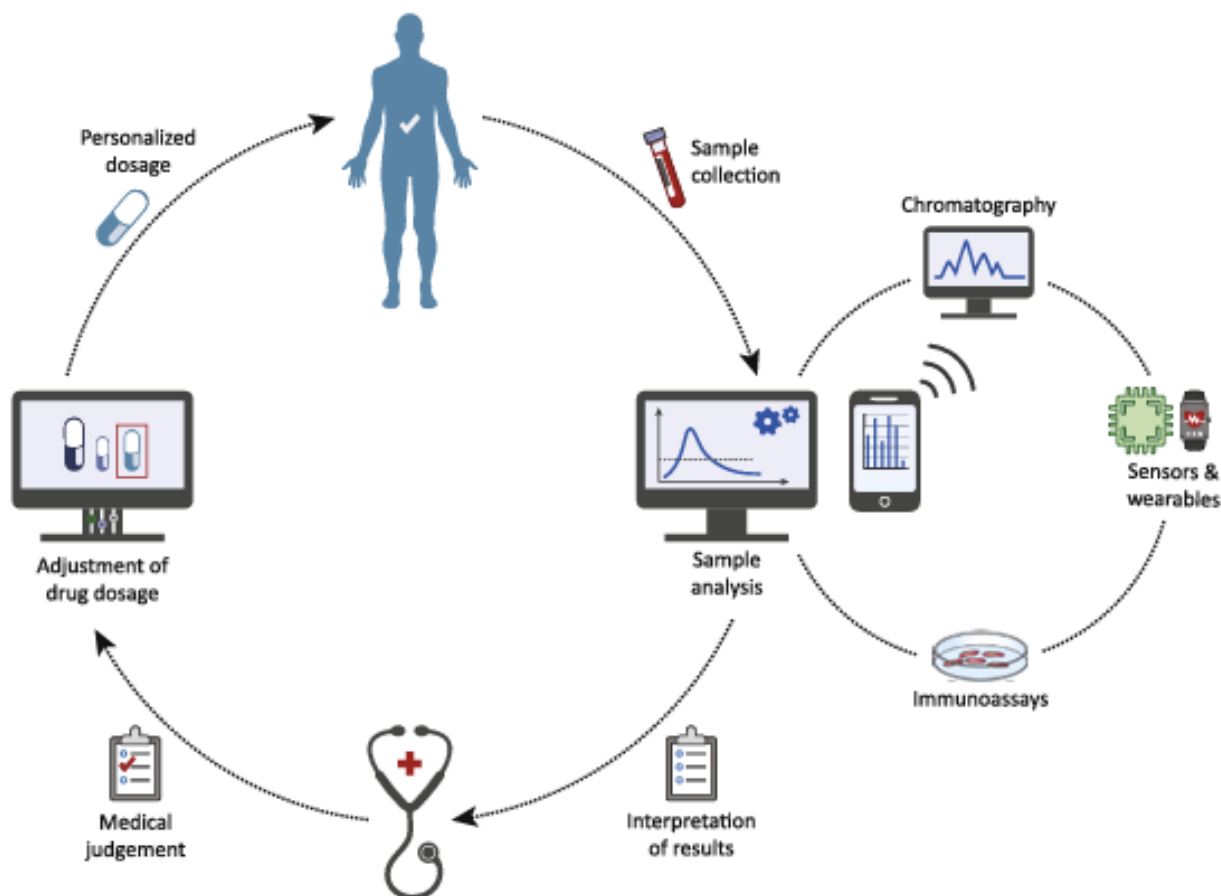
Así mismo, la importancia de la farmacovigilancia en la optimización de terapias se debe a que la vigilancia de los medicamentos una vez han salido a comercialización el reporte de reacciones adversas a medicamentos toman gran relevancia. Esto debido a que los estudios preclínicos realizados los fármacos antes de salir de la fábrica resultan insuficientes por la falta de población de estudio para determinar la seguridad de los productos farmacéuticos. Por lo que la identificación de reacciones adversas cuya incidencia es de una en 10 mil, se requeriría realizar estudios cuyo número mínimo fuese 30 mil pacientes y en los cuales se debe de considerar grupos especiales como son los niños, las mujeres embarazadas o lactando y los ancianos. De lo anterior deriva la importancia de mantener un seguimiento farmacoterapéutico de la mano con un profesional para determinar aquellas reacciones inadecuadas no esperadas y de que este personal de salud realice reportes de reacciones adversas lo que puede salvar y mejorar las vidas de los pacientes <sup>74</sup>.

#### **2.27.1 Monitorización terapéutica de Fármacos**

La monitorización terapéutica de los fármacos también conocida como TDM (Therapeutic Drug Monitoring) es una práctica ligada a la farmacocinética y farmacovigilancia que se ha implementado en la actualidad debido a que permite optimizar el uso de fármacos y mejorar la terapia farmacoterapéutica. El TDM es una especialidad clínica que se implementó con el objetivo de perfeccionar la atención al paciente creando un ajuste de las dosis de los fármacos. Esto ha demostrado un gran impacto en los tratamientos farmacoterapéuticos debido que al usar los conocimientos farmacocinéticos se

genera información sobre las concentraciones sanguíneas de fármacos propias para el paciente aumentando los resultados de los efectos terapéuticos <sup>75</sup>.

**Figura 13. Etapas de la Monitorización Terapéutica de los Fármacos**



Fuente: imagen tomada de Seguimiento terapéutico de medicamentos <sup>76</sup>.

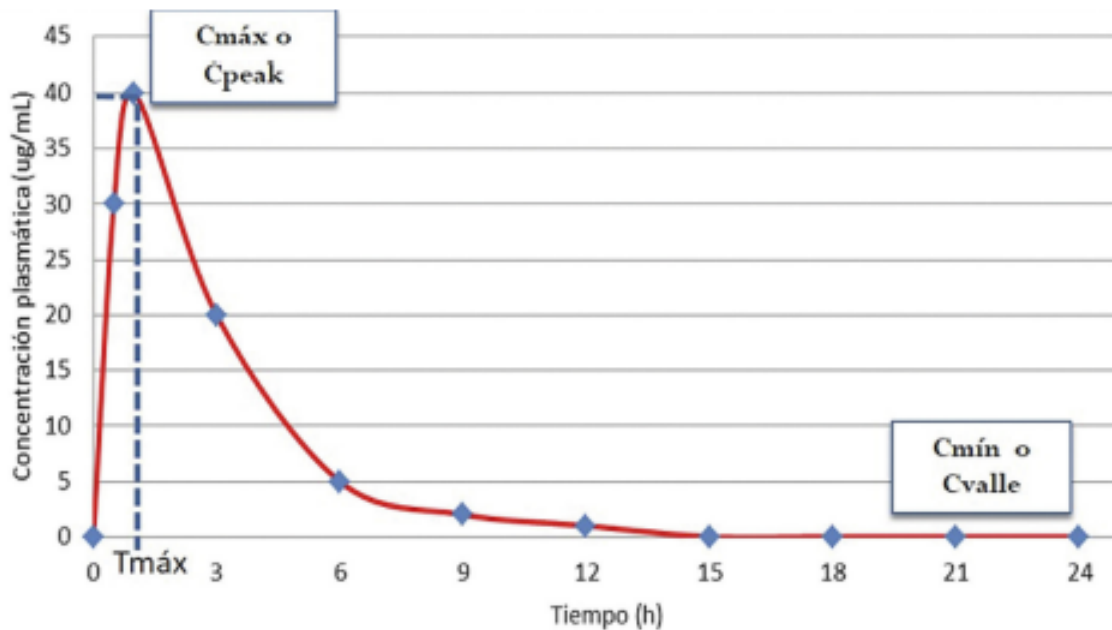
Asimismo, la monitorización terapéutica puede ser vista como una medición en las concentraciones de un fármaco con matrices biológicas en la cual se utiliza muestras de sangre. Al utilizar muestras en tiempos determinados para evaluar el cumplimiento del rango terapéutico definido para el fármaco se crea una relación entre la dosis administrada y el tiempo de acción farmacológica. De acuerdo con el comportamiento de las concentraciones en plasma se asume que así serán los cambios del fármaco en el sitio de

acción, por lo tanto, se asume una relación dosis-tiempo-efecto. Según los rangos establecidos para el medicamento en su monitorización se creará una respuesta sub-terapéutica el paciente no está recibiendo la dosis necesaria, terapéutica es la que recibe la cantidad necesaria y tóxica en la cual la dosis pone en riesgo la vida del paciente (77).

Sin embargo, no todos los medicamentos son candidatos para realizar monitorización plasmática a pesar de sus grandes beneficios en la optimización de las terapias. Si al contar con parámetros de seguimiento terapéuticos en fármacos donde sus efectos son reconocidos y la patología ya ha sido correctamente diagnosticada no es necesaria la monitorización con niveles plasmáticos. Aunque unos los criterios principales para monitorizar un fármaco en plasma son si se tiene una gran variedad genética en la patología, relación cercana entre concentraciones de efecto - toxicidad y efecto terapéutico difícil de alcanzar <sup>77</sup>.

Algunos de los fármacos que requieren de una constante monitorización son los anticonvulsivantes, antimicrobianos e inmunosupresores. Esto debido a sus frecuentes cambios en concentraciones y variabilidades farmacocinéticas. En cuanto a los anticonvulsivantes estos son un grupo de gran alcance para la aplicación de TDM en la actualidad debido a que tiene una alta variabilidad genética, comportamientos distintos en cuanto a su metabolismo hepático, interacciones en su absorción, unión a proteínas plasmáticas y principalmente la dificultad de adherencia al tratamiento por la presencia de efectos adversos que presente el paciente por la incorrecta dosificación y elección del fármaco <sup>77</sup>.

**Figura 14. Ejemplo de Gráfico de Concentración Plasmática Vs Tiempo de un Fármaco**



Fuente: imagen tomada de Monitorización Terapéutica De Fármacos y Aspectos Prácticos De Farmacocinética <sup>77</sup>.

### 2.27.2 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)

Las reacciones adversas a un fármaco son respuestas nocivas y no intencionadas que se producen por dosis utilizadas en la profilaxis, diagnósticos o tratamiento de enfermedades. Un efecto adverso se conoce como aquel acontecimiento médico adverso que se presenta durante el tratamiento por el consumo de un producto farmacéutico. Aunque no necesariamente un efecto adverso es una relación directa al fármaco, estas también se pueden producir por la respuesta de los organismos a la ingesta incorrecta de una dosis <sup>78</sup>.

Una reacción adversa a un medicamento se distingue de un acontecimiento secundario en la cual la primera sospecha siempre será la relación efecto-causa entre el medicamento y el metabolismo del individuo. De igual manera los profesionales de la salud y el paciente deben de notificar todos aquellos efectos no comunes ocurridos en el tratamiento, esto para mejorar la calidad de servicio y evitar problemas futuros en la

población. Cabe destacar que las RAM se dividen por un tipo de clasificación según su importancia en las cuales se encuentran <sup>78</sup>.

1. Efectos tipo A: efectos dependientes de la dosis y son predecibles ya que fueron previamente identificados antes de su comercialización.
2. Efectos tipo B: efectos extraños idiosincráticos independientes de la dosis, estos son impredecibles y se producen en solo una minoría de la población. Estos efectos son graves, raros y difíciles de identificar.
3. Efectos tipo C: Son efectos crónicos debido al uso prologando de un medicamento. Estos efectos pueden ser graves y frecuentes relacionados sobre los efectos de la terapia en la salud pública.
4. Efectos tipo D: efectos retardados dependientes de la dosis
5. Efectos tipo E: Efectos provocados por la finalización de un tratamiento farmacológico.
6. Efectos tipo F: Efectos adversos graves provocados por la falla terapéutica.

#### **2.28 Deficiencia Genética y Polimorfismos afectados.**

Hoy en día a pesar que una gran cantidad de pacientes presentan un buen pronóstico con respecto al tratamiento de la epilepsia un 20 % - 30% de la población diagnosticada no logra obtener un completo control de las CE. Se sabe que algunos de los factores por lo cuales no se consigue el efecto deseado se debe a la resistencia de los fármacos antiepilépticos, edad, sexo, etnia, tipo de convulsión, tipo de CE, tiempo de aparición, dosificación incorrecta y específicamente los factores genéticos. Estos son los más importantes sobre la eficacia de la terapia epiléptica debido a las diferencias interindividuales que existen en estos fármacos <sup>79</sup>.

Por lo tanto, la respuesta al tratamiento será dependiente de la afectación causada en los polimorfismos de los genes que codifican el lugar de acción de un fármaco. A modo que para obtener el mejor tratamiento posible en el cual se garantice que los genes tengan una influencia positiva en la farmacocinética y eficacia del fármaco es la aplicación de preevaluaciones genéticas en pacientes con epilepsia esto para crear un tratamiento personalizado eficaz y seguro <sup>79</sup>.

Además, se observa que los factores genéticos contribuyen a la variabilidad en los resultados clínicos ya que los polimorfismos de un solo nucleótido provienen de una variación única del ADN. Al lograr encontrar por medio de farmacogenética estas deficiencias en los polimorfismos específicos se podrá beneficiar la respuesta de la droga en cuanto a la eficacia, tolerabilidad, seguridad y duración de la acción del FAE o FAES a utilizar en la terapia. Por lo tanto, por medio de la siguiente tabla se muestran el gen codificador del polimorfismo y la afectación provocada.

**Tabla 5. Procesos farmacocinéticos afectados por deficiencias genéticas en los polimorfismos encontrados.**

<b>Polimorfismos</b>	<b>Proceso farmacocinético afectado</b>
ABCB1 - ABCC2	Flujo y transporte de fármacos ubicados en tracto gastrointestinal, circulación sanguínea y barrera hematoencefálica
ABCB1 - ABCC2	Absorción y distribución de los FAE que utilicen el transportador P-glicoproteína (P-gp)
CYP2C19 - UGT1A4- SV2A	Enzimas involucradas en el metabolismo del fármaco
ABCB1 rs1045642/ rs2032582 - C3435T - SCN1B rs55742440 - UGT1A9 rs2741049	Fármaco resistencia entre los fármacos antiepilépticos
ABCB1 3435 TT - UGT2B7 rs7439366- CYP2C9 rs1057910 - CYP2C19 rs4244285 rs4986893	Altas concentraciones plasmáticas en administraciones orales del medicamento
ABCC2 1249 G > A - UGT1A4 rs6755571/ rs2011425	Bajas concentraciones de fármaco en plasma, por lo cual requiere mayor aumento de dosis.
ABCG2	Farmacocinética y fármaco resistencia en hepatotoxicidad y afectación del regulador de la evaluación hepática

<p>OCT1 rs2282143, ABCG2 rs2231137,  ABCC2 rs2273697 y HNF4 rs2071197,  rs3212183</p>	<p>Respuesta terapéutica y concentraciones del fármaco en el organismo.</p>
---	---

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>79</sup>.

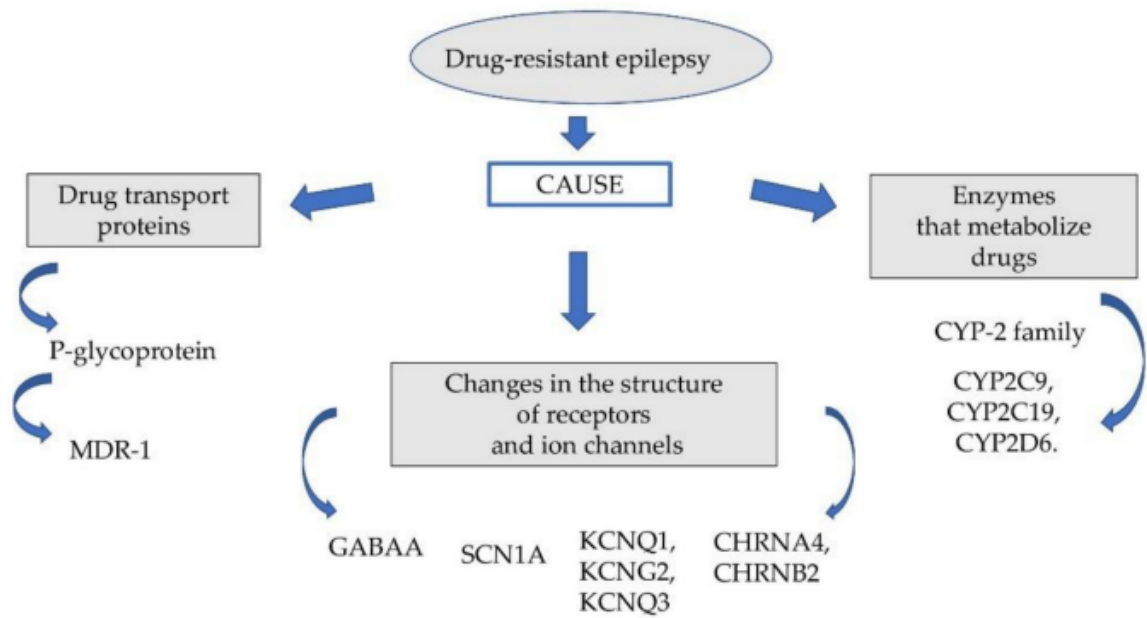
## 2.29 Farmacogenética de la epilepsia farmacorresistente.

Cuando se habla de las diferencias genéticas interindividuales relacionadas a polimorfismos genéticos se habla de mutaciones en el genoma humano. Estos son causas de diferencias en la actividad enzimática responsable del metabolismo de los medicamentos. Por lo tanto, en la población de pacientes con epilepsia el rol de polimorfismos genéticos crea un gran impacto en las implicaciones clínicas y la farmacorresistencia que muchos pacientes padecen <sup>80</sup>.

Un porcentaje del 30% de los pacientes epilépticos padecen de una farmacorresistencia, aunque una gran mayoría presenta resultados terapéuticos al tratamiento con una monoterapia. La ILAE considera a un paciente como farmacorresistente si este no tiene mejorías en la disminución de las convulsiones o CE presentes a pesar del intento con monoterapia, duoterapias y terapias mixtas. Se considera que el paciente presentaría un problema genómico causante de la intolerancia hacia los fármacos anticonvulsivantes. No obstante, se considera que algunas de las causas que provocan esta FR (farmacorresistencia) son debido a ocurrencias de convulsiones, lugar o foco de la epilepsia, diagnóstico de la patología después de 1 año de edad, alta frecuencia e intensidad de los CE, malformaciones cerebrales <sup>80</sup>.

Es importante establecer una teoría sobre la farmacorresistencia que habla sobre el transportador múltiple de fármacos. Acorde a esta hipótesis propuesta se cree que los resultados de la FR se deben a un deterioro de la capacidad del fármaco para ingresar en el foco donde se produce la patología. Se dice que los MDT (transportador múltiple de drogas según sus siglas en inglés) están envueltos en la FR debido a la unión de trifosfato de adenosina (ABC) o proteínas transportadoras de solutos (SLC). En la actualidad se conocen solamente 450 proteínas de ABC y SLC, sin embargo, se sabe que casi exclusivamente el que afecta en mayor cantidad a genes con deficiencia epiléptica es el transportador ABC P-glicoproteína o conocido como el polimorfismo ABCB1<sup>81</sup>.

**Figura 15. Factores que afectan la farmacorresistencia en la Epilepsia**



Fuente: imagen tomada de Farmacogenética de la epilepsia farmacorresistente <sup>80</sup>.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

En el siguiente capítulo se muestra una descripción del proceso para la elaboración de la metodología y fuentes de información utilizadas en la investigación, también aclarar el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el problema planteado. Por lo tanto, la formulación de este apartado permite desarrollar cada aspecto dentro del proyecto de investigación que será justificado por el investigador esto para respaldado por el criterio de expertos en la temática que secundan la respuesta al “como” de la investigación.

El objetivo de esta sección es presentar los aspectos fundamentales para las bases investigativas como lo es el análisis de categorías, los criterios para la búsqueda y la selección de artículos, instrumentos y técnicas. Además de los procedimientos necesarios para así dar respuesta a los objetivos propuestos para la realización de este estudio.

### **3.1. Enfoque de la investigación**

La presente investigación se define desde un enfoque cualitativo, ya que este se basa en una guía en áreas o temas elocuentes del trabajo, la claridad de las preguntas o hipótesis a buscar permitiendo una recolección de datos específicos. Así mismo los estudios cualitativos tratan de identificar la causa, la relación y estructura dinámica de la realidad así mismo produciendo suposiciones antes, durante y después de la recolección de datos que permiten su respectivo análisis <sup>82</sup>.

La razón por la cual se escogió el enfoque cualitativo es debido a que cuando el investigador cualitativo quiere comprobar una hipótesis con el propósito de orientar el estudio para otorgar una comprensión y enseñanza del tema. Esto lo realiza mediante la utilización de técnicas como recolectar datos, observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos bibliográficos, estudios clínicos, discusión en grupo y evaluación de experiencias personales. Dichas técnicas permitirán al investigador generar ideas y probar la teoría propuesta con análisis reales permitiendo la toma de decisiones y prácticas futuras <sup>82</sup>.

Inclusive un enfoque cualitativo es utilizado cuando se quiere explotar, describir, comprender y conocer en un ámbito más amplio y profundo un tema específico abarcando así percepciones distintas. Tales como emociones, experiencias, enfoques y puntos de vista

de diferentes autores. Además, los estudios cualitativos se basan en un principio en el cual en vez de comenzar una teoría y verificar si esta es apoyada por los hechos, el investigador inicia examinando los hechos y en el proceso desarrolla una hipótesis congruente con lo que se observó y registro a lo largo de la investigación <sup>83</sup>.

Lo anterior aplica para el presente trabajo ya que al basarse en una examinación y desarrollo de una teoría sólida nos permite responder el problema principal para que este estudio pueda llegar a ser aplicado en futuras investigaciones y así ampliar el conocimiento e información del tema ya que al ser poco reconocido y aplicado se busca facilitar a futuras generaciones el acceso a datos sobre la optimización de terapias.

### **3.2 Tipo de investigación**

El abordaje del presente estudio dispone de un diseño de investigación bibliográfico narrativo, donde se pretende comprender la sucesión de los hechos, situaciones, fenómenos y procesos donde se ven implicados pensamientos, emociones e interacciones sobre las vivencias de quienes lo experimentaron. Esta información llevará al entendimiento del evento o conjunto de eventos que se deseada abarcar y que el investigador recolectara para su análisis y comprensión con el fin de dar soluciones que permitan mejorar el problema <sup>84</sup>.

Así mismo, una investigación bibliográfica se utilizan instrumentos de recolección de datos provenientes de entrevistas, documentos como diarios, cartas, ensayos clínicos, libros y documentos de internet estas herramientas son utilizadas por el investigador para desarrollar una narrativa propia sobre un tema y población específica <sup>84</sup>.

Lo expuesto anteriormente, se relaciona estrechamente con los objetivos de la investigación, ya que se busca a través de información recopilada de referencias bibliográficas de fuentes primarias relacionadas al tema, con el propósito de demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias con el fin de mejorar la calidad del tratamiento en pacientes pediátricos con epilepsia.

### **3.3 Fuentes de información**

Se conoce como fuentes de información a aquello que nos otorga datos para redificar hechos y bases del conocimiento. También son conocidas como un instrumento para el conocimiento, indagación y acceso a la información ya que cuando se realiza una revisión bibliográfica esta será de forma selectiva y dinámica. Debido a que constantemente surgen nuevas publicaciones sobre los distintos avances realizados en torno al tema estudiado. Así mismo las fuentes de información se clasifican en fuentes primarias y secundarias las cuales presentan datos reales y confiables por lo cual dependiendo del nivel de búsqueda que hagamos será una fuente distinta para un tema determinado <sup>85</sup>.

Por lo tanto, encontramos que las fuentes de información primaria contienen información original ósea de primera mano están comprenden conceptos, ideas, teorías y resultados de la investigación propia de la persona o fuente que creo el contenido. Es una información directa proveniente de libros, monografías, periódicos, informes técnicos, instituciones públicas o privadas, tesis, documentos oficiales, artículos, testimonio de expertos, videos documentales, foros, entre otros <sup>85</sup>.

En el caso de las fuentes secundarias este tipo son aquella información que ha sido previamente procesada de una fuente primaria, se dio una interpretación, análisis, evaluación y reestructuración de la información dada por la fuente primaria. Cabe destacar el uso de las fuentes terciarias cuyo resultado son la recopilación de información de las fuentes anteriores <sup>85</sup>.

En presente trabajo está constituido principalmente por la revisión de artículos que tuvieran relevancia para la investigación. Los documentos obtenidos tanto de fuentes primarias como secundarias tomando en cuenta libros y revisiones bibliográficas tanto en inglés como en español. Además, se incluyeron artículos científicos, los cuales han sido publicados y encontrados en línea disponible en distintas bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier, Medline, Dialnet, UpToDate y Biblioteca virtual de la Universidad de Costa Rica.

### **3.4 Muestra de investigación (población y muestra)**

Según Hernández, Fernández y Baptista la muestra de una investigación cualitativa habla sobre un “grupo de personas, eventos, sucesos y comunidades sobre la cual se realiza la recolección de datos sin necesidad de una representación estadística de la población estudiada”<sup>82</sup>.

De modo que se debe recalcar que el tamaño y cantidad de la muestra es irrelevante, por lo tanto, no habrá necesidad de utilizar muestras probabilísticas ya que no se busca la extrapolación de resultados a un grupo mayor. Debido a que no se requiere generalizar los datos obtenidos si no estudiar a profundidad la investigación.

Para efectos de esta investigación no se agregaron datos estadísticos ni se contabilizaron resultados sobre pruebas de farmacogenética en los pacientes pediátricos con epilepsia diagnosticados en ámbito público o privado. En este caso se reconoce como un muestreo no probabilístico debido a que se toma la influencia del investigador y aquellos reportes, casos clínicos y referencias bibliográficas de fuentes primarias presentados en el trabajo ya que con estos se selecciona de forma directa o intencional la muestra o población escogida para el estudio.

### **3.5 Criterios de búsqueda de la información**

Los criterios de búsqueda son aquellas técnicas de recolección que dirigen a los investigadores en el proceso de la investigación según la etapa en la que irán avanzando, permitiendo así la búsqueda y obtención de datos relevantes de acuerdo a la intención de la pregunta de investigación. En cuanto a el instrumento, su finalidad es el ordenamiento del contenido que se ha logrado obtener este lo permite durante y después del proceso de investigación<sup>86</sup>.

En la siguiente tabla se muestran los criterios de búsqueda utilizados según el criterio de cada objetivo de la investigación.

**Tabla 6. Criterios de búsqueda de información utilizados, según objetivos.**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes	Farmacogenética	Google Académico  Scielo  Pubmed  Redalyc  Elsevier	2018-2023	Español/Ingles
	Optimización de Terapias	Google Académico  Scielo  Pubmed  Redalyc  Elsevier	2018-2023	Español/Ingles

Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense	Epilepsia	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Ingles
	Fármacos antiepilépticos usados en Costa Rica	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Ingles
Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia	Técnicas farmacogenéticas	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Ingles
Demostrar el aporte de la	Aporte de la farmacogenética	Google Académico	2018-2023	Español/Ingles

farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense	en la optimización de terapias genéticas	Scielo Pubmed Redalyc Elsevier		
---	---	---	--	--

Fuente: elaboración propia, 2023

### 3.6 Criterios de inclusión

En estos criterios se incluyeron trabajos de investigación, libros, organizaciones mundiales, artículos científicos en idioma español e inglés, que no sobrepasaran los cinco años de antigüedad y además aportaban información relevante y necesaria para la elaboración de la investigación. Estas fuentes fueron extraídas con bases científicas de confianza, seguras y actualizadas sobre la farmacogenética, terapias farmacológicas de la epilepsia, optimización de terapias, entre otras.

**Tabla 7. Criterios de inclusión para la selección de artículos.**

<b>Criterios de inclusión</b>
Artículos sobre la farmacogenética
Artículos sobre las técnicas farmacogenéticas aplicadas en la optimización de terapias
Artículos sobre la optimización de terapias individualizadas
Artículos sobre la fisiopatología de la epilepsia

Artículos sobre el tratamiento tradicional costarricense para la epilepsia
Artículos sobre pacientes pediátricos con epilepsia
Artículos sobre la aplicación de farmacogenética en la epilepsia
Artículos sobre los genes asociados a síndromes epilépticos frecuentes en edades pediátricas

Fuente: Elaboración propia, 2023

### 3.7 Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que no aportaban información beneficiosa a la realización de la presente investigación. Por otro lado, se descartó todo material que no brindara información de relevancia alusiva a los temas de interés sobre la farmacogenética, epilepsia, pacientes pediátricos con epilepsia, optimización de terapias, farmacogenética para terapias individualizada. Además, se apartaron todas aquellas fuentes con antigüedad considerable.

**Tabla 8. Criterios de exclusión para la selección de artículos.**

<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos sobre otra patología que no sea epilepsia
Artículos sobre otro tratamiento que no sean antiepiléptico
Artículos sobre otros tratamientos tradicionales costarricenses que no sean en epilepsia
Artículos sobre técnicas farmacogenéticas que no sea aplicada en terapias epilépticas
Artículos sobre otros tipos de genes no relacionados a mutaciones genéticas de la epilepsia
Casos clínicos no referentes a los síndromes epilépticos escogidos

Fuente: Elaboración propia, 2023

### 3.8 Clasificación de información según nivel de evidencia

La clasificación para los artículos se eligió según el nivel de evidencia de Sackett, en este se recopilaron un total de 24 artículos relacionados con el tema por investigar basados en los criterios de inclusión planteados anteriormente. El nivel de evidencia tiene una sistematización en la cual los artículos de 1 a 5 siendo nivel de evidencia 1 la mejor evidencia y el nivel 5 la menos apropiada.

Por lo tanto, en el anexo 1 se detallaron los artículos revisados para dar soporte al estudio en donde se especifica el título, autor, revista y año en el que fue publicado, así como la metodología aplicada en cada estudio.

**Tabla 9. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según nivel de evidencia</b>	<b>%</b>
2	Revisión sistemática y metaanálisis	1	1	4,16 %
3	Reporte de casos	2	2	8,33%
	Estudio transversal	3	3	12,5%
5	Revisión bibliográfica	18	18	75%
TOTAL		24	24	100%

Fuente: Elaboración propia, 2023

### 3.9 Variables de investigación

La tabla 9 detalla las variables de investigación consideradas para el desarrollo de la investigación.

**Tabla 10. Operacionalización de variables.**

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes	Farmacogenética	Ciencia que intenta comprender las variabilidades genéticas que influyen en los resultados de los tratamientos farmacológicos (14).	Relación entre la aplicación de la farmacogenética	Revisión bibliográfica
	Optimización de terapias individualizadas	Aumentar la respuesta del tratamiento en los pacientes en una determinada población aplicando dosis y métodos adecuados (68).	con la optimización de terapias.	Revisión bibliográfica

Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense	Epilepsia	Enfermedad neurológica/ cerebral la cual no es transmisible, pero en algunos casos hereditaria esta patología afecta aproximadamente a más de 50 millones de personas alrededor del mundo sin importar sexo, etnia y edad (22).	Explicación de la patología epilepsia y la farmacoterapia tradicional	Revisión bibliográfica
	Farmacología antiepiléptica tradicional costarricense	Tratamiento que recibirá el paciente según los fármacos disponibles en el Costa Rica.		
Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia	Técnicas farmacogenéticas	Diferentes técnicas utilizadas para el análisis farmacogenético	Identificación de las técnicas aplicadas en el estudio genético individualizado para aumentar el resultado de la terapia en una población especial	Revisión bibliográfica
	Optimización de la terapia en pacientes con epilepsia	Potenciar la salud de vida el paciente utilizando los métodos correctos de tratamiento y diagnóstico		

<p>Demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense</p>	<p>Aporte de la farmacogenética en terapias tradicionales en pacientes con epilepsia</p>	<p>La farmacogenética estudia las variabilidades genéticas específicas de cada paciente para crear una terapia individual, específica y efectiva disminuyendo así efectos adversos, toxicidades y rechazo farmacoterapéutico (69).</p>	<p>Diferenciación sobre las terapias de pacientes con esquema tradicional sobre las mejoras de las terapias con aplicación de estudios farmacogenéticos</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>
---	--	--	---	-------------------------------

Fuente: Elaboración propia, 2023

### 3.10 Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Dentro del diseño de la metodología, se deben de considerar el método de selección de datos y la técnica usada en el procedimiento. Por lo tanto, se deben de tomar en cuenta los objetivos y las variables empleadas.

En relación con los objetivos de la investigación la recolección de datos estará fundamentada en el análisis documental de fuentes primarias, tales como artículos de revista, libros, documentos institucionales, análisis científico, ensayos clínicos, entre otros. Estos serán basados en las variables sobre “farmacogenética”, “técnicas aplicadas en farmacogenética”, “Fisiopatología de la epilepsia”, “tratamiento tradicional antiepiléptico”, “optimización de terapias”, “terapias individualizadas”, “aportes de la farmacogenética en optimización de terapias”. Considerando la lectura un instrumento necesario para la obtención de información relacionada con el tema a tratar.

Con respecto al análisis de la información recopilada se llevará a cabo mediante el uso de cuadros y/o tablas, figuras, esquemas y gráficos según sea necesario para cada objetivo específico de la investigación. Al realizar la transcripción y análisis de los documentos se procederá a transformar el contenido para demostrar los aportes de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a esquemas de tratamiento tradicional costarricense.

### **3.11 Análisis de la información**

Con respecto a la búsqueda de la información, se extrajeron 43244 cantidad de artículos durante el periodo de 2018 hasta el 2023 tomando en cuenta los idiomas español e inglés. No obstante, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante revisión del título y abstracto se redujo la cantidad de artículos a un total de 24. Se tomo en cuenta la eliminación de aquellos documentos que no cumplieran con el objetico del tema al ser artículos que trataran otro tipo de tratamiento, patología, técnicas, tipo de población. Así como también aquellos que dentro de su contenido no mencionaran la farmacogenética, optimización de terapia, terapia individualizada, farmacogenética y la relación con aumento en la salud del paciente. Además, estos artículos se utilizaron debido a su alto nivel de evidencia y actualización, tomando en cuenta la relación del contenido y el objetivo de la investigación.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

#### **4.1 Primer objetivo específico: Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes.**

Una gran cantidad de enfermedades comunes tales como hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedades cerebrovasculares, depresión, asma y epilepsia son afectadas por mutaciones genéticas presentes en el ADN y aquellos factores ambientales, sociales y psicológicos que provocan el decaimiento de la salud de un paciente debido a una respuesta inadecuada al tratamiento sobre su patología. Al presentarse una serie de problemas relacionados al mal funcionamiento del fármaco como efectos adversos, inefectividades farmacoterapéuticas y en algunos casos la muerte. El instituto nacional de investigación del genoma humano presento en el año 2003 un proyecto llamado HapMap.

El proyecto de HapMap International consiste en una colaboración entre centros de investigaciones académicos, biomédicos y científicos alrededor del mundo con el objetivo de crear un mapa que proporcione un recurso para los profesionales de la salud en el cual puedan encontrar genes que afecten la salud según la enfermedad y su respuesta a los medicamentos. Sin embargo, estas entidades después de tres años de elaboración en el mapa genético encontraron que cada paciente para cada patología tendría 10 millones de polimorfismos presentes en el organismo por lo cual se vio la importancia de crear una herramienta que permita estudiar al paciente según su genotipo específico para la creación de un tratamiento individualizado, una vez propuesto este plan nace la aplicación de la farmacogenética <sup>87</sup>.

A causa de este proyecto se plantea el uso de herramientas genómicas y genéticas en estudios farmacológicos para su aplicación en la medicina de precisión utilizada en la personalización de terapias. De modo que estos términos se utilizaron en técnicas farmacogenéticas en la cuales para comprender mejor su uso en la optimización de terapias ambos se deben de identificar correctamente. La farmacogenética es la ciencia que estudia la variabilidad genética de proteínas hepáticas de un individuo, determinando la respuesta que este presenta ante los fármacos. En esta área se realiza un estudio de todos los genes que codifican proteínas transportadoras, metabolizadoras y los receptores específicos de fármacos. Permitiendo una mejor elección y dosificación del medicamento según el

genotipo afectado del paciente. En el caso de farmacogenómica esta abarca la búsqueda de los patrones genéticos dentro del genoma humano asociados a la respuesta farmacológica<sup>88</sup>.

Es de gran importancia dar a conocer la aplicación de la farmacogenética como herramienta de elección para la optimización en la farmacoterapia debido a la estrecha unión entre los dos conceptos anteriores. Ya que la farmacogenética y la farmacogenómica tienen una tecnología ómica avanzada que juntas permite estudiar la totalidad del genoma de un paciente permitiendo así una terapia precisa e individualizada. Lo que lleva a optimizar los resultados farmacoterapéuticos, por lo tanto, cuando se habla de técnicas de aplicación farmacogenéticas también se incluye dentro de si el estudio farmacogenómico por lo cual es usual que estos términos se usen indistintamente.

Con esto en mente el conjunto de dichos estudios genéticos aplicados en un individuo a una edad temprana previo al diagnóstico de una patología específica permitiría el avance de la terapia para obtener una respuesta idónea. Al conocer las variantes o afectaciones genómicas que el paciente presente se evitarían medicamentos que se vean afectados por el transporte o metabolismo hepático y se conocería la diana molecular correcta junto con la cantidad específica para la acción esperada del fármaco.

Así mismo la farmacogenética estudia las variaciones de los polimorfismos que se encuentran en la secuencia del ADN del humano. Por lo tanto, al encontrar un polimorfo en la base del ADN ya sea A, C, G o T se encontrará un reemplazo de este por otro debido a la eliminación o inserciones de la base creando una variación genética. El impacto de la utilización de esta herramienta farmacogenética en la búsqueda de las variaciones en el genoma humano ha sido muy exitoso en los últimos años a pesar de su continua investigación y su innovadora aplicación. Gracias al proyecto de genoma humano y HapMap internacional que permiten la asociación de diferentes variantes y la respuesta que tendría hacia una terapia farmacológica específica<sup>89</sup>.

Se pueden identificar algunas de las aplicaciones en las cuales la farmacogenética puede ser utilizada debido al aporte de su información accesible contenido en el genoma. A continuación, se nombran aquellas en las cuales múltiples mecanismos de un polimorfo resultan en un fenotipo alterado en el organismo dando, así como resultado una incorrecta respuesta a un fármaco:

1. Cambios en la secuencia de aminoácidos proteicos dando como resultado una disminución, aumento o pérdida de la función del aminoácido <sup>89</sup>.
2. Alteración en la región del iniciador de un gen creando una modificación en la transcripción y cantidad de proteína producida <sup>89</sup>.
3. Pérdida de un gen o copias de un mismo gen produciendo un aumento o ausencia excesiva en la cantidad de enzimas presentes, en consecuencia, el paciente será un metabolizador lento o ultra rápido del fármaco que se metabolice en esa enzima determinada <sup>89</sup>.

Al tomar decisiones sobre una terapia farmacológica e incluso terapias coadyuvantes en un individuo se debe de tomar en cuenta la importancia sobre los cambios genéticos que el paciente podría presentar y que estos afecten ya sea positiva o negativamente los resultados de la terapia. Además, se debe de tomar en cuenta las variantes genéticas y el resultado de un tratamiento ya que estas varían dependiendo de la genética del paciente y el mecanismo de la enfermedad.

Al aplicar herramientas avanzadas en tecnología genómica se determina la relación entre los genes que tendrán mayor afectación sobre el efecto deseado de un fármaco. Por lo tanto, al aplicar un estudio farmacogenético se determinan las características de la genética individual relacionada con un fármaco específico en donde se verán afectados sistemas farmacocinéticos como la velocidad y magnitud de absorción, distribución total en el cuerpo, tiempo de eliminación e intensidad de respuesta.

En todo caso al estudiar la genética de la patología se evidencia que todas las enfermedades tienen características de identidad propia. Por lo que una misma patología en distintos pacientes tendrían rasgos clínicos, paraclínicos y patológicos con diferencias a nivel molecular dependiendo de los genes expresados o que se dejan de expresar en el ADN del individuo con la enfermedad. A causa de estos cambios genéticos interindividuales se determina el éxito o el fracaso de un tratamiento farmacológico.

De acuerdo con las bases de aplicación de la farmacogenética el objetivo principal de esta técnica es como se mencionó anteriormente predecir la respuesta esperada de un fármaco basado en el genoma del paciente. Sin embargo, al tratarse de una terapia crónica o extensiva medicamentosa se toma en cuenta la producción de tres posibles respuestas las

cuales se busca corregir con el uso de esta herramienta: el paciente tiene una reacción normal al tratamiento, paciente no responde al tratamiento, paciente no recibe acción del tratamiento, al contrario, recibe efectos dañinos ligeros o que puedan provocar la muerte <sup>90</sup>.

Según esta teoría los pacientes con una reacción normal al tratamiento no están recibiendo efectos adversos preocupantes contra su salud. Aquellos pacientes que no responden al tratamiento se deben a que el fármaco posee una incapacidad para unirse con su receptor debido a las mutaciones genéticas que existen en el sitio de acción. También existe una segunda razón para no recibir una acción farmacológica, esto debido a que la concentración está por debajo de la acción terapéutica ya sea para crear una inhibición o activación según la necesidad del fármaco. Frecuentemente estas razones se deben a una mala metabolización produciendo reacciones adversas debido a la alta o baja concentración de fármaco producidas por variaciones genéticas.

En el campo de la farmacogenética la familia de enzimas metabolizadoras posee un papel importante para la respuesta de los fármacos. Esta familia central es fundamental para el reconocimiento de la familia de citocromos P450. Cuando se presentan cambios polimórficos en los genes que dan la función de transcripción de las proteínas de esta familia o cercana a ella provoca que el individuo posea distintas variables a la respuesta de un fármaco. Al poseer diferentes polimorfismos presentes en cada persona y sus diversas combinaciones se puede predecir el fenotipo asociado a la metabolización del fármaco <sup>91</sup>:

1. Metabolizador lento: Posee una incapacidad en el procesamiento de fármacos debido a la falta de alelos funcionales. Al presentar un PM (Poor metabolizer) el individuo requerirá de una menor dosis del fármaco para que este sea efectivo <sup>91</sup>.
2. Metabolizador rápido o extensivo: El fenotipo presente se considera normal ya que procesa los fármacos de manera adecuada en tiempo y forma correcta <sup>91</sup>.
3. Metabolizador intermedio: El fenotipo presenta una mínima cantidad de variación por lo cual procesa el fármaco más lento, pero sin provocar cambios considerables <sup>91</sup>.
4. Metabolizador ultrarrápido: Los individuos transforman el fármaco rápidamente lo que provoca una eliminación rápida del tratamiento haciendo que sea menos efectivo, por lo tanto, se recomienda dosis más elevadas de lo normal <sup>91</sup>.

Al aplicar estudios de variaciones polimórficas, así como grupos de fármacos metabolizado por diferentes enzimas y la respuesta que estos tendrían, lleva a una mejora en el futuro tratamiento sobre la medicina personalizada. Del mismo modo la aplicación de técnicas farmacogenéticas permite el uso de estrategias ágiles y útiles en la predicción de posibles fenotipos similares en diferentes pacientes para la creación de una respuesta interindividual a fármacos específicos.

En la actualidad la adaptación de estas terapias genéticas aún no ha sido completamente implementadas en los servicios de salud públicos o privados debido a su reciente descubrimiento y limitaciones que estos estudios pueden presentar como la falta de población, falta de laboratorios experimentados, difícil acceso económico y complejidad. No obstante, al aplicar estudios relacionados con la respuesta de un tratamiento en función al genotipo presente de la patología en el paciente aumenta el porcentaje de calidad y eficacia en las terapias abriendo el paso hacia beneficios farmacológico y comprensión mayor de la enfermedad genómica.

Ahora bien, el deseo de implementar pruebas farmacogenéticas en las terapias fue con el objetivo de realizar un cambio en los efectos deseados de los fármacos y así beneficiar la salud del paciente en múltiples aspectos. Estas pruebas también conllevan a fallos terapéuticos si no se tiene al personal de salud experto en la implicación de la prueba para la optimización del tratamiento. Por lo que se recomienda un profesional preparado y conocedor sobre la utilidad farmacogenética que sea capaz de implementar la herramienta y orientar al paciente.

De igual manera se debe de tener en claro la utilidad de las pruebas farmacogenómicas para una correcta aplicación y lectura del examen genético. La siguiente tabla presenta los objetivos que puede y/o no puede cumplir la prueba farmacogenética en una terapia.

**Tabla 11. Capacidades de las Pruebas Farmacogenómicas**

<b>Objetivo cumplido de la prueba</b>	<b>Objetivo incapaz de realizar</b>
Identificar los medicamentos con mayor riesgo de efectos adversos	Predecir las reacciones adversas que podría presentar la medicación
Identificar los medicamentos con mayor riesgo de capacidad de fracaso terapéutico	Determinar el riesgo de un efecto adverso presente (leve, moderado o severo)
Ayudar a crear una limitación farmacoterapéutica	Predecir la aparición de un futuro diagnóstico o secuela de la patología
Predecir la dosis correcta de los medicamentos	Proporcionar un régimen perfecto no cambiante

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>92</sup>.

Teniendo en mente esta información anterior se crea una contribución entre la aplicación de pruebas farmacogenéticas y la respuesta a terapias interindividuales orientando hacia una optimización de las terapias. No cabe duda que al utilizar herramientas de lectura genómica específica para cada paciente se cree un aumento en el porcentaje del efecto de la terapia. Ahora bien, hay otros factores que se ven influenciados en la vida del individuo post corrección de tratamiento con dichas herramientas como lo son: salud psicológica, física, sexual, social, menor cantidad de aparición de patologías a largo plazo como hipertensión, diabetes, depresión, colesterol alto, malestar muscular, entre otros.

Acorde a una hipótesis propuesta por Shabbir et al. <sup>93</sup> la contribución de los factores de respuesta interindividual a los fármacos y su aplicación en optimización de terapias crean respuestas de aproximadamente un 95% de mejoría en la salud de los pacientes debido a que las respuestas interindividuales están relacionadas a las variaciones genéticas permanentes que crean efectos en la respuesta del medicamento.

Por lo tanto, la farmacogenética al estudiar los cambios que los genes le provocan a los fármacos debido a los cambios presente en los polimorfismos en las enzimas del individuo, incrementa la actividad y efectividad farmacológica. Provocando un aumento en

los resultados positivos de la terapia y en efecto proporcionando cambios drásticos en la salud y calidad de vida del paciente.

#### **4.2 Segundo objetivo específico: Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense.**

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica cerebral caracterizada por una predisposición a generar convulsiones o crisis ya sean provocadas o involuntarias por un impulso neuronal causado por características neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales en el SNC. Así mismo las crisis epilépticas son eventos paroxísticos recurrentes caracterizados por alteraciones conductuales que muestran los mecanismos neuronales de la enfermedad. En el caso del diagnóstico diferencial de la epilepsia este se distingue por las condiciones clínicas en la cuales se presenta un periodo transitorio de pérdida de conciencia y/o cambios en el comportamiento <sup>94</sup>.

Esta patología en la mayoría de los casos se puede diagnosticar por medio de una exploración clínica realizada en un centro de salud por un médico especializado o por la observación cuidadosa en los signos de la crisis epiléptica. Aunque la segunda opción no es la más segura y eficaz en la valoración de la epilepsia es conocido como el método más utilizado. Aproximadamente la mitad de los casos diagnosticados se desconoce la causa de aparición de la enfermedad, aunque se sabe algunas de las razones por las cuales hay un aumento en la afectación de la patología. Como la presencia genética la cual provoca variables en el genoma causando manifestaciones de convulsiones, factores de riesgo en el ambiente en el cual este rodeado el paciente que afectan la frecuencia, curso y consecuencias de la enfermedad y efectos adversos del tratamiento que conlleva a resultados neurológicos, cognitivos, psicológicos y sociales que afectan significativamente la calidad de vida del individuo y hacen de la epilepsia una entidad nosográfica compleja <sup>94</sup>.

La epilepsia es una de las condiciones cerebrales más reconocidas a nivel mundial debido a sus 70 millones de personas que la padecen, aunque esta patología presente una incidencia tan elevada es una enfermedad que se deja de lado debido a su complejidad de diagnóstico y las múltiples fallas terapéuticas que se presentan. También otras de las razones por las cuales la epilepsia no es una patología que genere preocupación es debido a que un 80% de los diagnosticados viven en condiciones de bajo y medio ingreso y se

estima que la mitad de estos no reciben tratamiento o están con un esquema de tratamiento incorrecto <sup>94</sup>.

Igualmente, más de 75% de los individuos diagnosticados con epilepsia activa y con crisis epilépticas recurrentes presentan resultados de tratamiento inconclusos debido a su ineffectividad. La liga internacional de la epilepsia lanzo una campaña contra la epilepsia para crear conciencia sobre como esta patología debida de ser una prioridad en los recursos de salud de los países. Ya que no solo un 75% de los pacientes que recibían tratamiento no funcionaba, sino que también se presentan síntomas adversos que dañaban la vida del paciente. Esto fue preocupante debido a que las poblaciones especiales con mayor impacto negativo fueron adultos mayores y niños, ya que se conoce como las poblaciones con mayores cantidades de diagnósticos con epilepsia.

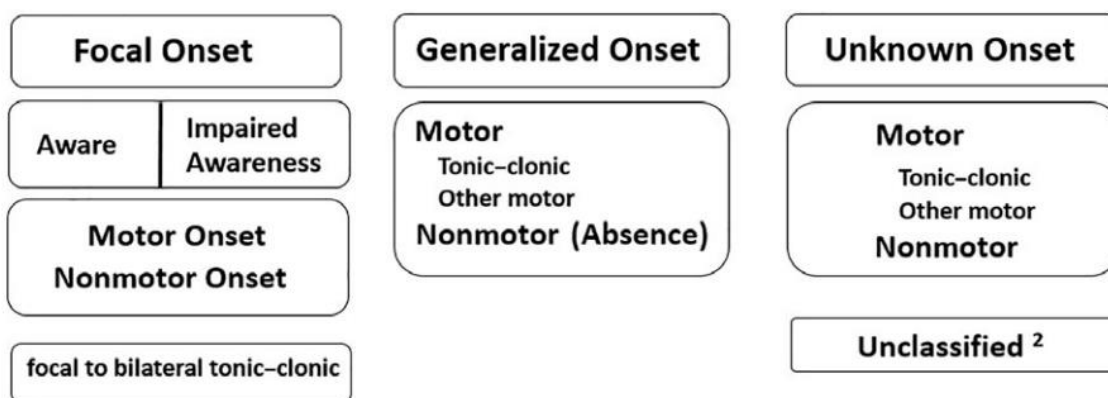
No solo la epilepsia debería de ser considera como una patología de prioridad si no también, se debería de crear conciencia sobre como el mal diagnóstico y erróneo tratamiento farmacológico afecta la vida del paciente. Ya que hay un 65% a 70% de probabilidades de que la epilepsia posea un componente genético que cause su aparición. Si al ser capaces de diferenciar dentro de sus polimorfismos genéticos cual es el gen mutado se podrán identificar las características farmacocinéticas que benefician la efectividad y seguridad del tratamiento <sup>94</sup>.

Primeramente, se debe de identificar correctamente el tipo de convulsión o crisis epiléptica presente debido a que la herramienta más común para el diagnóstico de la enfermedad es la observación cuidadosa de la misma. Por lo tanto, la ILAE presenta dos tipos de guía o manual para la clasificación de convulsiones estas son la básica y la extendida.

La figura 11 y 12 muestran la clasificación de crisis epilépticas que se dividen por tipo de aparición. Se encuentran las crisis de inicio focal conocidas como convulsiones originadas en redes limitadas de un hemisferio cerebral estas pueden estar localizadas o distribuidas. Las crisis generalizadas se definen como originarias de algún punto dentro del cerebro en redes distribuidas, pero sin poder localizarlas y crisis de inicio desconocido es cuando se presenta en características motoras (tónico-clónicas) o no motoras (detención del comportamiento) <sup>95</sup>.

La guía básica para la clasificación de convulsiones epilépticas solamente menciona las características básicas necesarias para identificar el tipo de locación en donde está ocurriendo un aumento anormal de impulsos neuronales focal/ localizado, generalizado o desconocido como se mencionó anteriormente. Además, incluye subdivisiones básicas sobre algunas peculiaridades de los síntomas del individuo si presenta un tipo de locación específica.

**Figura 16. Manual Básico para la clasificación de tipos de crisis epilépticas.**



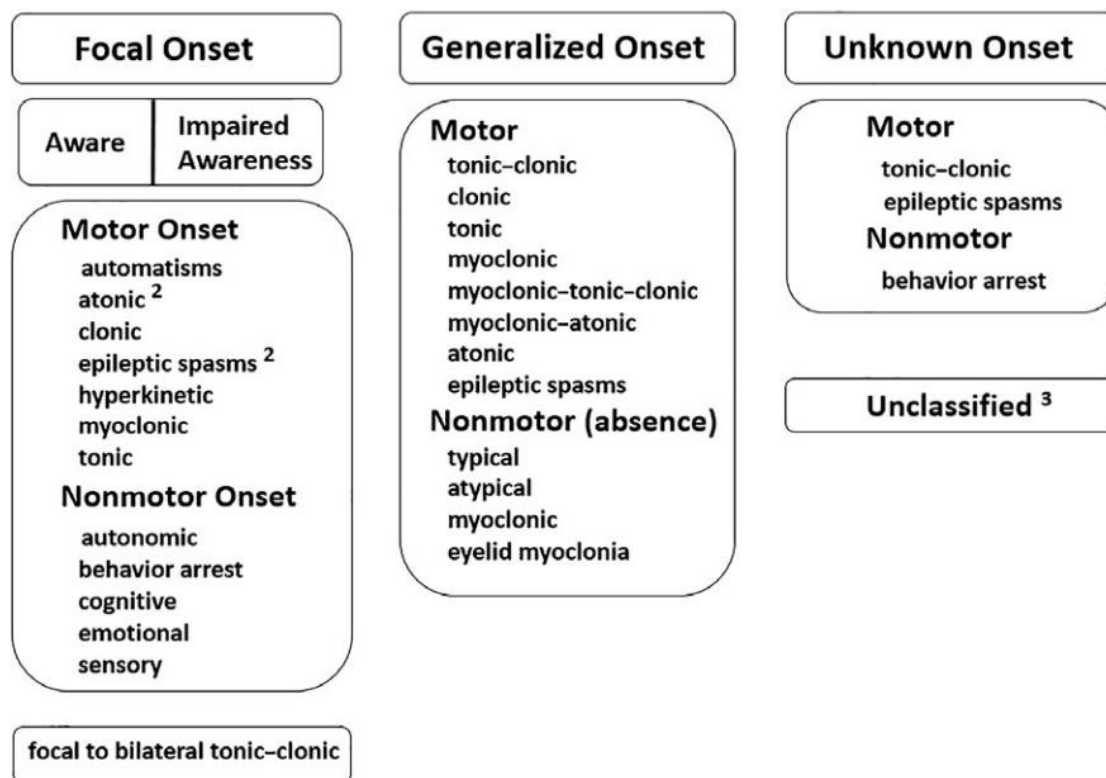
Fuente: Imagen tomada de Manual instructivo de la ILAE para la clasificación de tipos de crisis <sup>95</sup>.

La clasificación extendida de los tipos de crisis es una versión más amplia que menciona las subdivisiones y categorías en las que el tipo de localización se divide. En este caso se mencionan dos tipos de divisiones la del paciente que muestra conciencia y conciencia retenida indicando que el individuo esta inmóvil pero consciente de sí mismo y sus alrededores. Como parte de estas subcategorías se pueden presentar otras situaciones que se deben de tomar en consideración para la correcta elección de tipo de crisis y llegar al tipo de epilepsia <sup>96</sup>.

Algunas son aparición de signos motores o no motores, convulsiones atónicas, tónicas, clónicas o mioclónicas, espasmos epilépticos, convulsiones de tipo cognitivo estas implican la alteración del lenguaje, características como dejá vu, alucinaciones y distorsiones en la vista, convulsiones relacionadas a un aumento positivo o negativo en las emociones como alegría, enojo, tristeza, miedo y ansiedad <sup>96</sup>.

En muchos casos los tipos de crisis epilépticas pueden quedar sin clasificar debido a información inadecuada o a la incapacidad para poderlo identificar dentro de otra categoría. Esto es de suma importancia ya que reconocer el tipo de epilepsia desde el inicio beneficiara los resultados fututos de la patología. Por lo tanto, la ILAE otorga un esquema de clasificación avanzada como guía básica para los trabajadores de salud que les permita estudiar e identificar lo mejor posible los tipos de epilepsia.

**Figura 17. Manual de clasificación extendida de tipos de crisis epilépticas.**



Fuente: Imagen tomada de Manual instructivo de la ILAE para la clasificación de tipos de crisis<sup>95</sup>.

Cabe destacar que una de las razones por las cuales esta patología posee una descripción y clasificación compleja se debe a su proceso epileptogénico que se encarga de convertir la capacidad del cerebro normal en uno capaz de generar convulsiones espontaneas y recurrentes. Este proceso se produce debido al resultado de un desequilibrio

entre las actividades excitatorias e inhibitorias dentro de una red cerebral, creando una actividad excesiva o nula hipersincrónica y oscilatoria que mantenía el transcurso normal del cerebro. Una vez alteradas estas cantidades no solo se ve afectada una sola red neuronal si no afecta varias redes por lo que su mecanismo fisiopatológico no se conoce del todo debido a la cantidad de anomalías estructurales y redes neuronales presentes que provocan la actividad convulsiva. Se sabe algunos de los principales daños que causan la epileptogénesis se deben a un deterioro en las neuronas corticales, células gliales y axones de la sustancia blanca <sup>97</sup>.

También se cree que el daño originado en las redes neuronales se debe a una pérdida de células ubicadas en el hipocampo, seguida de un brote axonal y reorganización de circuitos en membranas sinápticas afectado de esa manera el equilibrio entre inhibición y excitación producidos normalmente. Al crearse este desequilibrio neuronal muchos procesos neurobiológicos se verán afectados como posibles dianas moleculares o modificadores de la enfermedad. Esto provoca cambios a procesos biológicos anormales que incluyen la acumulación de proteínas, procesos inflamatorios, factor de crecimiento, cambios en voltajes neuronal que esto significaría un aumento o disminución en la cantidad y fuerza de acción neuronal, afección de canales iónicos activados por ligando, liberación y captación de neurotransmisores y señalización.

Se cree y como se ha mencionado anteriormente que la fisiopatología de la epilepsia está altamente ligada a procesos impulsados por cambios genómicos que conllevan a generar daños anormales en el funcionamiento normal de una persona sana creando así procesos fundamentales para la activación de la epileptogénesis. Por otra parte, al haber mutaciones genómicas que afectan las redes neuronales la epilepsia es una patología asociada a muchas comorbilidades.

Se considera que la epilepsia no es solo una condición neuronal ya que múltiples estudios han comprobado que esta patología está asociada a una alta prevalencia de comorbilidades. Raramente los pacientes diagnosticados con epilepsia no importan la edad y sexo del individuo presentan solamente esta enfermedad. Ya que previo al diagnóstico se toma un tiempo de entre 6 meses y 1 año para que la persona muestre síntomas y signos de

otra patología. Mas de un 50% de pacientes explicaron que a causa de problemas causados por efectos adversos de la epilepsia presentaron síntomas de otras enfermedades (98).

Al estudiar casos clínicos de pacientes se observó que algunos de los problemas médicos adherentes a la epilepsia se presentaban condiciones psiquiátricas ejemplo depresión, ansiedad, autismo y psicosis. Inclusive recientemente condiciones somáticas fueron asociadas a la presencia de epilepsia como diabetes mellitus, artritis, problemas en el tracto digestivo, obstrucción pulmonar <sup>98</sup>.

Gaitatziz et al <sup>99</sup>. En su revisión de estudios clínicos en una población general con epilepsia mostraron que gran cantidad de condiciones somáticas y psiquiátricas han estado asociadas en mayor prevalencia a pacientes que ya padecían epilepsia a pacientes que no. Estas comorbilidades están asociadas a numerosos cambios en la funcionabilidad y mecanismo del SNC provocando ataques recurrentes de ansiedad, depresión, demencia, esquizofrenia, alzhéimer, párkinson migrañas, alteraciones dermatológicas y es peores casos derrames cerebrales. También al mutar una red neuronal se incrementa la aparición de enfermedades con asociaciones somáticas como hipertensión, diabetes, ataques cardiacos y problemas respiratorios.

Todas estas patologías se presentan en mayor cantidad en aquellos pacientes epilépticos que en la población en general, se puede considerar que múltiples factores psicológicos, ambientales y sociales crean una disminución en la salud general del individuo debido a la complejidad y complicación con la patología central. Una gran mayoría de pacientes epilépticos no tuvieron el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuado desde el inicio de la enfermedad incluso hoy en día hay pacientes sufren repercusiones por la enfermedad ya que no se ha logrado contralar las crisis epilépticas. Por lo tanto, en dichos pacientes su calidad de vida se reduce no solo por los efectos negativos de la enfermedad si no también al comportamiento que ellos presentan ante el mundo.

Un estudio sobre la pérdida de vidas de pacientes con condiciones neurológicas a nivel mundial en un rango de 15 años muestra que según la región de América central la epilepsia posee un rango de pérdidas de vida bastante alto. En Costa Rica una población de estudio de 100, 000 personas la suma de pacientes fallecidos fue de un 72% <sup>100</sup>.

Una gran cantidad de pacientes afirman que su actividad social disminuyó considerablemente una vez han sido diagnosticados incluso desde edades tempranas, ya que sus recurrentes crisis no les permite tener un ambiente social, educativo y laboral normal. Del mismo modo al crear un trastorno de ansiedad social por el pánico a tener una crisis en público los pacientes crean una barrera antisocial que puede conllevar a depresiones y ansiedad. Así mismo la persona repercute a una reducción en su actividad física y alimenticia lo que puede llevar a una aparición de condiciones somáticas. A causa de esto se considera a los pacientes epilépticos con una frecuencia de muertes prematuras que cada día va en mayor aumento.

Como se demostró Beghi <sup>94</sup> anteriormente un 65 -70% de los pacientes con esta enfermedad están ligados a una predisposición genética, y en la actualidad se sabe que las epilepsias comprenden a un gran número de subtipos mendelianos y que las formas más comunes en presentarse son en estructuras poligénicas. Por lo que los factores genéticos en casi que todas las epilepsias sin importar su localización y derivación son de suma importancia ya que al identificar la historia genética y genómica del paciente a tiempo se conocerá a fondo el perfil de la patología.

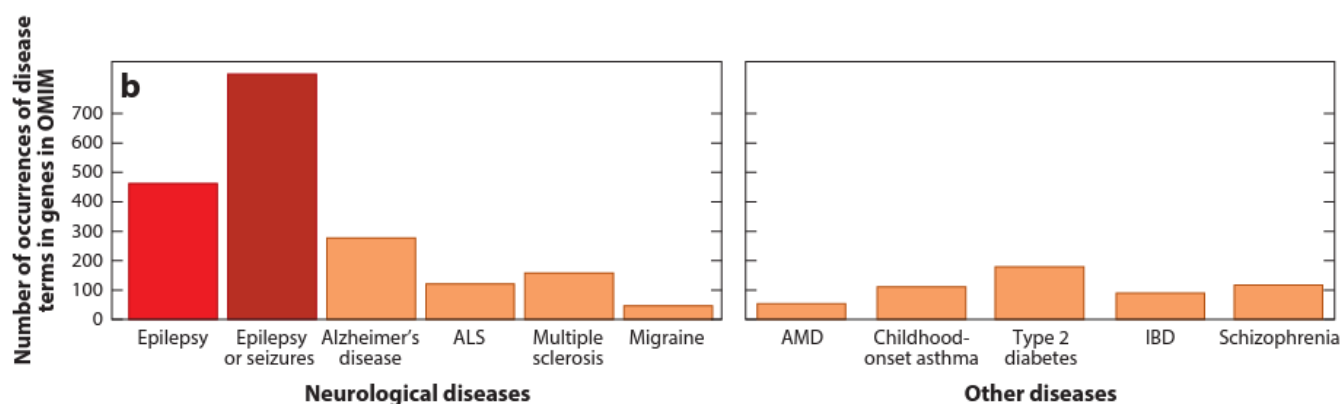
Estos factores genéticos son los que diferencian la epilepsia de otros trastornos complejos. Se reconoce que estas contribuciones genéticas en comparación a otras patologías somáticas son de suma importancia reconocer ya que beneficiaría al paciente en gran medida. Como por ejemplo una vez diagnostica el tipo de crisis epiléptica con la guía de tipo de convulsión estas se pueden identificar en un tipo de epilepsia específico llamado síndrome epiléptico que le permite al médico tratante y el farmacéutico responsable del tratamiento un mejor análisis de la patología.

La epilepsia aparece en estudios de bases de datos que permiten la búsqueda de las mutaciones genéticas asociadas a distinta cantidad de síndromes epilépticos. Esto permite establecer variantes poligénicas que albergan los genes dañados otorgando una guía sobre los signos y síntomas del síndrome. Sin embargo, existen diferencias entre los genetistas clínicos y los médicos especialistas (epileptólogo) a la hora de abordar un diagnóstico de un trastorno que posea crisis epilépticas. Esta frustración proviene de la división en cómo debería ser diagnosticado y tratado un individuo epiléptico según su variabilidad genética.

Ya que las descripciones clínico-genéticas muestran la importancia de estudios sofisticados e individualizados en base a la aparición de un gen afectado <sup>101</sup>.

Según el estudio realizado por Perucca P et al <sup>101</sup> se estima que la epilepsia es una de las enfermedades neurológicas con mayor asociación a un daño genético provocando alteraciones cromosomales, genómicos y sindrómicos. En la comparación de afectación genómica de condiciones neuronales y somáticas se observó que la epilepsia general y aquella con crisis recurrentes presentan la mayor cantidad datos, esto se puede observar en la figura número 13.

**Figura 18. Numero de ocurrencias genéticas en un estudio de diferentes patologías**



Fuente: Imagen tomada de La Genética de la Epilepsia <sup>101</sup>.

La base de datos utilizada para la búsqueda de genes ligados a un síndrome epiléptico en específico fue la página en línea de herencia mendeliana en el hombre, este estudio se realizó mediante la búsqueda analítica y cuantitativa sobre las condiciones en la que se observaba una presencia de alteración genética. Los valores más elevados indican un mayor efecto asociativo a localización genética.

Una vez definida la patología y sus afectaciones se debe de determinar la farmacoterapia asociada a la patología. Ya que es una de las causas más notables relacionadas al deterioro o mejora de los síntomas del paciente y su calidad de vida a largo plazo desde el momento de su diagnóstico hasta el control significativo de las crisis. Por lo tanto, en adelante se definirá el tratamiento antiepiléptico tradicional costarricense.

La disponibilidad de FAE's en países de latinoamérica es bastante tradicional y limitada ya que en el sector público de salud se dispone de fármacos como lo es fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico en casi todos los países. Estos productos en muchos casos tienen una limitación de provisión intermitente y una gran mayoría solo pueden ser aplicados en centros de salud secundaria o terciaria. Las condiciones en las cuales estos fármacos son recetados se deben a una valoración previa de tipo de epilepsia ya que para la su elección la fenitoína y carbamazepina son usadas en epilepsia focal y valproato en epilepsia generalizada como terapias de primera línea, la inclusión del fenobarbital es en casos de epilepsia resistente a tratamiento o síndromes generalizados <sup>102</sup>.

Un problema frecuente relacionado al tratamiento tradicional es la deficiencia de estudios de biodisponibilidad en marcas de fármacos genéricos utilizados en el sistema público de salud. Por otra parte, la región carece de provisiones de fármacos nuevos en el mercado debido a que su prescripción no es habitual. Aunque se conoce que podrían ser beneficiosos debido a las mejorías comparadas con los fármacos de antiguas generaciones puesto que la frecuencia de aparición de efectos adversos es menor <sup>102</sup>.

Con respecto, a estos compuestos farmacológicos utilizados como tratamiento de primera elección según las guías internacionales otorgadas por la ILAE no encajan completamente en el esquema de primera línea. Debe de realizarse un proceso valorativo al paciente antes de saltar a otros fármacos de las siguientes líneas de tratamiento, esto para evitar efectos adversos, ineffectividad del tratamiento y farmacorresistencia.

Por otro lado, en Costa Rica el centro de salud primerio la Caja Costarricense del seguro social (CCSS) posee más fármacos como opción para tratamiento anticonvulsivante. Sin embargo, las razones en las que el medico se va basa para utilizar un fármaco u otro son la aparición de efectos adversos luego de cierta cantidad de meses de utilización por el paciente y la frecuencia de aparición de crisis epilépticas no controladas.

Los fármacos anticonvulsivantes disponibles en el sector público CCSS se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 12. Lista de Oficial de Medicamentos Anticonvulsivantes disponibles en el 2023 para el Tratamiento Antiepiléptico en la CCSS**

Nombre / Potencia	Forma Farmacéutica	Clave	Usuario
Carbamazepina 200 mg	Tabletas	M	1A
Clonazepam 2 mg/ 2.5 mg/ml	Tabletas Solución Oral Frasco Gotero	M	1A
Fenitoína Sódica 100 mg acción prolongada/ 2.5% (125 mg/5mL) / 50 mg/mL	Cápsulas Suspensión oral Solución Inyectable Ampolla	M HM	1A 2C
Fenobarbital 25 mg/100 mg/sódico 50mg/ml	Tabletas Ranuradas Solución inyectable	M	1A 2C
Gabapentina 300mg	Cápsulas	RE	2D
Lamotrigina 25 mg/ 100 mg	Tableta Dispersable Tableta Masticable	RE	2C
Primidona 250mg/ 250 mg/5ml	Tabletas Suspensión Oral	E	2C
Topiramato 25mg/100mg	Tableta recubierta	RE	2B
Valproato sódico 200mg/ml/288.1 mg/ml y semisódico 250m	Solución Oral Tableta con cubierta entérica	M	1A
Vigabatrina 500 mg	Tableta Recubierta	RE	2A

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>103</sup>.

La selección de medicamentos es realizada mediante un análisis sistemático individualizado en la cual se aplican los criterios científico-técnicos enfatizados en epidemiología, farmacología y sostenibilidad en la cual se evalúa eficacia, seguridad, efectividad, disponibilidad, costo y uso. En cuanto a la clasificación y despacho de los fármacos estos están clasificados en niveles el código que es un número único identificable para cada medicamento, clave es usada para asegurar la disponibilidad del fármaco en la

institución y la capacidad de ésta para cumplir con el uso y seguridad del paciente y por último usuario este es el nivel en el cual es permitido el despacho del medicamento. Al usuario se le asigna un número que es el nivel de atención institucional y acompañado por una letra que es el nivel de complejidad del fármaco A considerándose la de más alta complejidad <sup>103</sup>.

La lista oficial de medicamentos disponibles en la CCSS más conocido como LOM es utilizada en los centros de salud y por el personal para la verificación, estudio y despacho de los medicamentos disponibles para los usuarios. La LOM se encarga de resolver la necesidad de fármacos según su necesidad terapéutica en el país cubriendo aproximadamente un 97% de las enfermedades. Sin embargo, la existencia de patologías en grupos minoritarios o patologías complejas solo se cubriría un 3%.

Con respecto a los fármacos disponibles en la LOM para tratar la epilepsia se encuentran 10 opciones aptas para su uso terapéutico estos fármacos para deben de cumplir con las normas de diagnóstico y despacho especificado por la CCSS. Aunque estas normas ayudan a identificar y controlar el uso adecuado de los tratamientos estas imponen una complicación para la terapia de paciente epilépticos.

Los pacientes a los cuales se les otorgara un fármaco anticonvulsivo antes de ser despachado en la institución más cercana deben de cumplir con las especificaciones dadas por la LOM para el personal de salud solicitar y concluir con el despacho. Por lo cual tenemos que las claves asignadas a los fármacos antiepilépticos son M médico general debe prescribirlo, HM prescripción por médico general y administrar dentro del centro de salud, E medicamento prescrito por especialista correspondiente y RE medicamento de uso restringido por el médico especialista. Luego es el usuario en la cual el numero ya sea del 1 al 3 varía según el nivel de atención en el cual debe de recibir el tratamiento en donde 1 es primer nivel (área de salud tipo 1), 2 es segundo nivel corresponde a áreas de salud tipo II y III (hospitales periféricos y regionales) y 3 tercer nivel solamente hospitales nacionales y especializados tienen el manejo del fármaco <sup>103</sup>.

Cada medicamento prescrito este suplido por las farmacias de cada ebais o hospital asignado por lo tanto las unidades disponibles del fármaco deben de verificarse con almacén y la dirección técnica de bienes y servicios. Ya que la cantidad de anticonvulsivos

disponibles es limitada por lo que un paciente recientemente valorado el medico prescriptor debe de verificar si hay cantidad suficiente para el despacho de todos los medicamentos de la población epiléptica actual y futura. Esto es una problemática debido a que si no está el fármaco utilizado como tratamiento de primera línea el paciente debe de mantenerse bajo observación familiar y medica hasta que se solicite la cantidad nueva de medicamento a almacén lo cual provoca un espacio en el cual el paciente no está recibiendo tratamiento y podría afectarle gravemente.

Como se ha afirmado anteriormente los medicamentos disponibles para el tratamiento tradicional costarricense contra la epilepsia son 10 opciones aptas versus los 16 fármacos propuestos por la ILAE como esquema de primera, segunda y tercera línea. Esto nos indica que la cantidad de pacientes diagnosticados con epilepsia en el país se considera una minoría en la cual los recursos propuestos son escasos para su tratamiento y por lo tanto aumentando la probabilidad de inefectividades terapéuticas al no utilizar tratamiento adecuados.

#### **4.3 Tercer objetivo específico: Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia.**

En definitiva, el conocimiento sobre herramientas que permitan un mejor y preciso diagnóstico de una patología como lo es la epilepsia y que también ayude a proporcionar una optimización en la terapia farmacológica debido a la aplicación de pruebas genéticas es de suma importancia. Ya que estas técnicas de estudio polimórfico le aportan al paciente un diagnóstico precoz de la epilepsia cuyo en edades infantiles es vital para la toma de decisiones terapéuticas tempranas y así poder evitar un deterioro futuro de la salud del niño.

Por este motivo y el apoyo que daría determinar las distintas técnicas en las pruebas farmacogenéticas que se realizan hoy en día a nivel mundial y en nuestro país principalmente. Al comprender el uso que esta herramienta le otorga a la terapia para aportar un mejor tratamiento farmacológico, pronóstico y evolución de la patología y establecer un régimen familiar sobre la mutación genética en la epilepsia ofreciendo un consejo y atención farmacéutica optimizando los resultados de la salud del paciente. A continuación, se identificarán algunas de las técnicas farmacogenéticas utilizadas

mayormente en la actualidad y como estas se ven relacionadas en el diagnóstico y un tratamiento optimizado de la epilepsia.

Para empezar una de las técnicas utilizadas en la actualidad son los análisis genéticos, estos realizan un estudio de investigación sobre regiones generales de interés afectados por la patología. Posteriormente se evalúa una secuenciación mediante un examen de secuencia masiva en zonas codificantes de genes y regiones intrónicas adyacentes. Para realizar este estudio es necesario una muestra sanguínea de un paciente que presente un tipo de epilepsia de origen genético y que este no contenga un fenotipo que defina un síndrome epiléptico de un gen concreto ya que podría interferir en la prueba general <sup>104</sup>.

Estos análisis genéticos realizan paneles de secuenciación masiva en el cual presentan la investigación de dos paneles en el cual uno de ellos contiene 122 genes relacionados y otro 343 gen. Una vez tomada la prueba sanguínea el laboratorio manda a analizar sus resultados y compararlos con los genes propuestos en los paneles y determinar cuál afectación genómica epiléptica general está mostrándose. Los resultados de la prueba serán recogidos por mensajería y enviados al laboratorio en el cual durarán 2 meses aproximadamente en estudiar los resultados del paciente, por lo cual se durará unos 3 a 4 meses en recibir los resultados <sup>105</sup>.

Estos estudios de secuenciación genética masivas son análisis detallados sobre la estructura de ADN del individuo permitiendo una abertura hacia nuevas terapias eficaces que utilicen la identificación de material genético para la optimización de terapias básicas. Una de las razones por las cuales la secuenciación masiva no está utilizada a gran escala como herramienta farmacogenética es debido a que su objetivo es realizar un estudio general de la patología por lo cual se analizan millones de variantes en una cadena de ADN lo que nos dice si hay uno o más de un gen dañado.

El procedimiento general de la técnica de secuenciación masiva abarca la investigación de: fragmentación del ADN, ligación del material, secuenciación del material genético, creación de archivos con información sobre el alineamiento de las lecturas del genoma y por último enriquecimiento que consiste en seleccionar un área específica de

interés. Aunque el paso de enriquecimiento en lo general no es utilizado con regularidad estas pruebas <sup>106</sup>.

Estas pruebas utilizan sus datos encontrados en cada análisis para la creación de archivos disponibles para otros investigadores y personales especializados que les permita identificar la secuenciación y alineamiento de las lecturas genómicas encontradas en la enfermedad. Esto le permite a epileptólogo y médicos generales identificar en distintas bases de datos disponibles cual es el gen afectado del paciente y poder conectarlo a la clasificación específica de un síndrome o crisis epiléptica. Esta investigación permite elaborar una guía básica generalizada sobre genes peculiares asociados a la patología otorgando un diagnóstico individualizando.

Estos paneles de secuenciación se utilizan en la práctica clínica como primer método de análisis genético. Si no se detectan alteraciones significativas que expliquen un tipo de crisis reportado se podrán determinar el uso de otras herramientas genéticas que acompañan a la secuenciación masiva a pesar de estar actualmente en fase de desarrollo. En estas podemos encontrar:

1. Secuenciación por síntesis o polimerización: Utilizan técnicas de secuenciadores semiconductores basados en registro de cambios del pH producidos durante la incorporación de bases en la síntesis del ADN, terminación reversible en la cual utilizan nucleótidos que agregan fluorescencia a un grupo molecular, si este está alterado manda una señal fluorescente y la secuenciación en tiempo real en donde se adhiere un dispositivo que permite limitar el campo de observación molecular captando los genes en aumento o disminución en tiempo real <sup>107</sup>.
2. Investigación genética basada en nanoporos: Este estudio se basa en la identificación de bases de cadenas de ADN que envían una señal por la variación producida en corrientes eléctricas al pasar de una cadena genética a otra a través de nanoporos anclados a la membrana <sup>108</sup>.
3. Observación directa con microscopía: Utiliza herramientas microscópicas electrónicas que permiten leer el material genético presente en secuencias mayores de ADN directamente sin necesidad de amplificación <sup>108</sup>.

Estos estudios genéticos innovadores nos permiten tener una guía en conjunto con bases de datos accesibles que se podrán utilizar para proporcionarle al paciente entendimiento especializado y específico de su enfermedad. Aparte del aporte que estas pruebas generan a nivel farmacológico ya que al identificar por medio de una técnica genética la mutación cromosómica. Se podrá reconocer no solo la presencia de una enfermedad neurológica como lo es la epilepsia si no también estos cambios cromosomales le generaran al paciente una transformación en el funcionamiento normal de sus sistemas de absorción, distribución, metabolización y eliminación de medicamentos. Por ende, si al identificar cual gen causa la enfermedad también se encontrarán las alteraciones causadas en el funcionamiento para su tratamiento.

En el país algunas de las técnicas utilizadas para el estudio farmacogenético dependen del tipo de anomalía que se esté evaluando. Por lo tanto, la cantidad de metodologías genéticas han ido aumentando rápidamente en la última década. En términos generales se pueden identificar tres tipos de técnicas o pruebas disponibles las citogenéticas, bioquímicas y moleculares estas son utilizadas específicamente para condiciones con cambios en estructuras cromosomales o en la secuencia del ADN <sup>109</sup>.

Las pruebas citogenéticas analizan los cromosomas alterados en las estructuras para así poder identificar su anomalía. Se pueden observar mediante la recolección de muestras de tejidos como sangre, médula ósea o líquido amniótico estas muestras se llevarán a cultivo celular para su rutina de análisis de tinción que permitirá identificar los cromosomas individuales con diferentes patrones cromosómicos. Las pruebas bioquímicas estudian las proteínas ya que gran cantidad de enfermedades genéticas tienen anomalías congénitas del metabolismo desde el nacimiento por lo que al encontrar la proteína o enzima afectada se puede detectar el síndrome, las pruebas examinan la actividad enzimática presente en orina, sangre, líquido amniótico o líquido cerebroespinal <sup>109</sup>.

Estas pruebas bioquímicas no son las más recomendables dentro de la lista de técnicas genéticas debido a que las proteínas se degradan más rápidamente que el ADN o ARN. Por lo tanto, la velocidad y almacenamiento con el que se realiza la prueba es crucial para la obtención de resultados certeros. Por último las pruebas moleculares son los estudios genéticos más utilizados a nivel mundial debido a que son una indagación

completa del ADN cuando se conoce la secuencia de gen de interés. Este método es más eficaz ya que al estudiar toda la muestra de ADN en una secuencia específica de una enfermedad cerebral como lo es la epilepsia se tiene un área de interés con genes específicos, además las muestras de esta prueba pueden provenir de cualquier tejido. En caso de enfermedades genéticas con particularidades de presentar subdivisiones de pequeñas mutaciones dentro de patología como lo es la epilepsia se podrá verificar el grupo de mutaciones propio del síndrome <sup>109</sup>.

En la actualidad ha ido en aumento el desarrollo y disposición de nuevas técnicas genéticas para la optimización de terapias junto con la elaboración de individualización médica. Al identificar las diferentes herramientas que tenemos en nuestras manos hoy en día se puede aplicar en campos de investigación para patologías de alta complejidad como lo es la epilepsia, si el estudio de secuenciación o pruebas moleculares en el ADN proporcionan un avance en el método de diagnósticos y reconocimiento de alteraciones metabólicas. Con estos conocimientos se podrían ampliar los sistemas de salud para proporcionar herramientas que le permitan al profesional de salud darle al paciente una mejor calidad de vida desde el inicio de su enfermedad.

En Costa Rica uno de los laboratorios privados que proporciona la posibilidad de realizar pruebas genéticas para el estudio de resultados de la afectación de un gen sobre distintos grupos farmacoterapéuticos utiliza una herramienta genética conocida como Genomind. Este estudio proporciona un resumen sobre el impacto que tendrán las variaciones de 18 genes seleccionados por su relación en el uso de tratamiento tradicional para enfermedades mentales <sup>110</sup>.

Además, analiza el impacto en la farmacocinética y farmacodinámica de determinados fármacos. El objetivo de esta prueba es ser una guía de pronóstico para que los profesionales de salud comparen las diferentes opciones de medicamentos según las alteraciones genéticas de cada paciente y como la funcionabilidad de los mismos se verá afectada <sup>110</sup>.

Los estudios de Genomind procuran ayudar a los profesionales como médicos y farmacéuticos a la selección adecuada de productos farmacéuticos seguros y apropiados para cumplir con tratamientos efectivos para pacientes con enfermedades mentales y otros

trastornos cerebrales. Este informe de prueba genética para la salud mental incluye el análisis de variaciones farmacodinámicas de genes, variaciones farmacocinéticas de genes, interacción de fármacos con relevancia genética según grupo farmacoterapéutico y resumen del diagnóstico de la patología<sup>110</sup>. Un ejemplo de los resultados de la prueba genética genomind se puede observar en el anexo 2.

Estas pruebas farmacogenéticas al incluir información valiosa como lo es el resultado del gen, citocromo o polimorfismos alterados, implicación en la aparición de un cambio en una diana, receptor o enzima y el impacto clínico que ese paciente podría presentar en caso de consecuencias físicas, metabólicas y mentales relacionadas a los fármacos. Deberían de estar disponibles para todos aquellos pacientes con patologías severas en la cuales las tasas de mortalidad van cada vez más en aumento debido a los efectos negativos ocasionados por la incertidumbre de un erróneo tratamiento.

Aunque estas pruebas en pacientes pediátricos deben de realizarse con una frecuencia de al menos un periodo de 10 a 15 años debido a los cambios hormonales, metabólicos y físicos que van a presentar por el desarrollo normal en sus organismos. Podemos garantizar que el paciente podrá tener un crecimiento psicológico y social normal debido al control y diagnóstico prematuro de su enfermedad debido a la utilización de herramientas farmacogenéticas.

El papel de la farmacogenética fue creado con el propósito de ser una herramienta viable y confiable para el tratamiento de enfermedades mentales combinando la farmacología con la genómica para asistir en la predicción de la respuesta médica y farmacéutica de los pacientes y así poder seleccionar el tratamiento adecuado con dosis más seguras que no le perjudiquen de manera negativa al paciente en un futuro.

Por último, la utilidad de técnicas farmacogenéticas en la optimización de terapias es de gran importancia ya que se conoce que las posibilidades de recibir respuestas positivas y sin efectos secundarios en el primer intento de tratamiento previo a su diagnóstico observacional de la epilepsia es menor a un 40%. Por lo que estas pruebas se llegaran a convertir en una herramienta clave en la prevención de riesgos en los resultados farmacológicos.

#### **4.4 Cuarto objetivo específico: Demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense.**

Para poder demostrar el aporte de la aplicación de pruebas genéticas asociadas al funcionamiento de medicamentos en terapias en paciente pediátricos con epilepsia. Se obtuvieron diversos análisis de casos clínicos en donde se indago cual es el aporte del estudio genético para la comprensión del funcionamiento y efectividad de fármacos antiepilépticos en paciente con alteraciones genómicas en su farmacocinética y farmacodinamia.

El objetivo es analizar 8 genes asociados a síndromes epilépticos recurrentes en edades pediátricas dentro de 122 a 343 genes incluidos en los paneles de bases genéticas de secuenciación masiva. Una vez realizada la delimitación en la cantidad de genes relevantes con mayor cantidad de incidencias en crisis epilépticas frecuentes se evaluará el impacto de la mutación entorno al manejo de la respuesta y funcionamiento de los fármacos tradicionales y como el uso de la farmacogenética optimizaría la terapia.

Como resultado de la búsqueda los genes a analizar serán los siguientes KCNQ2, KCNQ3, PRRT2, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A, STXBP1. A continuación cada uno de ellos se estudiará individualmente y en relación con el síndrome implicado en su mutación. Así mismo se verá como los cambios genómicos del paciente podrían afectar el sistema de operatividad de los fármacos tradicionales.

Brun et al. <sup>111</sup> analizaron los genes KCNQ2 y KCNQ3 en donde encontraron que estos codifican las subunidades de familias Kv7 de los canales de potasio activos por voltaje. Al presentarse estas dos mutaciones genéticas se produce una activación lenta y no inactivatoria de la corriente M producida por el canal inhabilitando la regulación excitatoria neuronal. Estas mutaciones son reconocidas por su frecuente aparición en los síndromes de encefalopatías epilépticas. Sin embargo, el gen KCNQ2 es principalmente conocido por su implicación en el síndrome de epilepsia neonatal.

En la mayoría de los casos, pacientes que presentan síndrome de epilepsia neonatal tienen un buen pronóstico de vida ya que al diagnosticarse en los primeros meses la

remisión de las crisis epilépticas es normal, aunque estas reaparecen años más tarde debido a la evolución de la patología y retraso en el funcionamiento farmacológico. Aquellos pacientes con encefalopatías epilépticas no presentan la misma suerte ya que ellos no responden adecuadamente al tratamiento tradicional con fenobarbital y carbamazepina propuesto para estos dos síndromes. Esto debido a que los FAE administrados al inicio de la crisis actúan directamente sobre el canal de potasio provocando consecuencias funcionales en el tratamiento. Se observó que los pacientes presentan un 91% de riesgo a causa de muertes espontáneas debido a la aparición y suspensión de crisis epilépticas <sup>111</sup>.

La familia Kv7 en la cual pertenecen estos genes que generan dichas mutaciones originarias de la patología, también pueden ser ubicados por su localización cromosomal en pruebas genéticas. Ya que estos se ubican en los locus 20q13 y 8q24. Así mismo al pertenecer a los canales de potasio dependientes de voltaje estas mutaciones se pueden encontrar según su mecanismo de acción en los segmentos (S1-S6) del citoplasma afectando principalmente S4 crucial para el funcionamiento adecuado de la activación de diversos canales. Por lo tanto, estas alteraciones cromosomales afectarían la funcionalidad normal de activación de canales presentes en el organismo afectado el mecanismo de acción de distintos FAE's y a si su efectividad farmacológica.

Nappi et al. <sup>112</sup> Identificaron que la disfunción neuronal producida por los genes KCNQ generan un componente que produce una disminución en la corriente del canal de potasio por lo cual se detecta un retraso o alteración en las funciones de distintos órganos como cardíaco, glándula tiroides, auditivo, tracto gastrointestinal, intestino delgado, páncreas y ovarios. Los genes KCNQ2 y KCNQ3 se expresan en neuronas del SNC por lo tanto afectan también sistemas a nivel periférico debido a la reducción neuronal.

En cuanto a los síndromes epilépticos relacionados con los genes KCNQ los signos y síntomas pueden mejorar si se determina el fenotipo afectado al inicio de la enfermedad. Ya que el programa de esquema tradicional proporciona fármacos con mecanismo de acción de bloqueadores de canales de sodio como los son el fenobarbital y carbamazepina estos son utilizados como tratamiento de primera línea para recién nacidos. Aunque se ha demostrado que a pesar de su mejoría al principio de su administración se recomienda estudiar la implicación del gen en el tratamiento. La razón es porque se ha mostrado una

ineficacia y aumentos en toxicidad y apoptosis neuronal debido a los efectos secundarios cognitivos y conductuales producidos por los fármacos <sup>113</sup>.

Es necesario tomar en cuenta que los fármacos antiepilépticos disponibles en el esquema tradicional como se mencionó en el objetivo específico tres son limitados debido a la disponibilidad, costo y prioridad de la patología. A pesar de que los pacientes neonatos son diagnosticados en un tiempo corto de vida, no todos tienen la posibilidad de acceso a un centro de salud especializado de tercer nivel y así mismo la opción del médico para prescribir fármacos de alta complejidad como son fenobarbital y carbamazepina, aunque estos provoquen efectos secundarios.

Con lo que podemos asumir que muchos pacientes con síndromes de epilepsia neonatal y encefalopatía epiléptica no recibirán precisamente el tratamiento recomendado en el esquema si no el cual tenga disponibilidad en el centro de salud, aumentando los efectos negativos de la enfermedad a causa de una incorrecta terapia.

Cornet et al. <sup>114</sup> realizó un estudio clínico en 20 neonatos diagnósticos con mutaciones genéticas relacionadas a los genes KCNQ, este fue creado para estudiar la presentación, manejo y resultado final de las terapias epilépticas y como las mutaciones alteraban el/los fármacos. El estudio reveló que en muchos países los fármacos de elección son carbamazepina y fenobarbital, a pesar de que no son los recomendados, así mismo se señaló que la carbamazepina en comparación con el fenobarbital mostraba ser más eficaz a pesar de sus efectos secundarios. Sin embargo, se encontró que en realidad los FAE indicados para el tratamiento y los cuales no se verán afectados por condiciones LADME son los fármacos con mecanismo de acción sobre los canales de potasio K<sup>+</sup>, estos resultados mostrados fueron apoyados por la FDA (Food and Drug Administration). Estos fármacos demostraron ser beneficiosos en tratamientos para variantes genéticas relacionadas a los Kv7.

Las epilepsias autolimitadas en los primeros años de vida son trastornos epilépticos que se producen en lactantes sanos entre los 8 meses y 2 años de edad, caracterizadas por crisis focales. Sin embargo, se han observado resoluciones negativas a los dos años del paciente debido al desarrollo psicomotor del mismo por lo tanto la patología se agrava con el tiempo. Estas epilepsias se pueden clasificar como epilepsias neonatales familiares

benignas (BFNS). Se ha relacionado la BFNS con la mutación en el gen PRRT2, siendo este responsable de un 80—90% de afectaciones por patrón hereditario y un 20-30% esporádico<sup>115</sup>.

La BFNS familiar producida por una alteración genómica en el gen PRRT2 es caracterizado por la susceptibilidad de aparición en el locus 16p12-q12. Aunque se conoce el gen mutado y la locación específica del mismo el entendimiento de la patología aún sigue siendo un misterio. A pesar de que al identificar el síndrome se mostró que de cada 17 grupos de familia 14 de ellas contenían un infante afectado por la mutación. Esto nos indica que la BFNS es más común de lo que en realidad se muestra, sin embargo, al presentar crisis esporádicas se podría confundir en la clasificación con otros tipos de epilepsias. Llevando a un despertar de la importancia de la identificación genómica para el diagnóstico de las enfermedades neuronales.

Ishii et al <sup>116</sup>. Desempeñó un análisis genético del gen PRRT2 para la epilepsia infantil familiar benigna, en el cual mostraron la implicación del mecanismo de acción del gen y su relación con la carencia de resultados en su terapia. El estudio fue realizado por un análisis genético de secuenciación directa en ADN genómico para encontrar las variaciones presentes del gen PRRT2 en el genoma de 26 pacientes infantiles, en los cuales 12 de 26 presentaron BFNS. Se encontró que el PRRT2 interactúa con proteínas trans-membránicas las cuales aportan una conexión entre las membranas sinápticas que generan los potenciales de acción de los fármacos y desempeñan un papel importante entre la comunicación de la regulación de los canales de calcio y los canales de sodio dependientes de voltaje.

Como se pudo observar en los resultados de la investigación propuesta basada en la genética de los pacientes que presentaban anomalías en el gen, se vio que los fármacos relacionados al tratamiento son aquellos con mecanismos de acción en canales de sodio y calcio dependientes de voltaje. Sin embargo, estos no cumplirían la efectividad necesaria para controlar las crisis que estos pacientes presenten ya que no se consideran el grupo más adecuado. Además de alcanzar concentraciones farmacológicas positivas se considera un aumento en los efectos secundarios de los pacientes por el uso de fármacos tradicionales disponibles para la BFNS como lo es la carbamazepina.

Es importante mencionar unos de los síndromes epilépticos considerados como el más común y severo en los primeros años de vida. El síndrome de Lennox-Gastaut (LG) manifestaba síntomas de episodios de crisis epilépticas continuas, caídas repentinas de la patología, discapacidad intelectual y la más importante farmacorresistencia al tratamiento. Durante el estudio del síndrome de Lennox-Gastaut realizado por la Dra. Charlotte Dravet se identificó que los niños en las edades de 1 a 10 años presentaban además crisis mioclónicas masivas, fotosensibilidad, ritmo circadiano y metabolización alterada. Por lo que se decidió unificar el descubriendo de la Dra. Dravet al síndrome de LG el cual ahora es conocido como el Síndrome de Dravet (DS) esto para comenzar una búsqueda específica del tratamiento adecuado debido a que los pacientes son erróneamente tratados <sup>117</sup>.

El DS es una de los síndromes epilépticos más raros a nivel mundial sin embargo uno de los más comunes por su alta incidencia en la población infantil ya que según estudios realizados en Estados Unidos y Reino Unido. El DS presenta una incidencia de 1.4% de todos los niños con epilepsia <sup>117</sup>.

Según la ILAE un 85% de los casos epilépticos son asociados al síndrome de Dravet ya que su mutación genética presenta una alta afectación molecular y por el ser el síndrome con mayor cantidad de genes relacionados al mismo provoca un alto cambio en el funcionamiento neurológico del paciente. Esto es clave para la búsqueda de nuevos métodos analíticos que permitan una individualización en el diagnóstico de la patología y al mismo tiempo una optimización en las terapias.

Según estudios clínicos se observa que el DS presenta una alta incidencia en la cantidad de efectos adversos producidos por la incorrecta elección farmacológica en su tratamiento. La asociación que presentan distintos fármacos con el funcionamiento de la subunidad alfa de los canales dependientes de voltaje, al presentarse alteraciones genéticas las respuestas farmacocinéticas se verán gravemente afectadas. Por lo tanto, el uso de medicamentos que actúan como bloqueadores de canales de sodio y calcio dependientes de voltaje usados en líneas de tratamiento tradicional aumentarían los efectos adversos hasta convertirse en consecuencias letales.

Los genes que codifican las funciones de la subunidad alfa de los canales dependientes de voltaje son los genes pertenecientes a la subunidad cromosomal NaV1 la cual contiene los genes que van desde SNC1A hasta SNC8A. Esta subunidad posee una base genética con un total de 165,984 proteínas, lo cual si al hallarse una mutación en un gen o línea de genes de la subunidad NaV1 provocaría un cambio significativo en el operamiento proteico a nivel metabólico. Estos cambios genéticos causaran variaciones en el funcionamiento del balance de potenciales de acción para fármacos que actúan en canales dependientes de voltaje y las regulaciones neuronales que controlan la aumento o reducción del metabolismo hepático <sup>118</sup>.

Además, como evaluó Meneze et al<sup>118</sup>. En sus estudios relacionados a las implicaciones que tendría el rol de la mutación en la subunidad NaV1 en la regulación de la excitabilidad por neuronas inhibitorias. La prescripción de FAE bloqueantes no selectivos de canales de sodio y calcio para síndromes de DS está contraindicada ya que pueden agravar las crisis debido a la supresión de los canales.

Knupp et al <sup>119</sup>. Verifica esta propuesta anterior y propone por medio de un estudio con medicina de precisión los fármacos de elección como terapia de primera línea para enfermedades epilépticas relacionadas a mutaciones en genes SNC1A al SNC8A son los relacionados a la potenciación gabaérgica y receptores GABA A como dianas moleculares: ejemplo clonazepam y valproato.

Múltiples estudios realizados por Yang et al <sup>120</sup> en pacientes con DS en el cual se utilizan técnicas genéticas para el diagnóstico del síndrome en edades tempranas del infante. Han mostrado un gran avance en la tecnología médica y un aumento en la eficacia durante tres meses de estudio con tratamiento específicos propuestos por los resultados de dichas pruebas. En este caso 17 pacientes obtuvieron mejorías de un 50% utilizando fármacos asociados a su mutación en NaV1. Un ejemplo del tratamiento visto en la prueba genética que iba a obtener mejores resultados en el control de los síntomas y disminución de efectos adversos en una gran diversa cantidad de síndromes epilépticos fue el Epidiolex un fármaco de base con cannabidiol aprobado por la FDA en 2018.

La evidencia presentada por en el ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado por Espinosa<sup>121</sup> sobre la efectividad y seguridad del uso de cannabidiol en terapias individualizadas en pacientes epilépticos comprobó que el uso de esta sustancia presenta una mejoría subjetiva en la frecuencia y severidad de las crisis en comparación con el uso de los FAE. Los pacientes estudiados tenían un rango de edad entre los 3 a 10 años de edad valorados con diversos síndromes epilépticos. Un 85% mostro una reducción en la frecuencia y el 14% reporto libertad completa de las crisis, la duración de la terapia fue de 6 a 8 meses y las dosis aproximadas fueron de 4,3 mg/kg/día. Así mismo se observó que los niños presentaban mejorías en patrones del sueño y estado de ánimo, con un 19,5% de seguridad debido a que en la mayoría de los casos no indicaban efectos secundarios significativos.

Gracias a estudios de estos casos clínicos podemos comprobar el aporte que las terapias individualizadas le otorgan a las poblaciones más vulnerables. Ya que al realizar estudios farmacogenéticos se mostrarán los fármacos más eficaces y seguros para su tratamiento a pesar de sus nuevas innovaciones terapéuticas. No debemos de descartar la posibilidad de optimización de terapias por el uso conjunto de fármacos antiepilépticos y opciones innovadoras que nos garanticen efectividad máxima, seguridad garantizada, control y efectos adversos disminución

A pesar de que los resultados de pruebas genéticas han mostrado su capacidad en la optimización de terapias y en el apoyo otorgado para la elección de fármacos que garanticen un efecto terapéutico y al mismo tiempo le proporcionen al paciente seguridad, disminución de efectos secundarios y aumento de su calidad de vida. Muchas organizaciones públicas y privadas que pueden acceder a estas herramientas farmacogenéticas prefieren permanecer en su esquema tradicional de tratamiento e intentar adaptar al paciente a fármacos que no están considerados como eficaces debido a sus mecanismos de acción y relevancia en sistemas farmacocinéticos.

Esto se debe a la falta de información sobre el diagnóstico del tipo de epilepsia que pueda estar presentando el paciente. Si las respuestas al tratamiento de síndromes conocidos con farmacorresistencia como lo es el DS y las respuestas terapéuticas aumentan en un 50% gracias al aporte de la medicina individualizada en base al genoma. Como se

verían beneficiados aquellos pacientes en edad pediátricas que empiezan una vida de tratamiento crónico en un síndrome conocido por sus causas letales.

Se puede señalar que la tasa de mortalidad del DS es de un 36% en pacientes de 3 a 7 años. Se considera al DS como una causa significativa de muerte en pacientes diagnosticados ya que su complejidad y cantidad de efectos secundarios provocan un decaimiento de la salud del paciente. No obstante, la aplicación de métodos farmacogenéticos ha mejorado la calidad de diagnóstico y tratamiento por lo han disminuido dichos porcentajes hasta un aproximado de 10-18%. Estos resultados afirman el aporte que tendría la farmacogenética para la optimización de terapias frente a los resultados que se obtendría utilizando un tratamiento tradicional <sup>120</sup>.

Podemos incluir la relación que las pruebas genéticas tendrían en cuanto a la toma de decisiones con fármacos disponibles en el esquema costarricense. En el caso de pacientes correctamente diagnosticados con DS se debe de tomar en consideración como la alteración genética en genes de NaV1 afectan la farmacocinética de los fármacos.

Gataullina y Dulac <sup>122</sup> en su estudio genotípico y fenotipo en la enfermedad de Dravet muestran los resultados basados en cómo se verían afectados los FAE's utilizados en esquemas tradicionales de tratamiento, este análisis incluía fármacos de primera, segunda y tercera línea. En el caso de VPA se deberá de suspender el uso debido a contraindicaciones por el aumento de toxicidad, CBZ, OXC, LTG, y PHT pueden empeorar el cuadro de frecuencia de las crisis mioclónicas, PHT desencadenara presencia de movimiento incontrolados en zonas corporales a futuro. Y PB no producirá efecto farmacoterapéutico.

En caso contrario también se muestran las opciones que si funcionarían como tratamiento, aunque se remarca el uso del seguimiento farmacoterapéutico para el control del tratamiento. Si el síndrome presenta una repetición de ataques se requiere la adición de un fármaco como TPM o estiripentol junto con una dieta cetónica. En caso de contar con disponibilidad de medicamentos como el estiripentol se recomienda el uso de VPA en dosis reducidas ya este es un inhibidor del citocromo CYP450 y en el DS esta familia se ve alterada.

Por último, El síndrome de Ohtahara (SO) es una encefalopatía epiléptica de aparición temprana (EEIP) caracterizada por espasmos, convulsiones intratables, ráfagas de patrones EEG depresivos y retraso psicomotor grave. Se debe considerar la posibilidad de una etiología genética en pacientes sin anomalías cerebrales estructurales y sin alteraciones metabólicas subyacentes. Se han encontrado mutaciones en el gen STXBP1 en la mayoría de los pacientes con SO. El gen STXBP1 codifica la syntaxina 1, que regula la secreción de vesículas sinápticas a través de la unión a proteínas. Este complejo proteico juega un papel importante en la fusión de vesículas sinápticas con la membrana plasmática presináptica, lo que permite la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica <sup>123</sup>.

La mutación producida por SO produce una pérdida del sitio de acción de liberación de neurotransmisores estos son utilizados en nuestro organismo para la correcta liberación de potenciales de acción necesarios en la producción de un efecto terapéutico. Ya que sin la capacidad de mandar señales de una membrana sináptica a otra los fármacos antiepilépticos utilizados en el tratamiento no encontrarían el tejido específico en el cual debe de ir a realizar su acción. Por lo tanto, las cantidades de fármacos en lugares no deseados, unión excesiva a proteínas plasmáticas, aumento en los efectos secundarios e incluso toxicidades sucederán con más frecuencia.

Unos de los aportes de la farmacogenética hacían una terapia individualizada que permita optimizar terapias tradicionales en Costa Rica. Es por medio del estudio de polimorfismos en el citocromo P450. Las variantes genéticas relacionadas a la epilepsia tendrán un metabolismo del 90% en este complejo de enzimas. Por lo que al investigar como estas enzimas afectan el metabolismo del fármaco nos permitiría poder alcanzar un efecto terapéutico óptimo en la terapia.

Al existir mutaciones genéticas estos genes pueden alterar distintas enzimas pertenecientes a al complejo enzimático CYP450. Algunas de estas son CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5 en el estudio de Bolaños et al <sup>124</sup> se observan los cambios en el metabolismo del fármaco según de conexión con cada enzima explicando cuáles son sus principales inhibidores e inductores. Para CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, se describe presencia de fenotipos en pacientes que presentan una metabolización lentos, intermedios y rápidos. Además, para CYP2D6 y CYP2C19 incluso se observó un fenotipo

hipermetabólico. Estos fenotipos pueden implicar dosis subterapéuticas o disminución de dosis. Algunos de los fármacos sometidos al estudio fueron la Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y diazepam en los cuales se mostró su acción inductora con respecto a la metabolización de las enzimas estudiadas.

Además del estudio sobre los efectos de los polimorfismos sobre la farmacodinámica y los componentes relacionados con la farmacocinética y su efecto sobre la eficacia diferencial de la misma dosis de fármaco, también existen variantes genéticas en otros síndromes asociados con diferencias en la incidencia de respuestas. Como una complicación de la terapia con medicamentos debido a la hipersensibilidad, en general las reacciones sensibles a los medicamentos son raras y depende según el medicamento, la raza del paciente y la enfermedad subyacente.

Por ende, los estudios de farmacogenética han permitido descubrir variaciones genéticas en diferentes poblaciones que están asociadas no solo a la variabilidad enzimática interindividual sino también los genes ligados a síndromes pediátricos en epilepsia. A través de técnicas moleculares hemos conocido los mecanismos de variación genética en la respuesta a fármacos dependientes de los genes de cada individuo en diferentes grupos étnicos.

Las diferencias enzimáticas también pueden estar influenciadas por hábitos nutricionales o factores ambientales. Los estudios genéticos son de gran importancia en esta disciplina farmacéutica porque permiten conocer las alteraciones de genes implicados en el metabolismo o respuestas específicas a fármacos permitiendo una elección de tratamiento determinada, con dosis individualizadas, concentración y tiempo de vida efectiva conocida y sobre todo disminuir los síntomas adversos producidos por la interacción o utilización de fármacos incorrectos.

Finalmente, se puede decir que el aporte de los estudios genéticos y su relación con las terapias farmacológicas en pacientes pediátricos con epilepsia en actualidad representan un aumento extraordinario en el diagnóstico en epilepsias complicadas con origen genético. Afirmando el síndrome epiléptico preciso y permitiendo la identificación de nuevas entidades genéticas.

Además, ofrecen un diagnóstico temprano y concreto evitando la realización de pruebas de observación para identificar la crisis, una demora en el rendimiento del diagnóstico, incertidumbre familiar y estrés post diagnóstico en el infante. Estos estudios al demostrar altos rendimientos muestran grandes mejoras entorno al costo-beneficio de la prueba, ya que al ser pruebas con gran costo económico no son muy utilizadas. Sin embargo, se estima un 70% de ahorro en costos debido a la necesidad futura de médicos especialistas y cambios constantes de tratamiento por lo tanto la inversión al inicio de la patología no se requeriría de mayores gastos a futuro <sup>124</sup>.

Y en definitiva el aporte principal de mayor interés de los estudios genéticos es la posibilidad de adecuar la terapia al síndrome específico estableciendo de manera temprana los FAE más apropiados, evitando aquellos que empeorarían el curso de la enfermedad. También ofrecen la oportunidad de crear nuevos estudios dirigidos a la investigación de nuevas terapias específicas dirigidas a mecanismos fisiopatológicos o déficits moleculares futuros. Los estudios de farmacogenética son la llave hacia un futuro en donde los centros de salud ofrezcan medicina individualizada garantizando la efectividad optimizando los alcances de las terapias tradicionales.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En esta sección se simplifican las conclusiones resultantes de la investigación en base con el análisis de los resultados obtenidos. Con el fin de dar respuesta a los objetivos específicos planteados y a la pregunta del problema. Igualmente, se detallan las recomendaciones procedentes de los resultados y conclusiones obtenidas.

### **5.1 Conclusiones**

Objetivo específico 1: Explicar la farmacogenética y sus aplicaciones en la optimización de terapias individualizadas para pacientes.

La farmacogenética al ser un proyecto genómico moderno que aún se mantiene en constante investigación no es una práctica estándar común hoy en día para el diagnóstico y elección de tratamiento. A pesar de estar enfocado en el estudio de la influencia de variabilidades genéticas en el individuo sobre la respuesta farmacológica que este presentaría en base a sus polimorfismos y los receptores neuronales afectados.

Por lo tanto, la farmacogenética analizaría los efectos interindividuales genéticos que cada paciente presente en sus secuencias de ADN tomándolos en cuenta para la intervención sobre la farmacocinética y farmacodinámica de funcionalidad normal del fármaco. En el cual algunos procesos como la velocidad y magnitud de absorción, distribución, tiempo de eliminación e intensidad de respuesta se verán modificados.

Una de las aplicaciones de las pruebas farmacogenéticas en enfermedades neurológicas caracterizadas por mutaciones genéticas es el enfoque de terapias personalizadas de cada paciente. Además, el aumento de efectividades terapéuticas debido a la optimización de la terapia al identificar fármacos con menor riesgo de fracaso, efectos secundarios y riesgos letales. Lo que mejoraría la predicción de elección y dosis correctas de fármacos.

En la actualidad, existen diversos campos de investigación que presentan las ventajas que ofrece la aplicación de exámenes farmacogenéticos en el abordaje para mejorar las terapias contra patológicas genéticas. La comprensión de estas herramientas con mecanismos genéticos y genómicos a través de su edad, sexo, etiológica y estadio de la enfermedad, prueban la influencia que factores psicológicos, físicos, sexuales, sociales y terapéuticos tendrían en la mejora de la eficacia, seguridad y calidad de vida del paciente.

Objetivo específico 2: Definir la patología epilepsia y los fármacos asociados en su tratamiento tradicional costarricense.

Es importante tomar en cuenta la epilepsia como una enfermedad neurológica relevante en la incidencia de pacientes diagnósticos en nuestro país. Debido a que es una patología reconocida por su complejidad y múltiples fallas terapéuticas en sus 70 millones de personas afectadas. Así mismo reconocer sus dificultades en dar con un diagnóstico preciso de las crisis epilépticas y empezar un tratamiento sin fallas terapéuticas relacionadas a las alteraciones cromosomales. Para así mejorar el pronóstico de vida de los pacientes epilépticos.

La epilepsia tiene signos y síntomas que son alarmantes por la capacidad cerebral de provocar convulsiones espontaneas y recurrentes con distintas localizaciones dependiendo del tipo de crisis epiléptica y tipo de síndrome relacionado. Estos afectan la salud de los pacientes en el ámbito físico, mental y emocional, y provoca que las personas puedan sufrir de otras comorbilidades como depresión y ansiedad asociadas a las fallas terapéuticas en regímenes tradicionales.

También es importante concluir que esta enfermedad en Costa Rica está relacionada a un esquema de tratamiento tradicional con un total de 10 fármacos antiepilépticos dependientes de una prescripción estricta, disponibilidad en la institución y complejidad de administración. Es necesario incluir que los escasos de posibilidad de prescripción y cantidad de fármacos afectarían el esquema propuesto por estudios científico-técnicos los cuales se rigen por control de las crisis en los pacientes.

Objetivo específico 3: Identificar las distintas técnicas farmacogenéticas utilizadas como herramienta para la optimización de terapias de pacientes diagnosticados con epilepsia.

Actualmente se presentan una cantidad limitada de opciones sobre las técnicas de estudio genético relacionado al diagnóstico y elección de fármacos debido a que están en un proceso de actualización y desarrollo. Sin embargo, las opciones disponibles en distintas entidades con uso más frecuente fueron los análisis genéticos de secuenciación masiva,

pruebas citogenéticas, pruebas bioquímicas, pruebas moleculares y por último pruebas genómicas.

En resumen, algunos de los métodos que estas técnicas utilizan para el análisis de secuenciaciones de ADN y ARN con respecto a los mecanismos de las patologías se realizan mediante la toma de muestras en diversos tejidos como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, médula ósea y líquido amniótico. La mayoría de laboratorios que proporcionan la posibilidad de realización de la prueba tras los resultados de las mismas disponen esta información genética a bases de datos las cuales están disponibles en línea para poder identificar distintas mutaciones genéticas a la aparición de enfermedades permitiendo medicina basada en evidencia diagnóstica.

No cabe duda que los estudios farmacogenéticos fueron desarrollados con el objetivo de quedar en la primera línea de opción para diagnósticos de patologías complejas, ya que al ser herramientas confiables, eficaces e individuales se les garantiza a los pacientes un alto porcentaje de probabilidad de mejora de vida.

Lo más importante y por lo cual se busca la aplicación de herramientas farmacogenéticas en las terapias de patologías con anomalías genéticas es la optimización de terapias por medio de avances en la capacidad de desarrollar tratamientos capacitados de proporcionar efectos terapéuticos óptimos que garanticen su actividad farmacológica sin afectar la salud del paciente debido a efectos secundarios por interacciones metabólicas. Y poder disminuir los síntomas molestos y severos en los pacientes que dificultan sobrellevar el diagnóstico de la enfermedad.

Objetivo específico 4: Demostrar el aporte de la farmacogenética en la optimización de terapias en pacientes pediátricos con epilepsia frente a pacientes con esquemas de tratamiento tradicional costarricense

Actualmente, las terapias basadas en esquemas antiepilépticos tradicionales costarricense contienen una cantidad de fármacos los cuales se conocen en función a un mismo mecanismo de acción en membranas sinápticas, difícil acceso en tratamiento crónico debido a su único uso intrahospitalario y la contraindicación de los fármacos en los

síndromes epilépticos establecido. Lo cual delimita los resultados positivos y efectivos en las farmacoterapias.

Es por esto que se proponen los análisis farmacogenéticos como gran aporte a las terapias de pacientes pediátricos con epilepsia implementando mejoras en el tratamiento según muestras genéticas en la administración y calidad de fármacos disponibles en esquemas tradicionales elegidos según el gen relacionado a los síndromes más frecuentes y severos en edades pediátricas.

Además, su aplicación de análisis en el funcionamiento polimórfico asociado a la metabolización de los fármacos por medio de la familia de citocromos CYP450 y aquellos cambios ocurridos en el manejo normal de inhibición y excitabilidad en las redes neuronales. Muestran sus aportes sobre la alteración de distintos mecanismos de acción sinápticos afectando el efecto terapéutico de los fármacos.

Los ensayos clínicos presentados demuestran que la aplicación de pruebas farmacogenéticas mejoraría las terapias epilépticas en pacientes pediátricos con epilepsia frente a esquemas tradicionales básicos sin individualización, ya que estos estudios comprueban que se optimizan aún más las terapias por el poder de aporte que tienen en las muestras de resultados de cantidad de dosis, vida media de eliminación, tiempo de efecto, método de absorción, metabolismo hepático, etc.

Estas terapias se beneficiarían más debido a la recomendación del fármaco más apropiado para un paciente específico desde edades tempranas, al tomarse en cuenta características como edades, géneros, ubicación de la crisis, tipo de síndrome y gen específico que representan una individualización en los síntomas de su patología.

Respondiendo a la pregunta de investigación, la importancia de la implementación de la farmacogenética en la optimización de terapias es que estas pruebas pueden ser aplicadas a cualquier paciente, sin embargo, los pacientes epilépticos en edades desde 0 a 15 años, son los que se ven mayormente afectados por la gravedad de los síntomas, ansiedad y estrés por el desespero en el desconocimiento de su patología, mortalidad y aparición de comorbilidades futuras. Por lo tanto, el desarrollo de terapias personalizadas basadas en alteraciones genéticas relacionadas a enfermedades mentales para la mejora de

la valoración, estudio de efectividad y seguridad en los tratamientos optimizarían la esperanza de calidad de vida del paciente. Al utilizar esquemas de tratamiento apoyados en pruebas genéticas se evitarían problemas relacionados a farmacorresistencia, fallas terapéuticas, efectos adversos, dosis subóptimas o tóxicas, metabolización rápida, lenta o super rápida de los fármacos y contraindicación farmacológica. Estos factores y otros se podrían presentar al administrar el tratamiento tradicional no solo por la falta de disponibilidad de fármacos sino también por la generalización presente en los tratamientos anticonvulsivos propuestos en Costa Rica.

## **5.2 Recomendaciones**

A las Instituciones públicas y privadas de centros de salud

- Valorar la aplicación de pruebas farmacogenéticas en pacientes con enfermedades complejas para futuros tratamientos farmacológicos aptos en las terapias individualizadas.
- Implementar capacitaciones con el personal de salud para actualizarse sobre el tema de la farmacogenética.
- Incluir farmacéuticos como equipo disciplinario para tratar los seguimientos farmacoterapéuticos de los pacientes.
- Implementar ayuda psicológica, física y nutricional a los pacientes pediátricos y sus padres.
- Permitir el acceso de la información actual sobre las pruebas realizadas en el país sin proporcionar información confidencial.
- Adecuar un centro especializado en genética en el área de salud pública.

A la Universidad Internacional de las Américas

- Ofrecer charlas a los estudiantes de farmacia y medicina sobre los aportes de las técnicas farmacogenéticas en la optimización de terapias.
- Añadir en el plan de estudios y/o fortalecer el tema de la influencia de las alteraciones genéticas sobre el funcionamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos.
- Apoyar a futuras generaciones que quieran realizar investigaciones sobre la influencia y nuevas técnicas genéticas aplicadas en la rama de la farmacia.

A la comunidad estudiantil de la Universidad Internacional de las Américas

- Se recomienda que estudien más sobre las pruebas farmacogenéticas ya que es un tema innovador y en constante desarrollo de nuevas aplicaciones en las terapias para seguir aportando conocimientos a los profesionales de salud y ofrecerles a los pacientes una mejor calidad de vida.
- Para futuras investigaciones se puede realizar una indagación sobre la cantidad de pruebas realizadas genéticas realizadas al año y cuáles son los factores que influyen en la elección de los pacientes.
- Para futuros tesisistas se puede realizar una investigación en la cual se entreviste al personal de salud sobre el conocimiento que tengan de la aplicación y aportes de la farmacogenética en enfermedades de origen genético.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Maradei S, Espinosa E, Izquierdo A, Velasco H. Detección de rearrreglos subteloméricos por MLPA en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en Colombia: papel del gen CHL 1 en la farmacorresistencia. *Rev Neurol*. [Internet]. 2013 [citado el 3 de octubre del 2022]; 57:(10) 444-450.
2. Chaves F, Dubuisson V. Perfil de la epilepsia en un servicio de neurología en Costa Rica. *Rev Neurol* [Internet]. 2001 [citado el 5 de octubre del 2022]; 33:(5) 411-413.
3. Aguirre L, Bennedetti A. Perspectivas en el Abordaje Farmacológico de la Epilepsia: Una Revisión Extensa de la Farmacoterapia. *Rev. Ecuat Neurol* [Internet]. 2019 [citado el 5 de octubre del 2022] 28:(3) 1-9. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v28n3/2631-2581-rneuro-28-03-00059.pdf>
4. Cowan L. La Epidemiología de la Epilepsia en Niños. [Internet].
5. Ortiz A, Loría R. Epilepsia en el Hospital Nacional de Niños. *Acta Medica Cost.* [Internet]. 1971 2002 [citado el 14 de octubre del 2022]; 14: (2) 119-128. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/v14n21971/art6.pdf>
6. Arrieta E, Alvarado P, Baudrit O, Salazar L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta Medica Cost.* [Internet]. 2012 [citado el 14 de octubre del 2022]; 54: (4) 207-216. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n4/art03v54n4.pdf>
7. Chemello C, Aguilera M, Calleja M, Faus M. Implantación de un protocolo Farmacogenético del polimorfismo del GENE CYP3A5 y la respuesta a Tacrolimus en el trasplante renal. *Ars Pharm.* [Internet]. 2010 [citado el 22 de octubre del 2022]; 51: (3) 307-313. Disponible en: <https://acortar.link/4vKUKk>
8. Sundberg M, Rodriguez C. Farmacogenética de las enzimas que metabolizan enzimas metabolizadoras de fármacos: implicaciones para una más segura y eficaz. *Phil Trans R Soc B.* [Internet] 2005 [citado el 26 de octubre del 2022]; 360: 1563-1570
9. Charria Ortiz G. Genética De Las Epilepsias. *Medicina* [Internet] 2007 [citado el 5 de octubre del 2022]; 67: (1) 601-613. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v67n6s1/v67n6s1a09.pdf>

10. Papastergiou J, Quilty LC, Li W, Thiruchselvam T, Jain E, Gove P, et al. Farmacogenómica guiada versus tratamiento antidepresivo estándar en un entorno de farmacia comunitaria: un ensayo controlado aleatorio. Clin Transl Sci. [Internet] 2021 [citado el 22 de octubre del 2022] 14(4):1359-1368. Disponible en: doi: 10.1111/cts.12986.
11. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A et al. Directrices del Consorcio de Implementación de Farmacogenética para los Genotipos CYP2D6, OPRM1 y COMT y Terapia Selecta de Opioides. Clin Pharmacol Ther. [Internet] 2021 [citado el 22 de octubre del 2022] 110(4):888-896. Disponible en: doi: 10.1002/cpt.2149
12. Mirzakhani H, Noorden M, Swen J, Nozari A, Guchelaar H. Farmacogenética en terapia electroconvulsiva y medicamentos adyuvantes. Farmacogenomica. [Internet] 2015 [citado el 22 de octubre del 2022] 16(9): 1015-31. Disponible en: doi: 10.2217/pgs.15.57.
13. Badilla B. Nuevos Enfoques De La Epilepsia y Su Tratamiento. Rev Cost Cienc Med. [Internet] 1989 [citado el 24 de octubre del 2022]; 10(3): 33-45. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v10n3/art4.pdf>
14. Bishop JR. Farmacogenética. Handb Clin Neurol [Internet]. 2018 [citado el 22 de octubre del 2022]; 147:59–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00006-3>
15. Brenner G, Stevens C. Farmacología Básica [Internet]. 5a ed. España: Elsevier; 2019. Disponible en: <https://books.google.at/books?id=HHWCDwAAQBAJ>
16. Verstuyft C, Becquemont L, Mouly S. Farmacocinética de los medicamentos. EMC. Tratado Med [Internet]. 2022 [citado el 18 de marzo del 2023] ;26(1):1–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410\(22\)46044-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1636-5410(22)46044-2)
17. Borobia A, Carcas A. Implementación de la Farmacogenética En La Práctica Clínica: Hacia Las Estrategias de Genotipado Anticipado. IBJ Clinical Pharmacology [Internet]. 2016 [citado el 18 de marzo del 2023]; 1(1): 1-4. Disponible en: <https://acortar.link/qHRfxp>
18. De La Guardia Gutiérrez MA, Ledezma JCR. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. J Negat No Posit Results [Internet].

- 2020 [citado el 14 de julio de 2023];5(1):81–90. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3215>
19. Sundholm M. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2013 [citado el 14 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/youthenvoy/es/2013/09/oms-organizacion-mundial-de-la-salud/>
  20. Lacruz Rengel M. Variaciones en la Calidad de vida del escolar con Epilepsia. El caso venezolano. Avances en Biomedicina [Internet]. 2019 [citado el 14 de julio de 2023];8(2):55–63. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331365743004>
  21. Pellegrino Dres A, Crespillo Marquez M. El genoma humano y el desarrollo de la Farmacogenetica. Prensa Med Argent [Internet] 2021 [citado el 25 de marzo de 2023]; 134(2): 1-5
  22. Espeche A, Pediatría Ambulatoria en Hospital Público Materno Infantil. SACA. [Internet] 2018 [citado el 5 de mayo de 2023] Disponible en: <https://acortar.link/Hs6SmA>
  23. International League against epilepsy. Definición y clasificación de la epilepsia. ILAE.org. [Internet]. 2023 [citado el 14 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification>
  24. San Juan D, Rodríguez Méndez D. Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales. Un punto de vista neurofisiológico. Neurol (Engl Ed) [Internet]. 2020 [citado el 13 de julio de 2023];38(2):114–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.010>
  25. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Clasificación de las epilepsias. Epilepsia [Internet]. 2017 [citado el 5 de marzo de 2023];58(4):512–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13709>
  26. Noriega Morales G, Shkurovich Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico. ABC [Internet]. 2020 [citado el 13 de julio de 2023]; 65(3):224–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/95680>
  27. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Carga global regional y nacional de enfermedades neurológicas en. Lancet Neurol [Internet]. 2019 [citado el 13 de julio

- de 2023]; 18(4):357–75. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)
28. Candela Cancho A. Síndromes epilépticos según la edad. *Pediatría integral*. [Internet]. 2020 [citado el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-10/sindromes-epilepticos-segun-la-edad/>
29. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Convulsiones epilépticas y epilepsia: definiciones propuestas por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE). *Epilepsia* [Internet]. 2005 [citado el 25 de marzo de 2023].;46(4):470–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
30. Gómez E, Giráldez B, López R, Pozo R, Moreno M, Fernández J, et al. *Afrontando la Epilepsia*. 1a ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2014. [consultado el 13 de julio del 2023]. Disponible en: [https://www.apiceepilepsia.org/Descargas/Afrontando la Epilepsia.pdf](https://www.apiceepilepsia.org/Descargas/Afrontando%20la%20Epilepsia.pdf)
31. Gonzales Rios C, Enriquez Florez J. Vista de Síndrome de West: reporte de un caso *Medicinaclinicaysocial.org*. [Internet]. 2018 [citado el 14 de julio de 2023]; 2(1): 37-40 Disponible en: <https://www.medicinaclicaysocial.org/index.php/MCS/article/view/18/94>
32. Mercader Casado S. Propuesta de Intervención neuropsicológica en un caso de Síndrome de Dravet. *Universitat Oberta de Catalunya (UOC)* [Internet]. 2022 [citado el 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://openaccess.uoc.edu/handle/10609/146739>
33. Vidaurre J. Síndromes epilépticos genéticos. *Bvsalud.org* [Internet] 2017 [citado el 18 de mayo de 2023]; 46(2):68-74. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848353/sindromes-epilepticos-geneticos.pdf>
34. Otero L, Herrera Y, Cornejo J, Carrizosa J, Henao J. Estado epiléptico en niños: experiencia de un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2019 [citado el 16 de octubre de 2022]; 35(3):123–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022255>

35. Ortega J, Herrera D, Adrián Ó, Miranda R, Manuel J, Legaspi O. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. Acta med. Grup Angeles. [Internet] 2018 [citado el 26 de marzo de 2023]; 16(3). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v16n3/1870-7203-amga-16-03-226.pdf>
36. Consalvo D, Fontela M, Papayannis C, Romano L, Saidón P, Bernater R. Actualización de las guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. Neurol Argent [Internet]. 2013 [citado el 25 de marzo de 2023]; 5(3):187–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.03.001>
37. Aguirre L, De Leon-Benedetti A. Perspectivas en el Abordaje Farmacológico de la Epilepsia: Una Revisión Extensa de la Farmacoterapia. Rev. Ecuatoriana de Neurol. [Internet]. 2019 [citado el 13 de junio de 2023]; 28(3):1–9. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v28n3/2631-2581-rneuro-28-03-00059.pdf>
38. Silva Venegas V. Nuevos fármacos antiepilépticos en epilepsias de la infancia. Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc. [Internet]. 2016 [citado el 9 de junio de 2023]; 27(2): 1-27. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1413123/revista-sopnia\\_2016-2-37-63.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1413123/revista-sopnia_2016-2-37-63.pdf)
39. Málaga I, Sánchez R, Roldán S, Ramos J, García J. Nuevos fármacos antiepilépticos en pediatría. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2019 [citado el 25 de marzo de 2023]; 91(6):415.e1-415.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2019.09.005>
40. Sills G, Rogawski M. Mecanismos de acción de los anticonvulsivos utilizados actualmente. Neuropharmacology [Internet]. 2020 [citado el 9 de junio de 2023]; 168(107966):1-13 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
41. Hull Jacob M, Isom Lori L. Subunidades  $\beta$  del canal de sodio dependientes de voltaje: el poder fuera del poro en el cerebro. Neuropharmacology [Internet]. 2018 [citado el 9 de junio de 2023]; 132:43–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.018>
42. Lodish H, Berk A. Biología Celular Molecular. [Internet] 7th ed. New York: W. H. Freeman and Co; 2013.

43. Denomme N, Hull J, Mashour G. Papel de los canales de sodio activados por voltaje en el mecanismo de la inconsciencia inducida por el éter. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2019 [citado el 10 de junio de 2023]; 71(4):450–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.118.016592>
44. Servando J, Matus M, Rafael F, Morales R, Basurto J, Samuel J, et al. Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2010 [citado el 10 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v44n3/v44n3a04.pdf>
45. Lozano Jiménez Y, Sánchez Mora R. Canales de calcio como blanco de interés farmacológico. *Nova* [Internet]. 2020 [citado el 10 de junio de 2023];18(34):57–76. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v18n34/1794-2470-nova-18-34-57.pdf>
46. Kuang Q, Purhonen P, Hebert H. Estructura de los canales de potasio. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2015 [citado el 10 de junio de 2023]; 72(19):3677–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-1948-5>
47. Maljevic S, Lerche H. Genes de canales de potasio y epilepsia neonatal familiar benigna, familiar neonatal. *Prog Brain Res* [Internet]. 2014 [citado el 10 de junio de 2023]; 213:17–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63326-2.00002-8>
48. Olsen RW. Receptor GABAA: Moduladores alostéricos positivos y negativos. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 [citado el 10 de junio de 2023]; 136:10–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.036>
49. Aminoff M, Basbaum A, Beauduy C, Benowitz N. *Farmacología Básica y Clínica*. [Internet] 15th ed. Katzung B, editor.: LANGE; 2020.
50. Rodríguez G, Cruz S, Machado I. Fisiopatología de la epilepsia: genética y ambiente. *Rev. cuba. investig. bioméd.* [Internet]. 2019 [citado el 10 de junio de 2023]; 38(1): 1-7.
51. Martínez Visbal A, Fernández Delgado A, Zarza Zúñiga M. Receptores NMDA: fundamentos e implicaciones terapéuticas en el manejo del dolor. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2020 [citado el 10 de junio de 2023]; 49(5):632–9. Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv49n05-07/>

52. Yacubian EMT, Caicedo GC, Pohl LR. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. [Internet] 1ª ed. Brazil: Alade; 2014.
53. Reséndiz-Aparicio JC, Padilla-Huicab JM, Martínez-Juárez IE, Hernández-Martínez G, López-Correa E, Vázquez-Juárez B, et al. Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsias en pacientes en edad pediátrica. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2023 [citado el 23 de marzo de 2023];20(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/rmn.m19000056>
54. Elsevier. El viaje de un fármaco en nuestro cuerpo: transporte y fases de actividad [Internet]. Elsevier Connect. [citado el 12 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/enfermeria/edu-el-viaje-de-un-farmaco-en-nuestro-cuerpo-transporte-y-fases-de-actividad>
55. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Farmacoterapia para los trastornos del estado de ánimo en el embarazo; Una revisión de los cambios farmacocinéticos y recomendaciones clínicas J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2014 [citado el 22 de mayo de 2023];34(2):244–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000087>
56. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/JIIaaM>
57. Anderson GD, Hakimian S. Factores farmacocinéticos a considerar en la selección de medicamentos anticonvulsivos para pacientes mayores con epilepsia. Drugs Aging [Internet]. 2018 [citado el 5 de junio de 2023];35(8):687–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-018-0562-2>
58. Asconapé JJ. Uso de drogas antiepilépticas en enfermedades renal. Handb Clin Neurol. [Internet]. 2014 [citado el 5 de junio de 2023]; 119: 417–32 Disponible en: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.
59. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Farmacocinética de Gabapentina durante el parto, periodo neonatal y lactancia; Se produce una acumulación fetal durante el embarazo. Epilepsia. [Internet]. 2005 [citado el 5 de junio de 2023];46(10):1621-4. Disponible en: 10.1111/j.1528-1167.2005.00251.x.

60. Pongcharoen P, Fleischer AB Jr. Una revisión basada en la evidencia de los tratamientos sistémicos para el prurito. *Eur J Pain* [Internet]. 2016 [citado el 5 de junio de 2023];20(1):24–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.766>
61. Anderson GD, Hakimian S. Farmacocinética de Antiepilepticos en Pacientes con Insuficiencia Hepática. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2014 [citado el 5 de junio de 2023];53(1):29–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0107-0>
62. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Monitorización Terapéutica de Fármacos Antiepilepticos en Epilepsia en 2018 *Ther Drug Monit* [Internet]. 2018 [citado el 5 de junio de 2023];40(5):526–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0000000000000546>
63. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, Farrell MJ, Soldin SJ, Haas RH. Estudio de siete días de la farmacocinética del levetiracetam, levetiracetam intravenoso en neonatos. *Farmacocinetica durante la primera semana de vida. Pediatr Res* [Internet]. 2012 [citado el 5 de junio de 2023];72(1):43–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2012.51>
64. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus fenobarbital en convulsiones neonatales. Ensayo controlado y randomizado. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado el 5 de junio de 2023];145(6):e20193182. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-3182>
65. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. Tolerabilidad y seguridad del perampanel: dos estudios randomizados de escalación de dosis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2012 [citado el 9 de junio de 2023];125(1):8–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01588.x>
66. Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. El reto de la farmacoterapia en niños y adolescentes con comorbilidad epilepsia-TDAH *Clin Drug Investig* [Internet]. 2018 [citado el 9 de junio de 2023];38(1):1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>
67. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Drogas antiepilepticas y enfermedades hepaticas. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 [citado el 9 de junio de 2023];77:23–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013>

68. Maxfield K, et al. Optimización Del Tratamiento Farmacologico Despues De La Introducción Al Mercado. JAMA Cardiology. [Internet]. 2021 [citado el 9 de junio de 2023]
69. Cuervo L, Pozo D. 5. Farmacogenética del cáncer CANCER PHARMACOGENETICS [Internet]. 2022 [citado el 17 de junio de 2023]; 56(1): 144-174. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6387599a97d14art5.pdf>
70. Rueda C, Lozano R, Iglesias I, Sanchez M, Gomez P. Vista de Impacto de la intervención farmacéutica realizada a pacientes oncológicos en farmacia comunitaria. Pharm Care Esp [Internet] 2020 [citado el 17 de junio de 2023]; 22(2): 75-94. Disponible en: <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/542/450>
71. Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: Método D. Pharmacy Practice. 2006 [citado el 17 de junio de 2023]; 4(1): 44-53. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/pharmacy/v4n1/giaf.pdf>
72. Carretero G, Gómez J. Guía de manejo de la PSORIASIS en la farmacia España: ELSEVIER; 2016.
73. López L, Universidad Industrial de Santander, Romero S, Parra DI, Rojas L, Universidad Industrial de Santander, et al. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: CONCEPTO Y MEDICIÓN. Hacia promoc. salud. [Internet]. 2016 [citado el 16 de junio de 2023]; 0121-7577(2462-8425):117-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17151/hpsal.2016.21.1.10>
74. Antonio J, Larrea M, María L, Anguiano A, Amadeo J, Betancourt M, et al. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente Rev. Sanid. Mil. [Internet]. 2018 [citado el 13 de julio de 2023]; 72(1): 1-12. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rsm/v72n1/0301-696X-rsm-72-01-47.pdf>
75. Asociación Internacional de Farmacovigilancia Terapéutica y Toxicología Definiciones de TDM & CT Clínica. Seagull. [Internet]. 2016 [citado el 17 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>

76. Ceren A, Roberts J, Lipman J, Cass A, Urban G, Dicer C. Seguimiento terapéutico de medicamentos in situ. Trends Biotech. [Internet] 2020 [citado el 18 de junio de 2023].; 38(1): 1-16. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0167-7799%2820%2930061-5>
77. Leslie Escobar QF. monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2016 [citado el 17 de junio de 2023]; 27(5):605–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.006>
78. JFDA. Directrices para detectar y notificar reacciones adversas a los medicamentos. ISOP [Internet]. 2014 [citado el 13 de julio de 2023]; 1: 1-35 Disponible en: <https://who-umc.org/media/1079/jordan.pdf>
79. Urzì Brancati V, Pinto Vraca T, Minutoli L, Pallio G. Polimorfismos que afectan la respuesta a la novela de medicamentos antiepilépticos Int J Mol Sci [Internet]. 2023 [citado el 22 de junio de 2023];24(3):2535. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032535>
80. Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Farmacogenética de la epilepsia farmacorresistente. Int J Mol Sci [Internet]. 2021[citado el 22 de junio de 2023];22(21):11696. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111696>
81. Walker LE, Mirza N, Yip VLM, Marson AG, Pirmohamed M. Enfoques de medicina personalizada en epilepsia. J Intern Med [Internet]. 2015 [citado el 22 de junio de 2023];277(2):218–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12322>
82. Hernandez R, Fernandez C, Baptista P. Metodología de la Investigación. [Internet] 6a ed. Mexico. Mc Graw Hill Education; 2014.
83. Sánchez Flores FA. Fundamentos Epistémicos de la Investigación Cualitativa y Cuantitativa: Consensos y Disensos. Rev Digit Investig Docencia Univ [Internet]. 2019 [citado el 23 de junio de 2023];101–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.19083/ridu.2019.644>
84. Cuevas A, Mendoza C, Hernandez R, Méndez S. Fundamentos De Investigación. I a ed. ed. [Internet] Mexico: Mc Graw Hill; 2017
85. Maranto M, González M. Universidad Autónoma del estado de Hidalgo UAEH. [Internet].; 2015 [citado el 2 de junio de 2023] Disponible en:

[/https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/16700/LECT132.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/16700/LECT132.pdf?sequence=1&isAllowed=y) .

86. Azcona Avalos G, Navarro Linares J. Aplicación de criterios de búsqueda y selección de textos para la elaboración de trabajos académicos en estudiantes universitarios: un estudio de caso. Propós represent [Internet]. 2021 [citado el 23 de junio de 2023];9(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/pyr/v9n3/2310-4635-pyr-9-03-e825.pdf>
87. Instituto nacional de investigación del genoma humano. Estudios del Genoma [Internet].; 2015 [citado el 4 de julio de 2023] Disponible en: <https://www.genome.gov/acerca-del-proyecto-internacional-hapmap>
88. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2022 [citado el 4 de julio de 2023];33(1):7–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.01.002>
89. Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en medicina. Colomb Med [Internet]. 2009 [citado el 4 de julio de 2023] ;40(3):327–46. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28312403012>
90. Duque RR, Miguel-Soca PE. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. Rev habanera cienc médicas [Internet]. 2020 [citado el 4 de julio de 2023];19(6):3128. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3128>
91. García-Acero y Patricia Díaz-Gimeno P. Farmacología de sistemas: estudio de las bases moleculares de respuesta a fármacos [Internet]. Genotipia.com. [citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <http://genotipia.com/wp-content/uploads/2019/04/GMG3-75-89-Garc%C3%ADa-web.pdf>
92. Wake D, Ilbawi N, Dunnenberger H, Hulick P. Pharmacogenomics. Med Clin North Am [Internet]. 2019 [citado el 4 de julio de 2023];103(6):977–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.002>
93. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S-Q. Farmacogenómica de enzimas y transportadores metabolizadores de fármacos: relevancia para la medicina de precisión. Genomics Proteomics Bioinformatics [Internet]. 2016 [citado el 4 de julio

- de 2023];14(5):298–313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
94. Beghi E. La epidemiología de la Epilepsia. *Neuro epidemiology*. [Internet]. 2020 [citado el 4 de julio de 2023];54(2):185–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000503831>
95. Fisher R, Cross J, D’Souza C, French J, Haut S, Higurashi N, et al. Manual Instructivo para la ILAE 2017 clasificación de tipos de convulsiones. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [citado el 5 de julio de 2023];58(4):531–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13671>
96. Thurman D, Beghi E, Begley C, Berg A, al e. Normas para estudios epidemiológicos y Wiley Periodicals Inc. [Internet] 2011 [citado el 5 de julio de 2023]; 57(7): 2-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>
97. Thijs R, Surges R, O’Brien T, Sander J. Epilepsia en Adultos. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado el 5 de julio de 2023];393(10172):689–701. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
98. Yuen A, Keezer M, Sander J. Epilepsia es un desorden sistematico y neuronal *Epilepsy Behav* [Internet]. 2017[citado el 5 de julio de 2023];78: 57–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010>
99. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. La Epidemiología de las comorbilidades en la población genera de Epilepsia. *Epilepsia* [Internet]. 2004 [citado el 5 de julio de 2023];45(12):1613–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>
100. Bill and Melinda Gates Foudation. Carga mundial, regional y nacional de los trastornos neurológicos, 1990-2016: un análisis sistemático para el Estudio sobre la carga mundial de morbilidad. Elsevier. [Internet]. 2019 [citado el 9 de julio de 2023]; 18: 1-23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/ S1474-4422\(18\)30499-X](http://dx.doi.org/10.1016/ S1474-4422(18)30499-X)
101. Perucca P, Bahlo M , Berkovic S. La genetica de la epilepsia. *Annu.Rev.Genom.Hum.Genet.* . [Internet]. 2020 [citado el 10 de julio de 2023]; 21(2): 5-155 Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-genom-120219-074937>

102. OPS, OMS, ILAE, IBE. Informe sobre la epilepsia en latinoamérica. 1a ed. México. AG Publicidad; 2008.
103. Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Lista Oficial de Medicamentos y Normativa. LOM. [Internet]. 2023 [citado el 10 de julio de 2023];16: 1- 422. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/pdf/lom.pdf>
104. Secugen - Secuenciación Masiva [Internet]. Secugen.es. [citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.secugen.es/es/secuenciacion/masiva/secuenciacion-masiva.php>
105. Secugen S.L. Analisis Genético de Epilepsia: Paneles de secuenciación masiva. [Internet] 2023 [citado el 4 de julio de 2023]. disponible en: <https://acortar.link/PBKK6y>
106. Santamaría M, Lezana JM. Técnicas De Secuenciación Masiva (NGS) [Internet]. Seqc.es. [citado el 14 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/25/5627/786418279/826284/cms/tema-5-tecnicas-de-secuenciacion-masiva-ngs.pdf/>
107. Lifebit Biotech (Ltd LB). Para curar enfermedades se necesita información. [Internet].; 2023 [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.lifebit.ai/?utm\\_term=illumina&utm\\_campaign=Search+%7C+Competitors+%7C+v1&utm\\_source=adwords&u](https://www.lifebit.ai/?utm_term=illumina&utm_campaign=Search+%7C+Competitors+%7C+v1&utm_source=adwords&u)
108. Oxford Nanopore technologies [Internet]. Oxford Nanopore Technologies. [citado el 9 de julio de 2023]. Disponible en: <https://nanoporetech.com>
109. Chappelle Amelia. Cómo Entender La Genética. [Internet]. 1a ed. New York: Genetic Alliance;2009 [citado el 6 de julio de 2023].
110. Pharmacogenetic testing [Internet]. Genomind. 2022 [citado el 6 de julio de 2023]. Disponible en: <https://genomind.com/solutions/pharmacogenetic-testing/>
111. Brun L, Viemari JC, Villard L. Modelos en ratones de la disfunción del gen KCNQ2. Epilepsia. [Internet] 2022 [citado el 9 de julio de 2023]; 63: 2813-2826. Disponible en: DOI: 10.1111/epi.17405
112. Nappi P, Miceli F, Soldovieri &MV, Ambrosino P, Barrese V, Tagliatela M. Canalopatías epilépticas causadas por la disfunción del canal neuronal Kv7 (KCNQ)

- neuronal. *Eur J Physio*. [Internet] 2020 [citado el 9 de julio de 2023]; 472(7): 881-898. Disponible en: <https://sci-hub.ru/10.1007/s00424-020-02404-2>
113. Spoto G, Saia MC, Amore G, Gitto E, GL, Mainieri G, et al. Convulsiones neonatales: una descripción general de las causas genéticas y Opciones de tratamiento. *Brain Sci*. [Internet] 2021 [citado el 9 de julio de 2023]; 11: 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/brainsci11101295>
114. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Santos SF, Numis AL, et al. Presentación neonatal de epilepsias genéticas: diferenciación temprana de convulsiones agudas provocadas. *Epilepsia*. [Internet] 2021 [citado el 9 de julio de 2023]; 62: 1907-1920. Disponible en: <https://sci-hub.ru/10.1111/epi.16957>
115. Scala M, Bianchi A, Bisulli F, Coppola A, Elia M, Trivisano M, et al. Avances en las pruebas genéticas y optimización del tratamiento clínico de niños y adultos con epilepsia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. [Internet] 2020 [citado el 10 de julio de 2023]; 21(11): 1191-1194. Disponible en: <https://sci-hub.ru/10.1080/14737175.2020.1713101>
116. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, et al. Análisis genético de PRRT2 para la epilepsia infantil benigna, convulsiones infantiles con síndrome de coreoatetosis y onvulsiones benignas con gastroenteritis leve. *Brain Dev*. [Internet] 2012 [citado el 9 de julio de 2023]; 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2012.09.006>
117. Hernández V. Cribado farmacológico para el Síndrome de Dravet. [Tesis para el Grado de Doctorado en Biología Molecular]; Elche; 2017
118. Menezes LFS, Sabiá Júnior EF, Tibery DV, Carneiro LDA, Schwartz EF. Revisión de la Epilepsia relacionada a canales de sodio dependientes de voltaje encefalopatías *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado el 11 de julio de 2023]; 11:1276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01276>
119. Knupp K, Wirrell E. Estrategias de tratamiento para el Síndrome de Dravet. *CNS Drugs* [Internet]. 2018 [citado el 11 de julio de 2023]; 32(4):335–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y>
120. Yang C, Hua Y, Zhang W, Xu J, Xu L, Gao F, et al. Estudio prospectivo de la eficacia de una dieta cetogénica en 20 pacientes con síndrome de Dravet. *Neurol Sci* [Internet].

- 2018 [citado el 11 de julio de 2023]; 39(6):1113–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-018-3300-y>
121. Espinosa-Jovel C. Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. 2020 [citado el 12 de julio de 2023];38(1):49–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>
  122. Gataullina S, Dulac O. Del genotipo al fenotipo en la enfermedad de Dravet. *Seizure* [Internet]. 2017 [citado el 10 de julio de 2023]; 44:58–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.014>
  123. Ortega L, Giráldez B, Verdú A, García O, Sánchez G, Serratos J, et al. Nueva mutación en el gen STXBP1 en un paciente con síndrome de Ohtahara no lesional. *Neurología* [Internet]. 2016 [citado el 10 de julio de 2023]; 31(8):523–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.017>
  124. Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O, Salazar-Sánchez y. L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta méd. costarric.* [Internet]. 2012 [citado el 11 de julio de 2023];54(4) Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n4/art03v54n4.pdf>

## **CAPÍTULO VII- ANEXOS**

### Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor/Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Hurtado C./ Revista Médica Clínica Las/ 2022	88	Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión narrativa	Se describieron conceptos asociados a la medicina de precisión y se dieron una pincelada sobre las diferentes áreas de aplicación en medicina clínica y las proyecciones que se plantean para su desarrollo en los próximos años
IsazaC, Sepúlveda J, Henao J / . Colomb Med / 2009	89	La farmacogenómica en medicina	Revisión bibliográfica	5	NA	Se consultó la literatura biomédica pertinente en las bases de datos Medline, Proquest, Science Direct, Ovid y Cochrane, así como la información disponible	El principal valor de la farmacogenética médica radica en: i) Identificar individuos que puedan predecir si un fármaco será efectivo ya qué dosis,

						en sitios web de organismos sanitarios internacionales.	o por el contrario, si el fármaco debe evitarse por el alto riesgo de toxicidad o por el estado del paciente. Él nunca responde. ii) Identificar dianas moleculares susceptibles de intervención farmacológica.
Duque RR, Soca PM / Rev haban cienc méd / 2020	90	Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica	Revisión bibliográfica	5	Artículos publicados entre 2008 y enero de 2020.	Se realizó una revisión crítica de la farmacogenómica en las bases de datos principales: SciELO, MedLine/PubMed/PMC y Scopus con los descriptores farmacogenómica /pharmacogenomics,	Los principios de la farmacogenómica se basan en el conocimiento del genoma humano, lo que permite determinar el perfil genético de un paciente y la respuesta óptima a la terapia farmacológica con el menor número de

							<p>efectos adversos. Utilizado en oncología, cardiología, medicina interna y endocrinología.</p> <p>Conclusiones: Los biomarcadores farmacogenéticos son herramientas valiosas para identificar genes involucrados en la respuesta a fármacos y son importantes para la aplicación de medicina personalizada para mejorar la respuesta a fármacos y evitar o minimizar los efectos adversos, aunque la traducción a herramientas útiles</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							sigue siendo un desafío. común en la práctica médica.
Acero PG, Gimeno PD / Genética médica y Genómica / 219	91	Farmacología de sistemas: estudio de las bases moleculares de respuesta a fármacos	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión enfocada en presentar una visión general de las bases moleculares de respuesta a fármacos aplicada a la salud humana	La construcción de redes moleculares que muestren conexiones entre diferentes componentes es de gran importancia para estudiar los mecanismos moleculares de diferentes enfermedades. Examinar este tipo de relaciones integrando diferentes perspectivas nos permitirá comprender mejor ciertos procesos celulares y guiará futuras investigaciones

							biomédicas en la búsqueda de hipótesis más factibles o viables para posteriores aplicaciones clínicas y futuras comprobaciones. a través del procedimiento experimental
Wake D, Ilbawi N, Dunnenberge HM, Hulick P / Med Clin N Am / 2019	92	Farmacogenómica	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	La farmacogenómica se presenta como una ciencia ómica que aporta gran valor tanto a la práctica clínica como en las etapas iniciales de investigación. Sin embargo, es necesario aún profundizar en el conocimiento

							derivado de la información que ofrece y fomentar su implementación.
Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ/ Genomics, Proteomics & Bioinformatics. / 2016	93	Farmacogenómica de enzimas y transportadores de metabolizadores de fármacos: relevancia para la medicina de precisión.	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	Algunas poblaciones exhibieron frecuencias extremadamente altas de variantes alélicas que están asociadas con varias consecuencias clínicas significativas. Aprovechando la farmacogenómica, los investigadores han evaluado algunas variantes genéticas específicas responsables de las respuestas farmacológicas particulares de los

							individuos.
Beghi E/ Neuro epidemiology / 2020	94	La epidemiologia de la Epilepsia	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	la epilepsia sigue siendo una causa importante de discapacidad y mortalidad. Si se aplica a los estudios epidemiológicos, el cambio en la definición de epilepsia, que ahora incluye un número significativo de casos con convulsiones únicas no provocadas, afectará la incidencia, prevalencia y mortalidad de la epilepsia en el futuro.
Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW / Seminar / 2019	97	Epilepsia en adultos	Revisión Bibliografica	5	NA	NA	Se demostró que la epilepsia es una enfermedad predisponente a

							comorbilidades asociadas así también como en muchos se encontró una asociación a fuertes características genéticas que predisponen la gravedad, frecuencia y tratamiento de la epilepsia.
Athanasios K C, Azeem M, Josemir W. S/ Epilepsia/2004	99	Epidemiología de la comorbilidad de la epilepsia en la población general	Transversal	4	Adultos con epilepsia registrados en centros de salud primaria	Se utilizaron datos obtenidos de bases de datos de investigación en Reino Unido	Se encontró que aquellos pacientes diagnosticados con epilepsia mostraban datos más elevados de aparición de patologías como psicosis, depresión, diabetes, hipertensión, ansiedad etc. Se cálculos dichos resultados con los

							niveles de prevalencia en distintas edades en donde se encontró que adultos mayores y niños se verán mayormente afectados.
Bill and Melinda Gates Foundation / Elsevier. / 2019	100	Carga mundial, regional y nacional de los trastornos neurológicos, 1990-2016: un análisis sistemático para el Estudio sobre la carga mundial de morbilidad	Revisión sistemática y metaanálisis	1	NA	Se utilizaron estimaciones GBD para resumir el estado de salud poblacional en España en 2016 y describir las tendencias en morbilidad de 1990 a 2016.	En 2016 en España hubo 418.516 muertes, de una población total de 46,5 millones, y el 80,5% de ellas ocurrieron en personas de 70 años o más. Las ENT fueron la principal causa de muerte (92,8%). Se observaron incrementos notables en la mortalidad de 1990 a 2016 en otros cánceres, infecciones respiratorias del tracto

							inferior, enfermedad renal crónica y otras enfermedades cardiovasculares, entre otros. Los dolores de espalda y cervical fueron el contribuyente más importante de discapacidad en España en 2016. Hubo un aumento notable de la carga poblacional debida a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. El tabaco sigue siendo el riesgo para la salud más importante que debe abordarse en España.
PieroPerucca , MelanieBahlo , SamuelF.Berkovic /	101	La genética de la epilepsia	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión se centra en los aspectos genéticos y clínicos de dichas	La desde hace tanto tiempo sospechada presencia de un

Rev.Genom.Hum.Genet / 2020						condiciones y alteraciones. También se revisarán brevemente los estudios más relevantes de la literatura médica	componente genético en la etiología de los síndromes epilépticos puros parece haberse confirmado en años recientes gracias a los avances en epidemiología clínica. El descubrimiento de al menos 12 genes específicos en algunos de dichos síndromes (de tipo familiar), ha dado prueba fehaciente de que sí existen relaciones directas.
Brun L, Viemari JC, Villard L./ rev neurobiología / 2022	111	Modelos en ratones de la disfunción del gen KCNQ2. Epilepsia	Revisión bibliográfica	5	NA	Revisión de los diferentes modelos de epilepsia que se han utilizado en la rata neonata y en desarrollo.	La epilepsia, que afecta al 1% de la población general, afecta a 18.5 por 1000 niños en la población pediátrica mexicana.

							<p>La experiencia clínica muestra que hay dos aspectos de la relación entre el desarrollo del cerebro y la epilepsia. El primero sugiere que las etapas maduras del desarrollo del cerebro parecen reducir el umbral de convulsiones, el segundo sugiere que ciertos tipos de convulsiones, cuando se presentan en el período neonatal o posnatal, pueden provocar epilepsia u otros tipos de trastornos neurocognitivos en la edad adulta.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Nappi P, Miceli F, Soldovieri &amp;MV, Ambrosino P, Barrese V, Tagliatela M. / Eur J Physio /2020</p>	<p>112</p>	<p>Canalopatías epilépticas causadas por la disfunción del canal neuronal Kv7 (KCNQ) neuronal</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Los miembros de la subfamilia de genes KCNQ (Kv7) se encuentran entre las subunidades de canales de K<sup>+</sup> activados por voltaje más fascinantes e intrigantes. subunidades de canales de K<sup>+</sup> dependientes de voltaje más fascinantes e intrigantes. Su papel fisiológico es crucial en varios tejidos, como el corazón, el cerebro, los músculos lisos y esqueléticos.</p>
<p>Spoto G, Saia MC, Amore G, Gitto E, GL, Mainieri G, et al / Brain Sci. / 2021</p>	<p>113</p>	<p>Causas genéticas de Convulsiones Neonatales</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>La epilepsia neonatal puede ser causada por malformaciones cerebrales estructurales, que con</p>

							frecuencia tienen una causa genética subyacente. Los IEM pueden causar epilepsia neonatal debido a hipoglucemia, sustancias tóxicas o malformaciones estructurales. Hay muchas causas de epilepsia de un solo gen, incluidas las canalopatías y los genes implicados en el metabolismo de los neurotransmisores.
Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Santos SF, Numis AL, et al / Epub/ 2020	114	Presentación neonatal de epilepsias genéticas: diferenciación temprana de convulsiones agudas	Transversales	4	Dos unidades de cuidados intensivos neonatales de nivel IV , diagnosticados	Analizamos retrospectivamente las características clínicas y electroencefalográficas (EEG) de las convulsiones en recién	Se identificaron veinte recién nacidos con epilepsia genética y se compararon con 40 recién nacidos con convulsiones agudas

		provocadas			con epilepsia genética	nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales de nivel IV, diagnosticados con epilepsia genética, para quienes se disponía de un registro de video-EEG en el momento de la presentación para su revisión, y los comparamos en proporción 1:2 con neonatos con convulsiones por ictus o encefalopatía hipóxico-isquémica.	provocadas. Las epilepsias genéticas se asociaron con variantes patogénicas en KCNQ2 (n = 12), KCNQ3 (n = 2), SCN2A (n = 2), KCNT1 (n = 1), PRRT2 (n = 1) y BRAT1 (n = 2)
Scala M, Bianchi A, Bisulli F, Coppola A, Elia M, Trivisano M, et al / Expert Review of Neurotherapeutics /	115	Avances en las pruebas genéticas y optimización del tratamiento clínico de niños y adultos con	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	Debido a la heterogeneidad de los trastornos epilépticos de presunta etiología genética, la elección de

2020		epilepsia.					<p>la prueba genética más adecuada para cada paciente es de vital importancia para aumentar el rendimiento diagnóstico. El análisis citogenético mediante array-CGH y, en casos seleccionados, FISH pueden ser útiles en pacientes sindrómicos. En cambio, el MLPA puede realizarse para descartar posibles deleciones de genes ya asociados con fenotipos epilépticos distintivos en pacientes no sindrómicos</p>
------	--	------------	--	--	--	--	--

<p>Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, et al / Brain Dev/ 2012</p>	<p>116</p>	<p>Análisis genético de PRRT2 para la epilepsia infantil benigna, convulsiones infantiles con síndrome de coreoatetosis y convulsiones benignas con gastroenteritis leve.</p>	<p>Transversal</p>	<p>4</p>	<p>Reclutamos 26 japoneses no emparentados afectados con BFIE o convulsiones infantiles benignas no familiares y sus familias, incluyendo tres familias con ICCA. Un total de 17 japoneses y taiwaneses con CwG, 50 japoneses con BFNE y 96 voluntarios sanos.</p>	<p>Se buscaron mutaciones de PRRT2 mediante secuenciación directa.</p>	<p>Se identificó una mutación de truncamiento heterocigota (c.649dupC) en 15 de 26 individuos con epilepsia infantil benigna. Las tres familias de ICCA albergaban la misma mutación. Se encontró otra mutación nueva (c.1012+2dupT) en el probando de una familia con BFIE. Sin embargo, no se encontró ninguna mutación PRRT2 ni en CwG ni en BFNE. Los resultados confirman que c.649dupC, una mutación truncante de</p>
---	------------	---	--------------------	----------	--	--	---

							PRRT2, es una mutación hotspot que da lugar a BFIE o ICCA independientemente del origen étnico. En cambio, las mutaciones de PRRT2 no parecen estar asociadas a CwG o BFNE.
Menezes LF, Júnior ES, Tibery D, Carneiro L, Schwartz E / Pharmacol / 2020	118	Revisión de la Epilepsia relacionada a canales de sodio dependientes de voltaje.	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	La falta de una correlación genotipo-fenotipo clara que ayude a orientar el asesoramiento y el tratamiento de los pacientes por parte de los profesionales sanitarios hace que sea muy complejo, y a menudo costoso, determinar un

							<p>diagnóstico correcto. En consecuencia, identificar la mutación monogénica en pacientes individuales con epilepsia es importante no sólo para el diagnóstico y el pronóstico, sino también para un enfoque terapéutico correcto.</p>
Knupp KG, Wirrel EC/ CNS Drugs/ 2018	119	Estrategias de tratamiento para el Síndrome de Dravet	Revisión bibliográfica	5	NA	NA	<p>Tanto la fenfluramina como el cannabidiol han mostrado resultados muy favorables en ensayos clínicos, y hay otros agentes en fase de desarrollo. Es muy probable que uno o varios de estos</p>

							fármacos en desarrollo en desarrollo suplantando al clobazam y al ácido valproico como tratamiento de primera línea.
Ni Yang, Wang XH, Zhang LM, Chai YM, Li WH, Zhou YF/ Seizure / 2018	120	Estudio prospectivo de la eficacia de una dieta cetogénica en 20 pacientes con síndrome de Dravet	Reporte de casos	3	Niños de 3 y 4 años nacido de padres sanos y no emparentados tras un embarazo sin complicaciones	NA	Las mutaciones en los genes de los canales de sodio son responsables de un espectro creciente de canalopatías. Las interacciones entre las variantes genéticas de SCN1A y SCN9A en pacientes han proporcionado modelos en las epilepsias poligénicas humanas. Pero el papel independiente de la mutación SCN9A en la

							epilepsia aún no está claro
Espinosa Jovel C	121	Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos	Revisión Bibliográfica	5	Pacientes pediátricos de diferentes edades que fueran diagnosticadas con diversos tipos de epilepsia	Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos y 34 estudios sobre aspectos relacionados con el uso de productos de cannabis para el tratamiento de la epilepsia	Diferentes modelos de epilepsia han demostrado que compuestos de cannabinoides tienen propiedades anticonvulsivas, por ello se ha comenzado a utilizar cannabidiol para el tratamiento de la epilepsia en humanos. La eficacia y la seguridad de estos productos han quedado demostradas en diferentes estudios abiertos y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Gataullina S, Dulac O/	122	Del genotipo al	Revisión	5	NA	NA	La genética molecular

Seizure: Eur J Epilepsy. / 2016		fenotipo en la enfermedad de Dravet.	bibliográfica				sigue identificando nuevos genes responsables del SD y otras afecciones con fenotipos similares. Los estudios neurofisiológicos en modelos animales han desempeñado un papel crucial en la explicación de las manifestaciones epilépticas y no epilépticas y la disfunción de las neuronas GABAérgicas subyace a la mayoría de los componentes de este complejo fenotipo
Ortega-Moreno L, Giráldez B, Verdú A,	123	Nueva mutación en el gen STXBP1 en un	Reportes de caso	3	Caso clínico de un varón de 19	NA *	Esta nueva mutación en el gen STXBP1,

<p>O. García-Campos GSM, JMS, Guerrero- López R./ Neurología./ 2015</p>		<p>paciente con síndrome de Ohtahara no lesional</p>			<p>meses de edad diagnosticado de SO en el que se ha identificado una mutación no descrita (c.1249 + 2T &gt; C, G417AfsX7) en el gen STXBP1</p>		<p>identificada en un paciente sin lesión cerebral estructural subyacente, amplía el espectro mutacional asociado a este devastador síndrome epiléptico</p>
<p>Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O, Salazar-Sánchez L./ Acta méd. costarric. / 2012</p>	<p>124</p>	<p>Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>La Farmacogenéticas un campo relativamente nuevo, pero varios países a nivel mundial han incorporado esta disciplina no solo en el campo investigativo, sino también en la práctica clínica. El</p>







							reconocimiento del papel que las variantes genéticas juegan en la correcta determinación del medicamento adecuado y su dosificación personalizada, así como los éxitos de marcadores como el HLA-B*57:01 en la prevención de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con abacavir, muestra que este es un avance ineludible, el cual puede generar beneficios en términos de salud y económicos para un país que
--	--	--	--	--	--	--	---

							decida aplicarlos.
--	--	--	--	--	--	--	--------------------

## Anexo 2. Imagen de ejemplo de prueba genética realizada por Genomind

GENOMIND® PROFESSIONAL PGx™

### I. VARIACIONES FARMACODINÁMICAS DE GENES

RESULTADO DE GEN	IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS	GUÍA	IMPACTO CLÍNICO
<b>SLC6A4</b> S/S [Actividad baja]	<p><i>El transportador de serotonina (SLC6A4) es una proteína transportadora sináptica responsable de la recaptación de serotonina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los ISRS actúan bloqueando este transportador para producir una respuesta terapéutica</li> <li>En personas caucásicas existe una <b>menor probabilidad de remisión y mayor riesgo de efectos secundarios con los ISRS</b></li> <li>Potencial para una mayor liberación de cortisol en respuesta al estrés</li> </ul>		<p>Evaluar alternativas a los ISRS en personas caucásicas</p> <p><b>Opciones terapéuticas: se pueden considerar IRSN u otros antidepresivos que no sean ISRS si estuvieran clínicamente indicados</b></p>
<b>FNDC</b> Val/Met [Secreción alterada del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)]	<p><i>El factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) es una proteína involucrada en el desarrollo neuronal y la plasticidad neural</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los estudios han demostrado que <b>los portadores de Met de ascendencia caucásica</b> pueden tener una <b>respuesta más deficiente a los ISRS</b>, y una <b>respuesta mejorada a los IRSN o ATC</b>. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos</li> <li>Los estudios han demostrado que <b>los portadores de Met de ascendencia asiática</b> pueden tener una <b>respuesta mejorada a los ISRS</b>.</li> <li><b>El ejercicio</b> se ha relacionado con mejoras en la cognición y la respuesta al estrés, con <b>portadores de Met que muestran una respuesta más pronunciada</b></li> </ul>		<p><b>Opciones terapéuticas:</b> aumento de los niveles de actividad física/ejercicio si fuese clínicamente apropiado</p> <p><b>Respuesta antidepresiva dependiente de la etnicidad</b></p>
<b>MTHFR</b> C677T: C/T A1298C: A/C [Actividad baja a intermedia]	<p><i>La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima responsable de la conversión del ácido fólico en metilfolato, que es un cofactor necesario para la síntesis de serotonina, norepinefrina y dopamina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de actividad reducida de la enzima MTHFR y producción reducida de metilfolato</li> <li><b>La suplementación con L-metilfolato</b> de los ISRS y los IRSN puede causar una mayor reducción de los síntomas en comparación con los ISRS/IRSN solo en el trastorno depresivo mayor</li> <li>El L-metilfolato puede ser una monoterapia efectiva para pacientes con trastorno depresivo mayor</li> </ul>		<p><b>Opciones terapéuticas: se puede utilizar L-metilfolato si estuviera clínicamente indicado</b></p>
<b>COMT</b> Val/Val [Actividad alta]	<p><i>La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es la enzima responsable de la descomposición de la dopamina en la corteza frontal del cerebro</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de una mayor actividad de la enzima COMT y una <b>disminución paralela de la dopamina en la corteza frontal</b> y de la memoria de trabajo</li> <li><b>Los estimulantes dopaminérgicos</b> pueden conducir a mayores mejoras en la función ejecutiva en comparación con los pacientes Val/Met o Met/Met</li> <li>Se ha demostrado que las terapias de estimulación cerebral como la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) aumentan la dopamina en la corteza prefrontal o se asocian con una mejor respuesta en pacientes Val/Val</li> <li>Los estudios han demostrado que los pacientes Val/Val utilizaron <b>dosis más altas de opioides para lograr la analgesia</b></li> </ul>	  	<p><b>Monitorear la respuesta a la dosis de opioides</b></p> <p><b>Opciones terapéuticas:</b> se puede considerar la administración de <b>agentes que mejoran la dopamina</b> si estuvieran clínicamente indicados</p>
<b>ADRA2A</b> C/G [Respuesta mejorada]	<p><i>El receptor adrenérgico alfa-2A (ADRA2A) es un receptor que desempeña un papel importante en la señalización de norepinefrina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Respuesta mejorada a los estimulantes</b> (en su mayoría estudios con metilfenidato) para los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes en comparación con aquellos con el genotipo C/C</li> </ul>		<p><b>Opciones terapéuticas: se puede considerar metilfenidato si estuviera indicado clínicamente para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad</b></p>

 Alerta/Precaución  Opciones guiadas de PGx

II. VARIACIONES FARMACOCINÉTICAS DE GENES

RESULTADO DE GEN	IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS	GUÍA	IMPACTO CLÍNICO
<p><b>CYP2C9</b> IM</p> <p>*1/*3 [Actividad intermedia]</p>	<p><b>Metabolizador intermedio:</b> Riesgo de <b>niveles séricos elevados</b> e interacciones farmacológicas, o <b>disminución de la producción de metabolitos activos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede considerar un ajuste de la dosis o una terapia alternativa</li> </ul>		Tenga en cuenta que puede haber una exposición alterada a medicamentos metabolizados por CYP2C9
<p><b>CYP2D6</b> PM</p> <p>*4/*4 [Actividad baja]</p>	<p><b>Metabolizador pobre:</b> Riesgo de <b>niveles séricos elevados</b> e interacciones farmacológicas, o <b>disminución de la producción de metabolitos activos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede considerar un ajuste de la dosis o una terapia alternativa</li> </ul>		Tenga en cuenta que puede haber una exposición alterada a medicamentos metabolizados por CYP2D6
<p><b>UGT1A4</b> UM</p> <p>*1a/*3b [Mayor actividad]</p>	<p><b>Metabolizador ultrarrápido:</b> Riesgo de <b>disminución de los niveles séricos</b>. Posibles eventos adversos asociados con el aumento de metabolitos activos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se puede considerar un ajuste de la dosis o una terapia alternativa</li> </ul>		Tenga en cuenta que puede haber una exposición alterada a medicamentos metabolizados por UGT1A4
<p><b>ABCB1</b> (rs2032583)</p> <p>A/G [Mayor absorción/penetración]</p>	<p><b>ATP Binding Cassette B1 (ABCB1)</b> codifica la glicoproteína P (P-gp). P-gp es una bomba de eflujo de fármacos que reduce la absorción intestinal y la penetración de ciertos fármacos en la barrera hematoencefálica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este genotipo se asocia con un <b>aumento de la exposición y la carga de efectos secundarios a varios antidepresivos</b></li> <li>Sin embargo, los estudios han demostrado que las personas con esta variante <b>respondieron a dosis más bajas</b>, tuvieron tasas de remisión más altas o menos tiempo de respuesta para citalopram, escitalopram, paroxetina, venlafaxina, amitriptilina, nortriptilina o trimipramina</li> </ul>		Tenga en cuenta que puede haber una mayor exposición a medicamentos metabolizados por ABCB1
<p><b>CYP1A2</b> EM</p> <p>*1F/*1F [Actividad normal pero sensible a la inducción]</p>	<p><b>Metabolizador extenso (sensible a la inducción):</b> Este genotipo confiere <b>actividad normal, excepto en presencia de inductores</b>. En presencia de inductores, existe riesgo de <b>disminución de los niveles séricos</b>. También existe riesgo de <b>posibles eventos adversos</b> asociadas con metabolitos activos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CYP1A2 *1F está altamente inducido por ciertas sustancias, como <b>el humo del tabaco o de la marihuana, el consumo excesivo de café o algunos medicamentos</b>; si el paciente utiliza estas sustancias, se puede considerar la administración de una dosis más alta de sustratos de CYP1A2</li> <li><b>En presencia de inductores se puede considerar un ajuste de la dosis o un tratamiento alternativo</b></li> </ul>		Tenga en cuenta que puede haber una exposición alterada a medicamentos metabolizados por CYP1A2 en presencia de inductores
<p><b>CYP2B6</b> EM</p> <p>*1/*1 [Actividad normal]</p>	<p>Las variaciones en la enzima hepática CYP2B6 pueden resultar en un metabolismo alterado de los fármacos y en niveles séricos inesperados</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este genotipo confiere <b>actividad normal</b></li> </ul>		Se espera un metabolismo normal (otros factores pueden influir en el metabolismo)
<p><b>CYP2C19</b> EM</p> <p>*1/*1 [Actividad normal]</p>	<p>Las variaciones en la enzima hepática CYP2C19 pueden resultar en un metabolismo alterado de los fármacos y en niveles séricos inesperados</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este genotipo confiere <b>actividad normal</b></li> </ul>		Se espera un metabolismo normal (otros factores pueden influir en el metabolismo)








Alerta/Precaución





Opciones guiadas de PGx


III. RESUMEN DE INTERACCIÓN DE FÁRMACOS GENÉTICOS

CLASE	MEDICACIÓN	ASOCIACIONES FARMACODINÁMICAS	GEN FARMACODINÁMICO	EXP. A FÁRMACO	GEN FARMACOCINÉTICO
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>					
Antipsicóticos de primera generación	<b>Clorpromazina</b> (Thorazine®)			↑	2D6
	<b>Flufenazina</b> (Prolixin®)			↑	2D6
	 <b>Haloperidol</b> (Haldol®)			↑	2D6, 3A4/5
	<b>Loxapina</b> (Adasuve®, Loxitane®)				3A4/5, 1A2
	<b>Perfenazina</b> (Trilafon®)			↑	2D6
	 <b>Pimozida</b> (Orap®)			↑	2D6, 3A4/5
	 <b>Tioridazina</b> (Mellaril®)			↑	2D6
	<b>Tiotixeno</b> (Navane®)				1A2
	<b>Trifluoperazina</b> (Stelazine®)			↓	1A2, UGT1A4
<b>ANSIOLÍTICOS</b>					
	<b>Alprazolam</b> (Xanax®)				3A4/5
	<b>Buspirona</b> (Buspar®)				3A4/5
	<b>Clonazepam</b> (Klonopin®)				3A4/5
	<b>Clorazepato</b> (Tranxene®)				UGT2B15
	<b>Clordiazepóxido</b> (Librium®)				3A4/5, UGT2B15
	<b>Diazepam</b> (Valium®)				2C19, 3A4/5, UGT2B15
	<b>Hidroxizina</b> (Vistaril®)				
	<b>Lorazepam</b> (Ativan®)				UGT2B15
	<b>Oxazepam</b> (Serax®)				UGT2B15
	<b>Temazepam</b> (Restoril®)				UGT2B15



 Alerta/Precaución

 Opciones guiadas de PGx

 Reducción de la exposición al fármaco con inductores 1A2

 Exp. a fármaco

### III. RESUMEN DE INTERACCIÓN DE FÁRMACOS GENÉTICOS

CLASE	MEDICACIÓN	ASOCIACIONES FARMACODINÁMICAS	GEN FARMACODINÁMICO	EXP. A FÁRMACO	GEN FARMACOCINÉTICO
<b>ESTABILIZADORES DEL HUMOR/ANTICONVULSIVOS</b>					
	<b>Carbamazepina</b> (Equetro®, Tegretol®)	 No iniciar la terapia: Mayor riesgo de reacciones cutáneas inducidas por fármacos	HLA-B		3A4/5
	<b>Gabapentina</b> (Neurontin®)				
	<b>Lamotrigina</b> (Lamictal®)	 Posible mayor riesgo de reacciones cutáneas inducidas por fármacos	HLA-B	↓	UGT1A4
	<b>Litio</b> (Lithobid®, Eskalith®)				
	<b>Oxcarbazepina</b> (Trileptal®, Oxtellar®)	 No iniciar la terapia: Mayor riesgo de reacciones cutáneas inducidas por fármacos	HLA-B		
	<b>Pregabalina</b> (Lyrica®)				
	<b>Topiramato</b> (Topamax®)				
	<b>Valproato</b> (Depakote®, Depakene®)			↑	2C9



Alerta/Precaución



Opciones guiadas de PGx



Reducción de la exposición al fármaco con inductores 1A2



Exp. a fármaco



[1] Para obtener más información, vea las notas al pie de página en el Resumen de interacción de fármacos genéticos